

## **RECOMMENDATION**

**Taking in consideration the current data, we recommend the following:**

1. Health education of the farmers about safety precautions during handling pesticides is mandatory in rural areas.
2. Training and orientation of primary health care physicians about the symptoms, signs and first aid management of organophosphate poisoning.
3. Creation of rapid organized system of referral of intoxicated patients to poison control centers.
4. Solitary administration of atropine in classical doses is still a recommended line of treatment of cholinesterase inhibitors toxicity. Therefore, in rural areas, administration of atropine is a sufficient line of treatment in such cases until referral to the poison centers.
5. More large controlled experimental studies are needed for assessment of the validity and feasibility of the CPK as a marker for organophosphate poisoning.
6. The CPK should be considered as an alternative to the plasma cholinesterase in diagnosis and follow-up of cases of organophosphates poisoning.

## REFERENCES

1. Pohanka M. Acetylcholinesterase inhibitors: a patent review (2008-present). *Expert Opin Ther Pat* 2012; 22(8):871-86.
2. Campbell NA, Reece JB. *Biology*. 6<sup>th</sup> edition. San Francisco, CA: Pearson Education, Inc. 2002, 48:1037.
3. Silbernagl S, Despopoulos A. Acetylcholines and Cholinergic Transmission. In: Silbernagl S, Despopoulos A (Editors), *Color Atlas of Physiology*, 6<sup>th</sup> edition, Chapter 3; Autonomic Nervous System, p. 78-86. Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstrae 14, 70469 Stuttgart, Germany. 2009.
4. Bear M, Paradiso M, Connors BW. *Neuroscience: Exploring the Brain*. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
5. Kandel ER, Schwartz JH, Jessell T. *Principles of Neural Science*. New York: McGraw-Hill; 2000:103-5.
6. Boron WF, Boulpaep EL. *Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach*. Philadelphia: Saunders; 2004:12-15.
7. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: Saunders 2005:95-98.
8. Koeppen BM, Stanton BA. *Berne and Levy Physiology*. St. Louis: Mosby; 2008:198-201.
9. Katzung BG. *Basic and clinical pharmacology: Introduction to autonomic pharmacology*. 8<sup>th</sup> edition). The McGraw Hill Companies. pp. 75–91. ISBN 978-0-07-160405-5. 2001.
10. Taylor P, Radic Z. The cholinesterases: from genes to proteins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1994; 34:281-320.
11. Ariel N, Ordentlich A, Barak D, Bino T, Velan B, Shafferman A. The 'aromatic patch' of three proximal residues in the human acetylcholinesterase active centre allows for versatile interaction modes with inhibitors. *Biochem J* 1998; 335:95-102.
12. Pohanka M. Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor is a target in pharmacology and toxicology. *Int J Mol Sci* 2012; 13(2):2219-38.
13. Pohanka M. Cholinesterases, a target of pharmacology and toxicology. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011; 155(3):219-29.
14. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia AS, McNamara JO, White LE. *Neuroscience*. 4<sup>th</sup> edition. Sinauer Associates. 2004:121–2.
15. Rhee IK, Appels N, Hofte B, Karabatak B, Erkelens C, Stark LM, Flippin LA, Verpoorte R. Isolation of the acetylcholinesterase inhibitor ungeremine from *Nerine bowdenii* by preparative HPLC coupled on-line to a flow assay system. *Biol Pharm Bull* 2004; 27(11):1804-9.

16. Wang BS, Wang H, Wei ZH, Song YY, Zhang L, Chen HZ. Efficacy and safety of natural acetylcholinesterase inhibitor huperzine A in the treatment of Alzheimer's disease: an updated meta-analysis. *J Neural Transm* 2009; 116(4):457-65.
17. Lang UE, Jockers-Scherübl MC, Hellweg R. State of the art of the neurotrophin hypothesis in psychiatric disorders: implications and limitations. *J Neural Transm* 2004; 111(3):387-411.
18. Shaked I, Meerson A, Wolf Y, Avni R, Greenberg D, Gilboa-Geffen A, Soreq H. MicroRNA-132 potentiates cholinergic anti-inflammatory signaling by targeting acetylcholinesterase. *Immunity* 2009; 31(6):965-73.
19. Eubanks LM, Rogers CJ, Beuscher AE 4<sup>th</sup>, Koob GF, Olson AJ, Dickerson TJ, Janda KD. A molecular link between the active component of marijuana and Alzheimer's disease pathology. *Mol Pharm* 2006; 3(6):773-7.
20. Colović MB, Krstić DZ, Lazarević-Pašti TD, Bondžić AM, Vasić VM. Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Curr Neuropharmacol* 2013; 11(3):315-35.
21. Ecobichon DJ. Toxic effects of pesticides. In: Klaassen CD (Editor), Casarett and Doull's Toxicology. 5<sup>th</sup> edition. McGraw Hill, New York, 2001:643–690.
22. Pope C, Karanth S, Liu J. Pharmacology and toxicology of cholinesterase inhibitors: uses and misuses of a common mechanism of action. *Environ Toxicol Pharmacol* 2005; 19(3):433-46.
23. Taylor P. Anticholinesterase agents. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG (Editors), Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10<sup>th</sup> edition. McGraw Hill, New York, 2001:175–191.
24. Benschop HP, Trap HC, Spruit HE, Van Der Wiel HJ, Langenberg JP, De Jong LP. Low level nose-only exposure to the nerve agent soman: toxicokinetics of soman stereoisomers and cholinesterase inhibition in atropinized guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 1998; 153(2):179-85.
25. Karalliedde L. Organophosphorus poisoning and anaesthesia. *Anaesthesia* 1999; 54:1073–1088.
26. Pandit V, Seshadri S, Rao SN, Samarasinghe C, Kumar A, Valsalan R. A case of organophosphate poisoning presenting with seizure and unavailable history of parenteral suicide attempt. *J Emerg Trauma Shock* 2011;4(1):132-4.
27. Jayaratnam J. Pesticide poisoning as a global health problem. *World Health Stat Q* 1990;43:139–144.
28. Worek F, Szinicz L, Thiermann H. Estimation of oxime efficacy in nerve agent poisoning: a kinetic approach. *Chem Biol Interact* 2005;157-158:349-52.
29. Bonner MR, Coble J, Blair A, Beane Freeman LE, Hoppin JA, Sandler DP, Alavanja MC. Malathion exposure and the incidence of cancer in the agricultural health study. *Am J Epidemiol* 2007; 166(9):1023-34.

30. Balali-Mood M, Hefazi M. The pharmacology, toxicology, and medical treatment of sulphur mustard poisoning. *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19(3):297-315.
31. Sams C, Cocker J, Lennard MS. Biotransformation of chlorpyrifos and diazinon by human liver microsomes and recombinant human cytochrome P450s (CYP). *Xenobiotica*. 2004;34(10):861-73.
32. Yurumez Y, Durukan P, Yavuz Y, Ikizceli I, Avsarogullari L, Ozkan S, Akdur O, Ozdemir C. Acute organophosphate poisoning in university hospital emergency room patients. *Intern Med* 2007;46(13):965-9.
33. Costa LG, Cole TB, Vitalone A, Furlong CE. Measurement of paraoxonase (PON1) status as a potential biomarker of susceptibility to organophosphate toxicity. *Clin Chim Acta* 2005; 352:37-47.
34. Sultatos LG. Mammalian toxicology of organophosphorus pesticides. *J Toxicol Environ Health* 1994;43(3):271-89.
35. Thomas KW, Dosemeci M, Hoppin JA, Sheldon LS, Croghan CW, Gordon SM, Jones ML, Reynolds SJ, Raymer JH, Akland GG, Lynch CF, Knott CE, Sandler DP, Blair AE, Alavanja MC. Urinary biomarker, dermal, and air measurement results for 2,4-D and chlorpyrifos farm applicators in the Agricultural Health Study. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2010;20(2):119-34.
36. Balali-Mood M, Balali-Mood K. Neurotoxic disorders of organophosphorus compounds and their managements. *Arch Iran Med* 2008;11(1):65-89.
37. Yang CC, Deng JF. Intermediate syndrome following organophosphate insecticide poisoning. *J Chin Med Assoc* 2007; 70(11):467-72.
38. Leibson T, Lifshitz M. Organophosphate and carbamate poisoning: review of the current literature and summary of clinical and laboratory experience in southern Israel. *Isr Med Assoc J* 2008;10(11):767-70.
39. Eddleston M. The pathophysiology of organophosphorus pesticide self-poisoning is not so simple. *Neth J Med* 2008;66(4):146-8.
40. Gallo MA, Lawryk NJ. *Handbook of Pesticide Toxicology*. New Jersey: Academic Press Inc. 1991:120-135.
41. Aaron CK. Organophosphates and carbamates. In: Ford MD, Delaney KA, Ling LJ, Erickson T, editors. *Clinical toxicology*. WB Saunders Company; Philadelphia: 2001:819–828.
42. Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA. Randomised controlled trial of routine single or multiple dose superactivated charcoal for self-poisoning in a region with high mortality. *Clin Toxicol* 2005;43:442–443.
43. Gu YL, Wan WG, Xu ML, Zou HJ. Gastric lavage for organophosphate pesticide poisoned patients [in Chinese] *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi* 2004;22:388–390.

44. Vale JA, Kulig K; American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004; 42(7):933-43.
45. Brown JH, Taylor P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, editors. *Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 10<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill; New York: 2001:155–173.
46. Heath AJW, Meredith T. Atropine in the management of anticholinesterase poisoning. In: Ballantyne B, Marrs T, editors. *Clinical and experimental toxicology of organophosphates and carbamates*. Butterworth Heinemann; Oxford: 1992:543–54.
47. Eddleston M, Buckley NA, Checketts H. Speed of initial atropinisation in significant organophosphorus pesticide poisoning—a systematic comparison of recommended regimens. *J Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:865–875.
48. Eyer P, Buckley NA. Pralidoxime for organophosphate poisoning. *Lancet* 2006; 368:2110–1.
49. Pawar KS, Bhoite RR, Pillay CP, Chavan SC, Malshikare DS, Garad SG. Continuous pralidoxime infusion versus repeated bolus injection to treat organophosphorus pesticide poisoning: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368:2136–41.
50. Peter JV, Moran JL. Role of oximes in human organophosphate poisoning—a critical look at the evidence. In: Nayyar V, editor. *Critical Care Update 2004*. Jaypee; New Delhi: 2004:153–63.
51. Eddleston M, Karalliedde L, Buckley N. Pesticide poisoning in the developing world—a minimum pesticides list. *Lancet* 2002; 360:1163–1167.
52. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008; 371(9612):597-607.
53. Eyer P. The role of oximes in the management of organophosphorus pesticide poisoning. *Toxicol Rev* 2003; 22:165–190.
54. Sidell FR. Nerve agents. In: Sidell FR, Takafuji ET, Franz DR, editors. *Medical aspects of chemical and biological warfare*. Borden Institute, Walter Reed Army Medical Center; Washington, DC: 2006:129–79.
55. Wallimann T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K, Eppenberger HM. Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis. *Biochem J* 1992; 281(Pt 1):21-40.
56. Strømme JH, Rustad P, Steensland H, Theodorsen L, Urdal P. Reference intervals for eight enzymes in blood of adult females and males measured in accordance with the International Federation of Clinical Chemistry reference system at 37 degrees C: part of the Nordic Reference Interval Project. *Scand J Clin Lab Invest*. 2004; 64(4):371-84.

57. Tietz NW, Shuey DF, Wekstein DR. Laboratory values in fit aging individuals-sexagenarians though centenarians. *Clin Chem* 1992; 38:1167-85.
58. Amelink GJ, Koot RW, Erich WB, Van Gijn J, Bar PR. Sex-linked variation in creatine kinase release, and its dependence on oestradiol, can be demonstrated in an in-vitro rat skeletal muscle preparation. *Acta Physiol Scand* 1990;138:115-24.
59. Fallon KE, Sivyer G, Sivyer K, Dare A. The biochemistry of runners in a 1600 km ultramarathon. *Br J Sports Med* 1999;33:264-69.
60. Makinen TM, Rintamaki H, Karpakka J, Komulainen J, Hissa R. Submaximal exercise in the cold: does cooling potentiate the development of muscle injuries in the rat? *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 1998;121:273-8.
61. Galla JM, Mahaffey KW, Sapp SK. Elevated creatine kinase-MB with normal creatine kinase predicts worse outcomes in patients with acute coronary syndromes: results from 4 large clinical trials. *Am Heart J* 2006;151:16-24.
62. Taylor MR, Slavov D, Ku L. Prevalence of desmin mutations in dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2007;116:1244-51.
63. Hekimsoy Z, Oktem IK. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 2005;31:171-175.
64. Brancaccio P, Maffulli N, Limongelli FM. Creatine kinase monitoring in sport medicine. *Br Med Bull.* 2007;81-82:209-30.
65. Sato K, Yoneda M, Hayashi K, Nakagawa H, Higuchi I. A steroid-responsive case of severe rhabdomyolysis associated with cytomegalovirus infection. *Rinsho Shinkagaku* 2006;46:312-6.
66. Krivickas LS. Recurrent rhabdomyolysis in a collegiate athlete: a case report. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:407-410.
67. Ricaurte B, Guirguis A, Taylor HC, Zabriskie D. Simvastatin–amiodarone interaction resulting in rhabdomyolysis, azotemia and possible hepatotoxicity. *Ann Pharmacother* 2006; 40:753-7.
68. Mansi IA, Huang J. Rhabdomyolysis in response to weight-loss herbal medicine. *Am J Sci* 2004; 327:356-7.
69. Malm C, Sjodin TL, Sjoberg B. Leukocytes, cytokines, growth factors and hormones in human skeletal muscle and blood after uphill or downhill running. *J Physiol* 2004; 556:983-1000.
70. Serrão FV, Foerster B, Spada S. Functional changes of human quadriceps muscle injured by eccentric exercise. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36:781-6.
71. Helers GG, Ball TE, Liston L. Creatine kinase levels are elevated during 2-A-day practices in collegiate football players. *Athletic Training* 2002; 37:151-6.

72. Brayne CE, Dow L, Calloway SP, Thompson RJ. Blood creatine kinase isoenzyme BB in boxers. *Lancet* 1982; 2:1308-9.
73. Koutedakis Y, Raafat A, Sharp NC, Rosmarin MN, Beard MJ, Robbins SW. Serum enzyme activities in individuals with different levels of physical fitness. *J Sports Med Phys Fitness* 1993; 33:252-7.
74. Schillinger A, Koenig D, Haefele C. Effect of manual lymph drainage on the course of serum levels of muscle enzymes after treadmill exercise. *Am J Phys Med Rehabil* 2006; 85:516-20.
75. Senanayake N, de Silva HJ, Karalliedde L. A scale to assess severity in organophosphorus intoxication: POP scale. *Hum Exp Toxicol* 1993; 12:297-9.
76. Rosalki SB. An improved procedure for serum creatine phosphokinase determination. *J Lab Clin Med* 1967; 69:696-05.
77. Jones A. Poisoning and overdose. In: Provan D, Krentz A. *Oxford Handbook of Clinical and Laboratory Investigation*. New York: Oxford University Press 2003; 459-86.
78. Kratz A, Sluss PM, Januzzi JL, Lewandrowski KB. Laboratory values of clinical importance. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 16<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 2005:A1-A15.
79. Tietz NW. *Textbook of Clinical Chemistry*. WB Saunders Co., Philadelphia. 1999.
80. Burtis AC, Ashwood ER and Bruns DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 3<sup>rd</sup> Edition, Elsevier Saunders, USA, 2006:619-21.
81. Gangandeeep S, Dheeraj K. Neurology of acute organophosphate poisoning. *Neurology India* 2009; 57(2):119-20.
82. Sebai A. Pesticides Committee defying that there will be evidence of registration of internationally banned pesticides, *Al-Ahram economic*. October 2011. Available from: <http://dieital.ahram.org.eg/articles.asrJx?Serial=a672862&eid~38>
83. Fujikawa Y, Satoh T, Suganuma A, Suzuki S, Yamaura Y. Extremely sensitive biomarker of acute organophosphorus insecticide exposure. *Hum Exp Toxicol* 2005; 24(6):333-6.
84. Farahat FM, Ellison CA, Bonner MR, McGarrigle BP, Crane AL, Fenske RA, Lasarev MR, Rohlman DS, Anger WK, Lein PJ, Olson JR. Biomarkers of chlorpyrifos exposure and effect in Egyptian cotton field workers. *Environ Health Perspect* 2011; 119(6):801-6.
85. Eddleston M, Phillips MR. Self poisoning with pesticides. *BMJ* 2004; 328(7430):42-4.
86. Wang R, Tang XC. Neuroprotective effects of huperzine A. A natural cholinesterase inhibitor for the treatment of Alzheimer's disease. *Neurosig* 2005; 14(1-2):71-82.

87. El-Masry M and Tawfik H. Annual Report of the Poison Control Centre of Ain Shams University Hospital, Cairo, Egypt. *Ain Shams Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology* 2013; 20:10-7.
88. Shreed S, Tawfik N, Mohammed N. EL-Mahdi M. Toxic agents used for parasuicide in Damietta Governorate, Egypt *Middle East Current Psychiatry* 2011; 18: 11-7.
89. Ali E, El-Bakry A, Ali M. A study of unnatural deaths in medicolegal autopsies at Dakhliya locality. *Mansoura J Forensic Med Clin Toxicol* 2007; 15(1): 33-43.
90. Kwong TC. OP pesticides: biochemistry and clinical toxicology. *Therapeutic Drug Monitoring* 2002; 24:144-9.
91. Balouch GH, Yousfoni AH, Jaffery MH, Devrajani BR, Shah SZA, Baloch ZA, Electrocardiographical Manifestations of Acute Organophosphate Poisoning. *World Applied Sciences Journal* 2012; 16(8):1118-22.
92. Turabi A, Danyal A, Hasan S, Durrani and Ahmed M. Organophosphate poisoning in the urban population; study conducted at national poison control center, Karachi. *Biomedica* 2008; 24:124-9.
93. Goel A, Joseph S, Dutta TK. Organophosphorus poisoning: predicting the need for ventilator support. *JAPI* 1998; 46:786-90.
94. Marahatta SB, Singh J, Shrestha R, Koju R. Poisoning cases attending emergency department in Dhulikhel Hospital-Kathmandu University Teaching Hospital. *KUMJ* 2009; 7(26):152-6.
95. Thunga G, Sam KG, Khera K, Pandey S, Vidya S. Evaluation of incidence, clinical characteristics and management in organophosphorus poisoning patients in a tertiary care hospital. *J Toxic Envir Heal Sci* 2010; 2(5):73-6.
96. Jeyaratnam J, De alwis seneviratne R, Copplestone J. Survey of pesticide poisoning in Sri Lanka. *Bulletin of the WHO* 1982; 60(4); 615-9.
97. Ahmed M, Hashim M, Khalaf M. Role of fresh frozen plasma and magnesium sulfate in the management of acute human poisoning by organophosphorus insecticides. *El-Minia Med Bull* 2010; 21(2):282-95.
98. Mashali A, Nounou H, Sharara G, Abdel Aziz M. Role of oxidative stress and apoptosis in acute Organophosphorus intoxicated patients. *Journal of Medical Research Institute* 2005; 26(3):255-63.
99. Diab M. Effect of induced alkalinisation with sodium bicarbonate in acute organophosphorus insecticides poisoning (M.S. Thesis). Egypt, Alexandria University; 2011.
100. Ibrahim M, EL-Masry M, Hagraas A, Ali N, Mostafa A. comparison of the accuracy of two scoring systems in predicting the outcome of organophosphate intoxicated patients admitted to intensive care unit (ICU). *J For Sci* 2011; 1:41-7.

101. Khan MM, Reza H. Gender differences in nonfatal suicidal behavior in Pakistan: significance of sociocultural factors. *Suicide Life Threat Behav* 1998; 28(1):62-8.
102. Saadeh AM, al-Ali MK, Farsakh NA, Ghani MA. Clinical and sociodemographic features of acute carbamate and organophosphate poisoning: a study of 70 adult patients in north Jordan. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34(1):45-51.
103. Uma MA. Correlation of serum cholinesterase levels, clinical score at presentation and severity of Organophosphorus compound poisoning [Thesis M.D] Rajiv Gandhi, Bangalore, Karnataka: University of Health Sciences 2011.
104. Venkateswara G. Serum Cholinesterase Levels in Organophosphorus Poisoning Patients on Ventilatory Support [Thesis M.D.] Bellary, Vijayanagar Institute Of Medical Sciences 2005.
105. Shah HD, Makwava PV, Odedara RV. Acute Organophosphorus Poisoning And Clinical Admission Score Association Among Patients Admitted In Emergency Ward Of A Tertiary Teaching Hospital Of Medical College. *JPBMS* 2012; 17(8):1-5.
106. WHO/ILOP/UNEP. Environmental Health criteria. Organophosphorus Insecticides: A General Introduction-Geneva, World Health Organization (WHO) 1986; 17:111.
107. Canetto S, Sakinofsky I. The gender paradox in suicide. *Suicide and Life Threatening Behavior* 1998; 28:1-23.
108. Tchounwou P, Ashour B, Moreland-Young C, Ragheb D, Romeh A, Goma EA. Health risk assessment of pesticide usage in Menia Al-Kamh province of Sharkia Governorate in Egypt. *Int J Mol Sci* 2002; 3:1082-94.
109. Sahin HA, Sahin I, Arabaci F. Sociodemographic factors in organophosphate poisonings: a prospective study. *Hum Exp Toxicol* 2003; 22(7):349-53.
110. Okasha A, Lotaief F, EL-Mahallawy N. descriptive study of attempted suicide in Cairo. *Egypt J Psychiatry* 1986; 9:53-90.
111. Fahmy MT, Effat S, Fahiem B, EL\_Hady HM. Psychological profile of adolescent suicide attempters. *Curr Psychiatry* 1996; 3:167-78.
112. Mosa SS, Tawfic NM, Mohammed TT, Hassan AM, EL-Sedawy AH. Clinical toxicological study of acute carbamazepine toxicity. Egypt, Al-Azhar University; 2005.
113. Peter ML, Paul R, John RS, Carol LB. Gender Differences in Suicide Attempts from Adolescence to Young Adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001; 40(4):427-34.
114. Elgendi M, Halawa H, Bayoumy I. Electroneurophysiological monitoring as an early severity predictor in acute anticholinesterase poisoned patient and the effect of oxime therapy manipulation. *Egypt J Neurol Psychiat Neurosurg* 2008; 45 (2): 443-58.

115. Ozturk MA, Kelestimur F, Kurtoglu S. Antic-holinesterase poisoning in Turkey-clinical laboratory and radiological evaluation of 269 cases. *Hum Exp Toxicol* 1990; 9:273-90.
116. Pimentel J, Da Costa R. Effects of organophosphates on the heart. In: Ballantyne B, Marrs T, editors. *Clinical & Experimental Toxicology of Organophosphates and Carbamates*. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1992:145-8.
117. Lotti M. Clinical Toxicology of Anticholinesterase Agents in Humans In: Krieger R, editor. *Handbook of pesticide toxicology*. 2<sup>nd</sup> edition, Academic Press; 2001:111-6.
118. Maickel RP. Interaction of drugs with autonomic nervous function and thermoregulation. *Fed Proc* 1970; 29:1973-9.
119. Moffatt A, Mohammed F, Eddleston, Azher SH, Eyer P, Buckley N. Hypothermia and Fever After Organophosphorus Poisoning in Humans-A Prospective Case Series. *J Med Toxicol* 2010; 6:379-85.
120. Saadeh AM, al-Ali MK, Farsakh NA, Ghani MA Clinical and sociodemographic features of acute carbamate and organo-phosphate poisoning: a study of 70 adult patients in north Jordan. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34:45-51.
121. Ochi G, Watanabe K, Tokuoka H, Hatakenaka S, Arai T. Neuroleptic malignant-like syndrome: a complication of acute organophosphate poisoning. *Can J Anaesth*. 1995; 42:1027-30.
122. Hantson P, Hainaut P, Vander SM, Mahieu P. Regulation of body temperature after acute organophosphate poisoning. *Can J Anaesth* 1996; 43:755.
123. Namba T, Nolte CT, Jackrel J, Grob D. Poisoning due to organophosphate insecticides. Acute and chronic manifestations. *Am J Med* 1971; 50:475-92.
124. Kafalliedde L, Senanayake N. Acute organophosphorus insecticide poisoning in Sri Lanka. *Forensic Sci Int* 1988; 36:97-100.
125. Agarwal SB. A clinical, biochemical, neurobehavioural, and sociopsychological study of 190 patients admitted to hospital as a result of acute organophosphate poisoning. *Environ Res* 1993; 62:63-70.
126. Nhachi CF. An evaluation of organophosphate poisoning cases in an urban setting in Zimbabwe. *East Afr Med J* 1988; 65:588-92.
127. Mokhlesi B, Leiken JB, Murray P, Corbridge TC. Adult toxicology in critical care: part I: general approach to the intoxicated patient. *Chest*. 2003; 123(2):577-92.
128. Bhattacharyya K, Phaujdar S, Sarkar R, Mullick OS. Serum creatine phosphokinase: a probable marker of severity in organophosphorus poisoning. *Toxicol Int* 2011; 18(2):117-23.
129. Ford M, Delaney K, Ling L. *Clinical Toxicology*. 1<sup>st</sup> edition. Philadelphia: WB Saunders; 2001:956-59.

130. Johnson M, Jacobson D, Meredith T, Eyer P, Heath A, Ligtenstein D. Evaluation of antidotes for poisoning by Organophosphorus pesticides. *Emerg Med* 2000; 12:22-37.
131. Yilmazlar A, Ozyurt G. Brain involvement in organophosphate poisoning. *Environ Res* 1997; 74:104-9.
132. Maynard R, Beswick F. Organophosphorus compounds as chemical warfare agents. In: Ballantyne B, Marrs TC, editors. *Clinical and experimental toxicology of organophosphates and carbamates*. Oxford, England: Butterworth-Heinemann; 1992; 373-85.
133. Rehiman S, Lohani SP, Bhattarai MD. Correlation of serum cholinesterase level, clinical score at presentation and severity of Organophosphorus poisoning. *J Nepal Med Assoc* 2008; 47(170):47-52.
134. Kumar AP. Clinical profile of Organophosphorus and carbamate poisoning-NIMS experience. *JAPI* 2001; 49:91.
135. Orluwene CG, Ejilemele AA. Comparison of red cell cholinesterase and plasma cholinesterase activities in early detection of organo-phosphorus toxicity in exposed industrial workers in Port Harcourt, Nigeria. *Niger J Med* 2006; 15(3):314-7.
136. Katz KD. Organophosphate Toxicity. *Medscape*. 27-1-2015.
137. Mekonnen Y, Ejigu D. Plasma cholinesterase level of Ethiopian farm workers exposed to chemical pesticide. *Occup Med (Lond)* 2005; 55(6):504-5.
138. Orluwene CG, Ejilemele AA, Ojule AC, Wakwe VC. Effect of organo-phosphorus compounds on plasma cholinesterase levels in industrial and non-industrial workers in Port Harcourt. *Niger Postgrad Med J* 2007; 14(2):84-9.
139. Agarwal SB, Bhatnagar VK, Agarwal A, Agarwal U, Venkaiah K and Nigam SK. Impairment in clinical indices in acute organophosphate insecticide poisoning patients in India. *Internet J Toxicol* 2007; 4:1.
140. Vanneste Y and Lison D. Biochemical changes associated with muscle fibre necrosis after experimental organophosphate poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1993; 12(5):365-70.
141. Bong S, Moon J, Nam K, Lee K, Chi Y, Hwang K. Structural studies of human brain-type creatine kinase complexed with the ADP-Mg<sup>2+</sup>-NO<sub>3</sub><sup>-</sup>-creatine transition-state analogue complex. *FEBS Lett* 2008; 582(28):3959-65.
142. Armstrong AW and Golan DE. Pharmacology of Hemostasis and Thrombosis. In: Golan DE, Tashjian A H, Armstrong EJ, Armstrong AW. *Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2008:388.
143. Calore EE, Sesso A, Puga FR, Cavaliere MJ, Calore NM, Weg R. Sarcoplasmic lipase and non-specific esterase inhibition in myofibers of rats intoxicated with the organophosphate isofenphos. *Exp Toxicol Pathol* 1999; 51:27-33.

144. De Wilde V, Vogelaers D, Colardyn F, Vanderstraeten G, Van den Neucker K, De Bleecker J et al. Postsynaptic neuromuscular dysfunction in organophosphate induced intermediate syndrome. *Klin Wochenschr* 1991;69:177-83.
145. Sahjian M and Frakes M. Crush Injuries: Pathophysiology and Current Treatment. *Nurse Pract* 2007; 32:13-8.
146. Eddleston M, Mohamed F, Davies JO, Eyer P, Worek F, Sheriff MH, Buckley NA. Respiratory failure in acute organophosphorus pesticide self-poisoning. *QJM* 2006; 99:513-22.
147. Liu JH, Chou CY, Liu YL, Liao PY, Lin PW, Lin HH, Yang YF. Acid-base interpretation can be the predictor of outcome among patients with acute organophosphate poisoning before hospitalization. *Am J Emerg Med* 2008; 26:24-30.
148. Warburton D, Singer DB, Oh W. Effects of acidosis on the activity of creatine phosphokinase and its isoenzymes in the serum of newborn infants. *Pediatrics* 1981; 68:195-7.
149. Iyyadurai R, Peter JV, Immanuel S, Begum A, Zachariah A, Jasmine S, Abhilash KP. Organophosphate-pyrethroid combination pesticides may be associated with increased toxicity in human poisoning compared to either pesticide alone. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52(5):538-41.
150. Basher A, Rahman SH, Ghose A, Arif SM, Faiz MA, Dawson AH. Phase II study of magnesium sulfate in acute organophosphate pesticide poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2013; 51(1):35-40.
151. Lee P, Tai DY. Clinical features of patients with acute organophosphate poisoning requiring intensive care. *Intensive Care Med* 2001; 27(4):694-9.

## المخلص العربي

لا يزال التسمم بالمركبات المثبطة لإنزيم كولينستيريز من المشكلات العالمية خصوصاً في الدول النامية كمصر. فالمركبات العضوية الفسفورية تستخدم على نطاق واسع كمبيدات حشرية في الزراعة وأيضاً كمبيدات حشرية منزلية، التسمم بتلك المركبات يكون إما عن طريق الإستنشاق أو الأكل أو التعرض الجلدي.

إن سهولة الوصول لتلك المركبات وأيضاً إستعمالها الشائع يجعل التسمم الذاتي بها من الأمور الشائعة كمحاولة الإنتحار خصوصاً في الحالات صغيرة السن أو بالإبتلاع العرضي خصوصاً في العمال الزراعيين.

والمركبات العضوية الفوسفورية تعمل بشكل أساسي عن طريق تثبيط إنزيم أسيتيل كولينستيريز والذي يؤدي إلى تراكم مركب أسيتيلكولين وحدوث علامات وأعراض مميزة في شكل أعراض مسكرينية و أعراض نيكوتينية وأعراض تتعلق بالجهاز العصبي المركزي.

وهناك مضاعفات خطيرة ربما تنتج من التسمم بتلك المركبات، وإحداها هي ظاهرة تداخل الأعراض والتي تتميز بضعف في العضلات وربما تؤدي إلى فشل تنفسي ومن ثم يحتاج المريض إلى دعم تنفسي في شكل جهاز التنفس الميكانيكي.

ويمكن تشخيص التسمم بتلك المركبات بواسطة التاريخ المرضي إما من المريض أو من أقاربه وبواسطة الصورة الإكلينيكية المميزة.

وحيث ان الصورة الإكلينيكية ليست كافية وحدها للوصول إلى تقرير كافي لحالة سمية المريض ودرجة شدتها ومن ثم فان الفحص المعملي الشامل أصبح إلزامياً خلال العقود القليلة الماضية خاصة مع زيادة عدد حالات الإصابة بالتسمم بتلك المركبات.

والغرض من هذه الدراسة هو التحقق من صحة بعض المؤشرات كعلامات محتملة لشدة التسمم بالمبيدات الحشرية المثبطة لإنزيم الكولينستيريز. وقد تم تنفيذ العمل الحالي على 60 مريض والذين أدخلوا بوحدة السموم بالمستشفى الرئيسي الجامعي بالأسكندرية في الفترة من الأول من نوفمبر 2013 إلى نهاية أكتوبر 2014 وذلك بعد الموافقة المبنية علي علم.

وطبقاً للورقة الإكلينيكية فقد إستخدمت البنود الآتية لتقييم المرضى : التاريخ المرضي (الإسم-العنوان(محل الإقامة) - العمر - الجنس - الحالة الإجتماعية - التعليم - عادات هامة (التدخين) - طريقة تناول السم - الظروف المحاطة بذلك. الفحص الإكلينيكي : العلامات الحيوية (النض - ضغط الدم - معدل التنفس - درجة الحرارة) والنتائج الجسمانية (حجم حدقة العين) - الأعراض المسكرينية و النيكوتينية - أعراض الجهاز العصبي المركزي ومستوى الوعي. الفحوصات: رسم القلب كهربائياً مستوى الكولينستيريز بالدم - مستوى الكرياتينين فوسفوكينيز (أولى ونهائي) - غازات الدم (حمضية الدم - نسبة البيكربونات بالدم - نسبة ثاني أكسيد الكربون بالدم). علاج المرضى.

وبالإشارة إلى البيانات الديموجرافية، فإن متوسط العمر للمرضى الخاضعين للدراسة كان  $10.1 \pm 3$  سنة، مع حد أدنى للسنة 18 عاماً والحد الأقصى للعمر 52 عاماً. وكان 32 مريضاً (53.3%) من المزارعين، 17 مريضاً (28.3%) طالباً وطالبة، و 8 (13.3%) عمالاً و 3 كن ربوات البيوت (5%). وكان 12 مريضاً من سكان المناطق المدنية (8 ذكور و 4 إناث 6.7%)، ومع ذلك، كان 80% من المرضى (48 مريضاً) من سكان المناطق الريفية (34 من الذكور و 14 إناث 23.3%). وتعرض ما يقرب من جميع المرضى عن طريق الخطأ إلى مركبات التسمم 52 مريضاً، 86.7%، 40 من الذكور 66.7% و 12 من الإناث 20%)، ومع ذلك، لم يتعرض سوى 8 من المرضى عمداً إلى مركبات التسمم (عن طريق محاولات الإنتحار) 3.3% ذكور و 6 إناث 10%).

وأظهر الفحص الإكلينيكي للمرضى الخاضعين للدراسة أن أكثر الأعراض انتشاراً في المرضى الخاضعين للدراسة كانت الأعراض المسكرينية: القيء ( 55 مريضاً؛ 91.6%)، يليه بطئ ضربات القلب 44 مريضاً (73.33%)، يليها زيادة إفراز اللعاب في 41 مريضاً (68.3%) ثم ضيق حدقة العين في 30 مريضاً (50%)، وأقل الأعراض كانت بطئ ضربات القلب 3 مرضى (5%). والطريقة الرئيسية لتناول السم ليست عن طريق الفم (الإستنشاق، عبر الجلد)، والتي سجلت 42 حالة (70%)، 30 من الذكور [50%] و 12 من الإناث [20%]، بينما التعاطي عن طريق الفم كان مسجلاً في 18 حالة (30%)؛ 8 من الذكور [13.3%] و 10 من الإناث [16.7%]. 17

مريضاً (28.3٪، 17 ذكور، 0 إناث) تم تصنيفهم على أنهم حالات تسمم بسيطة، وتم تصنيف 32 مريضاً (53.4٪) على أنهم حالات تسمم متوسطة و 11 مريضاً (18.3٪، 0 ذكور، 11 إناث) تم تصنيفهم على أنهم حالات تسمم شديدة.

وبالإشارة إلى النتائج المعملية للمرضى الذين تمت عليهم الدراسة فإن العينة الإجمالية كان بها متوسط المستوى الأولي للكرياتينين فوسفوكينيز بالبلازما  $278 \pm 514$  وحدة/ليتر، بينما كان المتوسط النهائي لمستوى الكرياتينين فوسفوكينيز  $1126.8 \pm 992.9$  وحدة/ليتر. وكانت المستويات الأولية والنهائية للكرياتينين فوسفوكينيز أعلى من المعدل الطبيعي (39 – 308 وحدة/ليتر عند الذكور و 26 – 192 وحدة/ليتر عند الإناث) والمقارنة بين المستويات الأولية والنهائية للكرياتينين فوسفوكينيز كانت ذات دلالة إحصائية.

كان متوسط المستوي الأولي لكولينستيريز البلازما  $1099.3 \pm 4140.7$  وحدة/ليتر والذي كان أقل من المعدل الطبيعي (4900 – 11900 وحدة/ليتر) بينما كان متوسط المستوى النهائي لكولينستيريز البلازما  $2002 \pm 8430$  وحدة/ليتر والذي يمثل المعدل الطبيعي، والمقارنة بين المستويات الأولية والنهائية لكولينستيريز البلازما كانت ذات دلالة إحصائية.

وبالإشارة إلى تحليل غازات الدم الشرياني، كان متوسط مستوي ثاني أكسيد الكربون الأولي  $47.3 \pm 8$  مم زئبقي، في حين المتوسط النهائي  $39.9 \pm 2.2$  مم زئبقي. وكان متوسط مستوى البيكربونات الأولي  $23.4 \pm 1.9$  مل مكافئ / لتر، في حين كان المتوسط النهائي  $24.1 \pm 1.2$  مل مكافئ / لتر. وكان متوسط مستوي درجة الحموضة الأولي  $7.31 \pm 0.05$ ، في حين كان المتوسط النهائي  $7.40 \pm 0.02$ . وكانت المقارنة بين المستويات الأولية والنهائية لجميع غازات الدم الشريانية ذات دلالة إحصائية.

وكانت التدخلات العلاجية للمرضى الخاضعين للدراسة هي عبارة عن احتساب جرعة الأتروبين الكلية (مللي جم) حتي خروج المريض من المستشفى. وقبل مغادرة المستشفى مباشرة تم إعادة قياس الكرياتين فوسفوكينيز، كولينستيريز البلازما وغازات الدم الشرياني وتمت جدولة النتائج.

كانت هناك درجة عالية ذات دلالة إحصائية عالية من الارتباط السلبي بين المستوى الأولي لكولينستيريز البلازما وشدة السمية. وكانت هناك درجة عالية من الارتباط الإيجابي ذات دلالة إحصائية عالية بين المستوى الأولي للكرياتين فوسفوكينيز وشدة السمية. وكانت هناك درجة عالية ذات دلالة إحصائية عالية من العلاقة العكسية بين المستويات الأولية للكرياتين فوسفوكينيز وكلاً من كولينستيريز البلازما ومستوي حموضة الدم.

مع الأخذ في الاعتبار حقيقة أن الكرياتين فوسفوكيناز هو أسهل، وأرخص وأكثر فعالية من كولينستيريز البلازما، فإنه من الأفضل أن نعتبر الكرياتين فوسفوكيناز كبديل لكولينستيريز البلازما في تقييم حالات التسمم بمركبات الفوسفات العضوي. وبالإضافة إلى ذلك، فإن مستويات الكرياتين فوسفوكيناز الأولية تكون مرتبطة مباشرة وبشكل مستقل مع مستويات الشدة، مما يجعل من الكرياتين فوسفوكيناز اختباراً دقيقاً لتقييم شدة التسمم بمركبات الفوسفات العضوي.

#### وقد اسفرت الرسالة عن الآتي:

1. كانت هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين الذكور والإناث فيما يتعلق بالوظيفة.
2. كانت هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين الذكور والإناث فيما يتعلق بطريق التسمم.
3. كانت هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين الذكور والإناث فيما يتعلق بظروف التسمم.
4. كانت هناك فروق ذات دلالة إحصائية بين الذكور والإناث فيما يتعلق بشدة التسمم.
5. كانت المقارنة بين المستويات الأولية والنهائية للكرياتين فوسفوكيناز ذات دلالة إحصائية.
6. كانت المقارنة بين المستويات الأولية والنهائية لكولينستيريز البلازما ذات دلالة إحصائية.
7. كانت المقارنة بين المستويات الأولية والنهائية لجميع غازات الدم الشرياني ذات دلالة إحصائية.
8. كان الارتباط بين المستويات الأولية لكولينستيريز البلازما وشدة التسمم ارتباطاً سلبياً ذات دلالة إحصائية.

٩. كان الارتباط بين المستويات الأولية للكرياتين فسفوكيناز وشدة التسمم ارتباطاً إيجابياً ذا دلالة إحصائية.
١٠. كان الارتباط بين المستويات الأولية للحموضة وشدة التسمم ارتباطاً سلبياً ذا دلالة إحصائية.
١١. كان الارتباط بين المستويات الأولية للكرياتين فسفوكيناز وكلاً من درجة الحموضة وكولينستيريز البلازما سلبياً دلالة إحصائية.
١٢. حقن الأتروبين بالجرعات المعتادة لا يزال الموصى به كعلاج سمية مثبطات إنزيم الكولينستيريز. ولذلك، فإنه في المناطق الريفية، الأتروبين هو العلاج الكاف في مثل هذه الحالات حتى التحويل إلى مراكز السموم.
١٣. فسفوكيناز الكرياتين (CPK) هو الإختبار البيولوجي الذي يمكن الاعتماد عليه في تحديد شدة التسمم بمركبات الفوسفات العضوية ومتابعته.

### وبالأخذ في الإعتبار تلك الدراسة نوصي بالآتي:

١. وجوب التثقيف الصحي للفلاحين عن إحتياطات الأمان أثناء التعامل مع المبيدات الحشرية.
٢. تدريب أطباء الرعاية الأساسية والتوعية بأعراض وعلامات التسمم بالمبيدات الحشرية وكيفية التعامل معها والإسعافات الأولية.
٣. ضرورة إنشاء نظام متكامل لتحويل مرضي التسمم إلي وحدات أو مراكز السموم.
٤. مازال إعطاء الأتروبين للمرضي بالجرعات المعتادة مطلوباً في علاج التسمم الحاد بمثبطات الكولينستيريز وبالتالي في الأماكن الريفية فإن الأتروبين عقار مهم في علاج المرضي قبل تحويلهم إلي مراكز السموم.
٥. توصي الدراسة بوجود تتابع دراسات أخرى أكبر لتقييم صحة وجدوي الكرياتينين فسفوكيناز كمؤشر للتسمم بالمركبات العضوية الفوسفورية.
٦. يمكن إعتبار الكرياتينين فسفوكيناز كبديل للكولينستيريز بالبلازما في تشخيص ومتابعة حالات التسمم بالمركبات العضوية الفوسفورية.

دراسة بعض المؤشرات كعلامات محتملة لشدة التسمم بالمبيدات  
الحشرية المثبطة لإنزيم الكولينستيريز

رسالة

مقدمة الى كلية الطب - جامعة الإسكندرية  
إيفاءً جزئياً لشروط الحصول على درجة  
الماجستير فى طب الطوارئ

مقدمة من

محمد إبراهيم عبد الخالق البدوي

بكالوريوس الطب والجراحة ، جامعة الإسكندرية

2015

# دراسة بعض المؤشرات كعلامات محتملة لشدة التسمم بالمبيدات الحشرية المثبطة لإنزيم الكولينستيريز

مقدمة من

محمد إبراهيم عبد الخالق البدوي  
بكالوريوس الطب والجراحة-الإسكندرية

للحصول على درجة

الماجستير في طب الطوارئ

موافقون

.....

لجنة المناقشة والحكم على الرسالة

أ.د/ نعيمة عبد الحليم شريف

أستاذ متفرغ الطب الشرعي و السموم الإكلينيكية

كلية الطب

جامعة الإسكندرية

.....

أ.د/ عائشة إبراهيم مقلد

أستاذ الطب الشرعي و السموم الإكلينيكية

كلية الطب

جامعة طنطا

.....

أ.د/ رجاء طلعت درويش

أستاذ ورئيس قسم الطب الشرعي و السموم الإكلينيكية

كلية الطب

جامعة الإسكندرية

## لجنة الإشراف

.....  
الأستاذ الدكتور / رجاء طلعت درويش

أستاذ ورئيس قسم الطب الشرعى والسموم الاكلينيكية  
كلية الطب  
جامعة الإسكندرية

.....  
الأستاذ الدكتور / منى وجدي عياد

أستاذ مساعد مساعد الباثولوجيا الإكلينيكية والكيميائية  
كلية الطب  
جامعة الإسكندرية

.....  
الدكتور / هايدي مصطفى عبد السلام مجاهد

أستاذ مساعد الطب الشرعى والسموم الاكلينيكية  
كلية الطب  
جامعة الإسكندرية