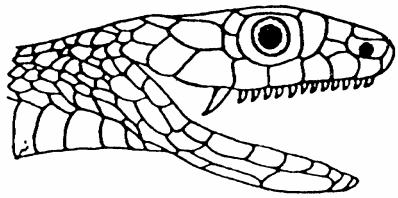
فصلی از یک کتاب

دکتر شادان ـ فر



پیشگیری، تشخیص و درمان
گزش جانوران زهرآگین

تألیف :
دکتر مهدی بلالی
استاد دانشگاه علوم پزشکی مشهد
رئیس جامعه سم‌شناسی پزشکی آسیا و اقیانوسیه
با همکاری :
دکتر مهدی شریعت

بخش مسمومین بیمارستان امام رضا (ع)
۱۳۷۸

خلاصه

از یک کتاب جدید و خواندنی در زمینه پیشگیری، تشخیص و درمان گزش جانوران زهرآگین، فصل زنبورزدگی آن را برای مطالعه علاقمندان انتخاب کردیم. مؤلف محترم کتاب محقق ارجمند جناب آقای دکتر مهدی بلالی استاد دانشگاه علوم پزشکی مشهد هستند که این کتاب ارزشمند را با همکاری آقای دکتر مهدی شریعت تألیف نموده‌اند.

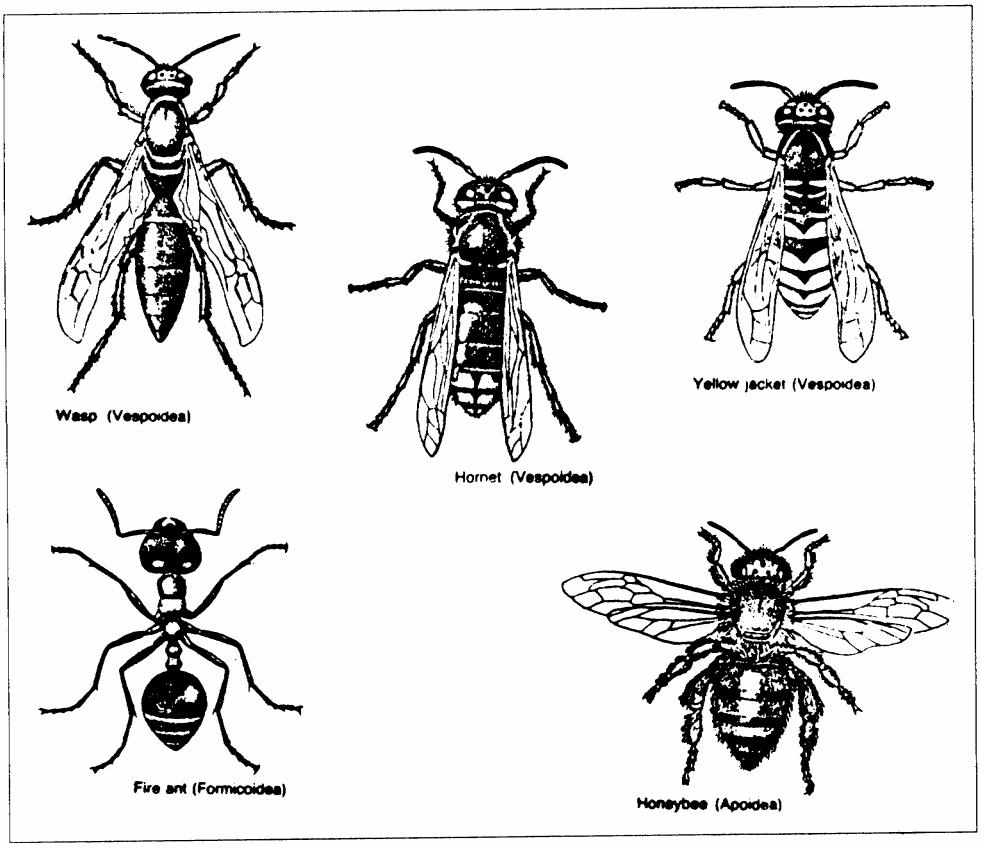
با توجه به شیوع مسمومیت‌های ناشی از گزش جانوران زهرآگین و عدم دسترسی به یک منبع علمی فارسی به عنوان راهنمای اقدامات درمانی برای صاحبان حرف پزشکی، اعتبار و اهمیت تألیف این کتاب دو چندان می‌شود. مطالعه کتاب را توسط داروسازان و در دسترس داشتن این منبع علمی را برای راهنمایی کردن بیمارانشان توصیه می‌کنیم اما برای مستند کردن توصیه خود، ابتدا شما را به مطالعه فصل ششم این کتاب دعوت می‌کنیم تا پس از آن خودتان تصمیم به تهیه و مطالعه کامل کتاب بگیرید. موفق باشید

مقدمه

حشرات پرجمعیت‌ترین رده در سلسله جانوری هستند و با بیش از یک میلیون گونه حدود دو سوم کلیهٔ گونه‌های جانوری شناخته شده را تشکیل می‌دهند. در این میان راستهٔ بال غشائیان (Order Hymenoptera) با حدود ۲۵۰۰۰۰ گونه و به لحاظ حضور فراگیرشان در محیط زندگی انسان‌ها، مهم‌ترین گروه جانوران زهرآگین و قابل توجه از نظر پزشکی هستند. در حال حاضر در ایالات متحده و اروپا زنبور گزیدگی مهم‌ترین علت مرگ ناشی از گزش جانوران زهرآگین محسوب می‌شوند.[۱]

۱ـ مشخصات جانورشناسی

بدن بال غشائیان از سه قسمت عمده تشکیل شده است که شامل سر، سینه و شکم بندبند می‌باشد. همچنین سه جفت پای متصل به سینه و یک جفت آنتن متصل به جلوی سر وجود دارد. دو جفت بال غشائی نیز به ناحیه سینه متصل می‌باشد (شکل ۱).



شکل ۱ ـ تصاویر بعضی از انواع بال غشائیان[۷]

جنس نر در راستهٔ بال غشائیان از تخم‌های لقاح نیافته (Unfertilized) بوجود می‌آید و معمولاً از ساختمان بدنی ساده‌ای برخوردار است. در حالی که ماده‌ها در قسمت انتهایی شکم خود دارای یک عضو اختصاصی بنام دستگاه تخمگذار (Ovipositor) می‌باشند. در بعضی از جانوران این راسته، دستگاه تخم‌گذار تکامل بیشتری یافته و علاوه بر تولید تخم، دارای غدد تولید زهر و دستگاه تزریق یا نیش (sting) تخمگذار نیز می‌باشد و وظیفه دفاع و یا فلج ساختن شکار را برعهده دارد. لذا فقط ماده‌ها قادر به نیش زدن می‌باشند. در بعضی گونه‌ها (مورچه‌های آتشین یا Fire Ants) دستگاه تزریق وجود ندارد و ترشحات سمی تولید شده در غدد انتهای شکم با بزاق دهان، در محل زخم ناشی از گاز گرفتن توسط آرواره‌ها تخلیه می‌شود.[1]

راستهٔ Symphyta فاقد غدهٔ تولید زهر هستند و از این بابت کاملاً بی‌خطر می‌باشند. از مهم‌ترین مشخصات ظاهری این گروه اتصال پهن شکم به سینه می‌باشد که تحرک شکم را به حداقل رسانده است. زیر راستهٔ آپوکریتا شامل دو بخش می‌باشد. بخش اول Terebrantes یا بال غشائیان با زندگی انفرادی و انگلی (Parasitical Hymenoptera) نامیده می‌شوند. علت این نامگذاری این است که این حشرات تخم‌های خود را بر روی بدن بندپایان شکار شده قرار می‌دهند تا لاروهای بیرون آمده از تخم، از منبع تغذیهٔ کافی برخوردار باشند. بخش دوم از زیر راستهٔ آپوکریتا، Aculeata یا زنبورهای نیش زن (Sting Wasps) نامیده می‌شوند که موضوع اصلی این مبحث می‌باشند. دستگاه تخم گذار در اکثر حشرات این زیر راستهٔ تغییر ماهیت یافته و به دستگاه تزریق زهر و وسیلهٔ دفاعی جانور تبدیل شده است به‌طوری که فاقد هر گونه فعالیت تولید مثلی می‌باشد. زهر تولید شده در این دستگاه در یک مخزن ویژه نگهداری می‌شود و در موارد لزوم به‌طور ارادی و با انقباض عضلانی تخلیه می‌شود. همچنین بوی این زهر عاملی جهت اطلاع‌رسانی و یا شناسایی زنبورهای متعلق به یک کندو می‌باشد.[1]

۱ـ۲ـ بال غشائیان حائز اهمیت از نظر پزشکی در زیر راستهٔ نیش‌زن‌ها (Suborder Aculeata)

۱ـ۲ـ۱ـ زنبورهای اجتماعی (Social Wasps)

اکثر زنبورهای اجتماعی در خانوادهٔ Vespidae قرار دارند که شامل دو زیر خانوادهٔ Vespinae و Polistinae می‌باشند. این زنبورها عمدتاً از سایر حشرات و بندپایان تغذیه می‌نمایند.[1]

I ـ **زیرخانوادهٔ Vespinae**: شامل چهار جنس به شرح زیر می‌باشد:

۱ـ جنس Dolichovespula یا زنبورهای زرد (Yellow jackets) با ۱۸ گونه

۲ـ جنس Vespula با حدود ۲۵ گونه

۳ـ جنس Vespa یا زنبورهای قرمز (Hornets) با ۲۰ گونه

۴ـ جنس Provespa با ۳ گونه

این زنبورها بخصوص انواعی که دارای کلنی‌های بسیار بزرگ می‌باشند به هنگام دفاع بسیار تهاجمی عمل می‌کنند و لذا از عوامل دائمی زنبورگزیدگی در سراسر دنیا محسوب می‌شوند. زنبورهای این زیرخانواده از پراکندگی جهانی برخوردارند.[1]

II - زیرخانوادهٔ Polistinae: بجز گونه‌های متعلق به جنس Polistes که ساکن ایالات متحده می‌باشند بقیهٔ گونه‌های موجود در این زیرخانواده فاقد اهمیت پزشکی هستند.[1]

۱-۲-۲ - زنبورهای خانوادهٔ Apidae (Bees)

از زنبورهای این خانواده فقط دو زیرخانوادهٔ Bombinea (Social Bumble Bees) و Apinae یا زنبورهای عسل (Honey Bees) از نظر پزشکی حائز اهمیت می‌باشند. برخلاف زنبورهای وحشی (Wasps) که از حشرات و بندپایان تغذیه می‌کنند، زنبورهای خانوادهٔ Apinae (Bees) از شهد گلها و پولن‌های گیاهی تغذیه می‌نمایند. زنبور عسل معمولی (Common Honey Bee, Apis melifera) نیز متعلق به همین زیرخانواده می‌باشد.[1]

۱-۲-۳-مورچه‌ها (Ants)

تمامی مورچه‌های حائز اهمیت از نظر پزشکی متعلق به خانوادهٔ Formicidae هستند که دارای دوازده زیرخانواده می‌باشد. دستگاه تزریق زهر در این مورچه‌ها ناقص است و فقط قادر به پاشیدن زهر از انتهای شکم بر روی زخم ایجاد شده توسط آرواره‌های دهانی می‌باشند. مهم‌ترین این مورچه‌ها به مورچهٔ آتشین (Fire Ant) معروف است که از جنس Solenopsis می‌باشد و بیشتر در نواحی جنوبی ایالات متحده یافت می‌شود.[1]

۱-۳-زهر زنبورها

اصولاً زنبورها با اهداف دفاعی و به منظور دفع مهاجمان از زهر خود استفاده می‌کنند. اگر چه زنبورهای وحشی زهر خود را برای فلج ساختن شکار نیز بکار می‌برند. زهر زنبورها معمولاً برای حیوانات بزرگ صرفاً دردناک است اما برای بسیاری از بندپایان کشنده می‌باشد. معمولاً در گزش اول حدود نیم تا دو میکرو لیتر زهر تزریق می‌شود. سه گروه عمده از ترکیبات شیمیایی تشکیل‌دهندهٔ زهر زنبورها می‌باشند که شامل اجزاء با وزن ملکولی کم (هیستامین و کاتکول آمین‌ها)، پپتیدها و اجزاء با وزن مولکولی بالا (آنزیم‌ها) هستند (جدول ۱). تزریق زهر در نواحی پر عروق و یا ورود مستقیم آن به ورید موجب انتشار سریع‌تر اجزاء سمی و احتمالاً شروع زودرس آثار سیستمیک می‌شود.

همچنین گزش‌های متعدد و همزمان واکنش‌های شدیدتری را به دنبال خواهد داشت. در بیماران حساس به نیش حشرات، لنفوسیت‌های B تحریک به ساخت آنتی‌بادی IgE اختصاصی علیه اجزاء تشکیل‌دهنده زهر می‌شوند. این تحریک پس از گزش رخ می‌دهد، لذا گاهی اوقات حساسیت‌زایی (Sensitisation) به دنبال اولین گزش، و بروز واکنش‌های حساسیتی در گزش‌های بعدی با همان نوع حشره رخ می‌دهد. بدین ترتیب تا سال‌ها پس از حساسیت‌زایی سلول‌های یادآور (Memory Cells) تولید IgE می‌نمایند. IgE تولید شده نیز به رسپتورهای اختصاصی در سطح ماست‌سلهای بافتی و گلبول‌های سفید خون متصل می‌شود. در صورت ورود مجدد آلرژن (زهر) به بدن و اتصال آن در مجاورت IgE، یک سلسله واکنش‌های آزادسازی ترکیبات محرک عروق و اعصاب و عوامل کموتاکتیک شروع خواهد شد و بدین ترتیب واکنش‌های حساسیتی بروز می‌نمایند.[2] زهر زنبورهای زرد (Yellow Jackets)

جدول ۱ ـ اجزاء تشکیل‌دهندهٔ زهر زنبورها[1]

نوع ماده	زنبورهای اهلی (Bees)	زنبورهای وحشی (Wasps)	فعالیت حساسیت‌زایی
اجزاء باوزن ملکولی کم			
Histamine	+	+	-
Tyramine	-	+	-
Dopamine	+	-	-
Epinephrine	-	+	-
Norepinephrine	+	+	-
Serotonine	-	+	-
Acetylcholine	-	+	-
Putrescine	-	+	-
Spermidine	-	+	-
Spermine	-	+	-
Amino acids	+	-	-
Oligo peptides	+	-	-
Phospholipides	+	-	-
Carbohydrated	+	-	-
پپتیدها			
Wasp kinin	-	+	-
Mastoporans	-	+	-
Chemotactic peptide	-	+	-
Melittin	+	-	+
Apamin	+	-	-
Mast Cell degranulation peptide(401)	+	-	-
Secapin	+	-	-
Tertiapin	+	-	-
Protease inhibitor	+	-	-
Procamine A & B	+	-	-
اجزاء باوزن ملکولی بالا			
Phospholipase A & B	+	+	+++
Hyaloronidases	+	+	+++

ادامه جدول ۱

نوع ماده	زنبورهای اهلی	زنبورهای وحشی	فعالیت
	(Bees)	(Wasps)	حساسیت‌زایی
اجزاء با وزن ملکولی کم			
Acidic phosphatases	-	+	+
Alkaline phosphatases	-	+	+
Acid Phosphomonoesterase	+	-	+
Proteases	-	+	++
DNAase	-	+	Unknown
α-D-Glucosidase	+	-	Unknown
Cholinesterase	-	+	Unknown
Histidinecarboxylase	-	+	Unknown
Antigen 5	-	+	+++
V mac 1	-	+	+
V mac 3	-	+	+-

نسبت به سایر زنبورها از توانایی حساسیت‌زایی بسیار بیشتری برخوردار است و لذا میزان بروز واکنش‌های آنافیلاکتیک به دنبال گزش این نوع زنبورها نیز بیشتر می‌باشد.[۳]

۱-۳-۱-اجزاء با وزن مولکولی کم

هیستامین القاءکنندهٔ قوی درد و افزایش‌دهندهٔ نفوذپذیری و قطر عروق می‌باشد. کاتکول آمین‌ها نیز احتمالاً مسؤول ایجاد سمیت در بی‌مهرگان (Invertebrates) هستند و سیستم اعصاب مرکزی آنها را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این ترکیبات با تحت تأثیر قرار دادن جدارهٔ عروق و پایانه‌های عصبی موجب بروز تورم، درد، قرمزی، و کهیر می‌شوند.[۱]

۱-۳-۲-پپتیدها

این ترکیبات می‌توانند موجب تخلیهٔ ماست‌سلها و آزادسازی هیستامین و سروتونین در عضلات صاف شوند. پپتیدها به همراه سایر آمین‌های بیوژنیک موجود در زهر مسؤول بروز اکثر آثار موضعی می‌باشند. ملیتین (Melittin) موجود در زهر زنبور عسل، پپتیدی است که بیش از ۵۰٪ وزن خشک زهر را تشکیل می‌دهد و عامل بروز درد ناشی از گزش این زنبور می‌باشد. آپامین نیز با مهار کانال‌های کلسیم-پتاسیم، موجب انقباضات عضلانی و تشنج می‌شود. بطورکلی پپتیدها با آسیب رساندن به غشاء سلول‌ها و آزادسازی آنزیم‌ها از لیزوزیم‌ها و ماست‌سل‌ها موجب لیز سلولی می‌شوند. همچنین این ترکیبات می‌توانند مشابه نوروتوکسین‌ها عمل نمایند و باعث افزایش تحریک‌پذیری شوند.[۱]

۱-۳-۳-اجزاء با وزن مولکولی بالا

آنزیم‌های موجود در زهر زنبورها با فعالیت

هیدرولیتیک خود موجب هضم بافتهای تحت تأثیر می‌شوند. این فرآیند اثرات پپتیدها و آمین‌های بیوژنیک زهر را تشدید می‌نماید و شدت سمیت را افزایش می‌دهد. علاوه بر آن فسفولیپازها، آلکالن فسفاتاز و هیالورونیداز از ترکیبات حساسیت‌زای قوی هستند و می‌توانند باعث بروز واکنش‌های حساسیتی شدید در افراد حساس شوند.[1]

۱-۳-۴-شدت سمیت زهر

بر حسب نوع و مقدار اجزاء تشکیل دهندهٔ زهر، شدت سمیت در هر نوع زنبور متفاوت است. حتی در جنس‌های مختلف زنبورهای عسل نیز ممکن است این تفاوت مشاهده شود. در جدول ۲ به شدت سمیت و مقدار زهر موجود در کیسهٔ زهر تعدادی از زنبورها اشاره شده است.[3] در مطالعه‌ای که در دانشگاه علوم پزشکی مشهد به منظور استخراج، استاندارد کردن و فرمولاسیون زهر زنبور عسل ایران برای درمان بیماری‌های روماتیسمی انجام شده است، شدت سمیت (LD50) زهر زنبور عسل ایران (Apis mellifica) برابر 3.88±0.061 mg/kg و pH آن حدود 5.75±0.1 تعیین گردید. همچنین در این مطالعه مشخص شده است که می‌توان به منظور بهره‌گیری از خواص درمانی زهر زنبور عسل در بیماری‌های خود ایمنی و تحت شرایط کنترل شده از نیش مستقیم زنبور عسل استفاده نمود.

۲-علائم و نشانه‌های بالینی زنبورگزیدگی

واکنش معمول به زنبورگزیدگی بر اثر وجود مواد سمی در زهر ایجاد می‌شود. به‌طور معمول در محل گزش تورم دردناک و قرمز رنگی به قطر حداکثر ۱۰ سانتیمتر ایجاد می‌شود که ممکن است تا چند روز ادامه یابد (در مورد مورچه‌های آتشین معمولاً این آثار شدیدتر و توأم با زخم‌های وزیکولار و به دنبال آن نکروز موضعی می‌باشد).

پس از گزش زنبورها ممکن است طیف وسیعی از آثار بالینی ظاهر شود. به‌طور معمول و صرفاً با توجه به سابقه پزشکی، نمی‌توان

جدول ۲-شدت سمیت و مقدار زهر موجود در کیسهٔ زهر تعدادی از نبورها[3]

Species	LD50 (IV) mg/kg (Mouse)	μg of Venom per Venom Sac
Polistes arizonensis (Paper Wasp)	2.0	170
Polistes canadensis (Paper Wasp)	2.4	140
Vespula pensylvanica (Yellow Jacket)	11.0	70
Vespula flavopilosa (Yellow Jacket)	15.0	80
Vespula squamosa (Yellow Jacket)	3.5	100
Vespa lucuosa (Hornet)	1.6	430
Vespa mandarina (Hornet)	4.1	1100
Apis mellifera (European Honey Bee)	2.8	94
A. mellifera scutellata (Africanized H.B.)	2.8	147

مشخص نمود که آیا این واکنش‌های غیر طبیعی ناشی از آثار سمی زهر هستند و یا پاسخ‌های حساسیتی می‌باشند. در این موارد بایستی اقدامات تشخیصی دیگر نیز مورد استفاده قرار گیرند. واکنش‌های حساسیتی به نیش زنبور به چند دسته تقسیم شده‌اند که در جدول ۳ مشاهده می‌شود.[۲]

به دنبال زنبور گزیدگی ممکن است علاوه بر آثار عینی (Objective)، طیف وسیعی از علائم Subjective که گاهی ممکن است غیر قابل اطمینان (Unverifiabe) باشند رخ بدهند.

بسیاری از این علائم ممکن است به سادگی و به دنبال ترس و یا افزایش تعداد تنفس ایجاد شوند. احتمال بروز سردرد، تپش قلب، بی حسی و احساس داغی نیز به‌طور همزمان با علائم و نشانه‌های ذکر شده در جدول ۳ وجود دارد. در اغلب موارد اولین علائم در طی چند دقیقه اول پس از گزش مشاهده می‌شود که معمولاً تا چند ساعت و در موارد خاص حتی تا چند هفته ادامه می‌یابد.[۲]

اکثر بیمارانی که بر اثر زنبورگزیدگی فوت نموده‌اند از نواحی سر، گلو و گردن مورد حمله قرار گرفته‌اند.[۵] متعاقب گزش در گلو یا گردن، ممکن است مرگ به علل مختلف از جمله

جدول ۳ ـ دسته‌بندی واکنش‌های حساسیتی به نیش بال غشائیان (زنبورها)[۲]

●واکنشهای موضعی:

- تورم در محل گزش با قطر بیش از ۱۰ سانتیمتر که بیش از ۲۴ ساعت طول می‌کشد

●واکنشهای سیستمیک:

- درجه I: کهیر سرتاسری، خارش Malaise, Itching ، اضطراب
- درجه II: هر یک از موارد فوق، همراه با حداقل ۲ مورد از نشانه‌های آنژیوادم (درجهٔ II حتی به تنهایی)، انقباض قفسهٔ سینه، تهوع،استفراغ، اسهال، درد شکمی، خواب‌آلودگی
- درجه III: هریک از موارد فوق ، همراه با حداقل ۲ مورد از نشانه‌های تنگی نفس، ویز تنفسی، استریدور (هر یک از اینها به تنهایی نیز درجه III خواهد بود)، اختلال بلع (Dysphagia)، درد مفاصل (Disarthria)، Hoarsness، ضعف، منگی (Confusion)،احساس حادثهٔ قریب الوقوع (feeling of impending disaster)
- درجه IV: هریک از موارد فوق، همراه با حداقل ۲ مورد از نشانه‌های افت فشار خون، کلاپس، از دست دادن هوشیاری، بی‌اختیاری ادرار و مدفوع، سیانوز

●واکنشهای غیر معمول:

- بیماری سرم (Serum Sickness) شامل تب، التهاب مفاصل، لنفادنوپاتی، Exanthema Vasculitic Pupura,
- التهاب عروقی سرتاسری (Generalized Vasculitis)
- آثار کلیوی شامل گلومرولونفریت، سندروم نفروتیک
- آثار سیستم اعصاب مرکزی شامل نوریت محیطی ، پلی رادیکولونوریت Epileptic Seizures، آسیب‌های برگشت پذیر و یا برگشت‌ناپذیر سیستم اعصاب مرکزی
- آثار خونی شامل ترومبوسیتوپنی، آنمی همولیتیک، انعقاد داخلی عروقی منتشر (DIC)
- آثار قلبی شامل آنژین صدری، انفارکتوس میوکارد

حساسیت (آنافیلاکسی)، سمیت زهر و یا خفگی بر اثر تورم شدید موضعی در ناحیه گلو رخ بدهد.

افراد سالمی که به‌طور ناگهانی مورد صدها و یا هزاران گزش همزمان واقع می‌شوند، ممکن است بر اثر شدت سمیت ناشی از ورود دوز کشنده زهر به بدن و به‌دنبال همولیز داخل عروقی یا رابدومیولیز و یا سمیت مستقیم کلیوی فوت نمایند. در این موارد نیز مرگ به سرعت و در طی یک ساعت اول رخ می‌دهد.[۵،۶]

در بعضی از گزارشات نیز آمده است که مصرف داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی در جریان گزش و یا قبل از آن ممکن است آثار بالینی زنبور گزیدگی را تشدید نماید.[۷،۸] همچنین داروهای بتابلاکرو مهارکننده‌های کانال‌های کلسیم نیز ممکن است شدت و طول مدت واکنش‌های آنافیلاکسی را افزایش دهند. مکانیسم احتمالی به واسطهٔ مهار رسپتورهای بتاآدرنرژیک در دستگاه تنفس و قلب و عروق می‌باشد.[۳]

۳ـ اپیدمیولوژی

در طول فصول گرم سال احتمال مواجه انسان با زنبورها اعم از Bees یا Wasps بیشتر است. در واقع زنبورها جانورانی تهاجمی نیستند. اما بعضی افراد به هنگام برخورد با زنبورها به علت ترس و وحشت شروع به انجام حرکات سریع دست و بدن خود می‌نمایند. این اقدام موجب تحریک زنبورها و بروز رفتار تهاجمی با هدف دفاع از خود می‌گردد. احتمال گزش‌های متعدد به دنبال تخریب کندوی زنبوها بسیار بیشتر است. بوی زهر تزریق شده، خود تحریک کنندهٔ سایر زنبورها برای بروز رفتار تهاجمی و نیش زدن می‌باشد. احتمال بلع زنبور به هنگام مصرف نوشیدنی و یا خوراکی در محیط باز نیز وجود دارد. در این موارد گزش در ناحیهٔ دهان و گلو ممکن است منجر به ادم شدید حلق و راه‌های تنفسی شود که مشکلات تنفسی خطرناک و گاهی مرگ را نیز به دنبال خواهد داشت. نتایج مطالعهٔ انجام شده نشان می‌دهد که حدود دو سوم موارد فوت ناشی از زنبور گزیدگی، پس از یک بار گزش و در طی مدت کوتاهی پس از آن رخ داده‌اند. این افراد عموماً بیش از ۴۰ سال سن داشته‌اند و موضع گزش در اکثر موارد ناحیهٔ سر و گردن بوده است.[۱]

علائم خفیف ناشی از گزش شایع‌تر است و بروز علائم شدید و جدی نادر می‌باشد. واکنش‌های وسیع موضعی حدود ۲ تا ۱۹ درصد گزارش شده‌اند. همچنین میزان بروز واکنش‌های سیستمیک حدود ۱٪ در افراد جوان و ۱ تا ۳ درصد در بالغین بوده است.[۹] شیوع کمتر واکنش‌های سیستمیک در افراد جوان احتمالاً ناشی از موارد کمتر از گزش در قبل و عدم امکان پیشرفت واکنش‌های آلرژیک می‌باشد.

زنبورداران یکی از گروه‌های آسیب‌پذیر هستند و میزان بروز واکنش‌های سیستمیک در این افراد حدود ۲۰ تا ۳۵ درصد گزارش شده است.[۱۰] همچنین وجود بیماری‌های زمینه‌ای بخصوص در افراد مسن می‌تواند عوارض سمیت و حساسیت را تشدید نماید.[۲] آتوپی نقشی در افزایش خطر بروز واکنش‌های سیستمیک و آنافیلاکتیک ندارد اما در بیماران آتوپیک حساس

به نیش زنبور، این واکنش‌ها به مراتب شدیدتر و خطرناک‌تر از افراد غیر آتوپیک خواهند بود. زیرا ریه‌های آسماتیک، نسبت به هیستامین و سایر واسطه‌ای آزاد شدهٔ ناشی از آنافیلاکسی فوق‌العاده حساس می‌باشند.[11]

مرگ و میر ناشی از گزش زنبورها، یک مورد در سال در هر ۲ میلیون نفر برآورد شده است.[5] خطر بروز واکنش‌های سیستمیک به سابقهٔ گزش‌های قبلی بستگی دارد. فردی که دچار سمیت سیستمیک شود به احتمال ۲۷ تا ۵۷٪ در گزش بعدی با همان نوع حشره واکنش‌های سیستمیک را بروز خواهد داد. افراد حساس به نیش زنبورهای عسل (Honey Bees) پیش آگهی بدتری نسبت به افراد حساس به نیش زنبورهای خانواده Vespidae دارند.[2]

۴ـ تشخیص

شناسایی حساسیت به زهر زنبورها به روش‌های مختلف قابل انجام است. در روش تست پوستی، با تزریق داخل جلدی اجزاء آلرژن زهر زنبور که قبلاً جداسازی و خالص شده‌اند، احتمال بروز واکنش‌های حساسیتی را مورد بررسی قرار می‌دهند در این روش به طور همزمان شاهد منفی (نرمال سالین) و شاهد مثبت (هیستامین) نیز بکار برده می‌شود.[2] به این ترتیب مشخص شده است که حساسیت بدون علامت به زهر زنبور در بین افراد شایع است اما اهمیت و نقش آن در پیشگویی حساس بودن شخص به زنبور گزیدگی نامعلوم می‌باشد. زیرا انجام آزمایش نشان داده RAST (Radioallergosorbennt Test) است که در ۲۴٪ موارد پاسخ مثبت کاذب بوده است.[20]

با جستجوی آنتی بادی‌های IgE اختصاصی نیز می‌توان حساس شدن فرد به دنبال گزش‌های قبلی را مشخص نمود. این جستجو بایستی حداقل چند هفته پس از گزش انجام شود تا در صورت حساس بودن، فرصت کافی جهت تولید IgE وجود داشته باشد. در بیماران آتوپیک که از سطح بالای IgE برخوردارند نیز احتمال دریافت پاسخ مثبت کاذب وجود دارد. روش‌های دیگر از جمله اندازه‌گیری سطح IgE و اندازه‌گیری هیستامین آزاد شده نیز بکار رفته‌اند. اگر چه آتوپی خطر بروز واکنش‌های سیستمیک و آنافیلاکتیک را افزایش نمی‌دهد، اما در صورت بروز، واکنش‌ها بسیار شدیدتر و خطرناک‌تر از افراد غیر آتوپیک خواهند بود.[2]

۵ـ پیشگیری

برای پیشگیری از زنبورگزیدگی توجه به خصوصیات رفتاری زنبورها مفید خواهد بود. از جمله این که:

- زنبورها اعم از اهلی (Bees) و وحشی (Wasps) در صورت مواجه با حرکات سریع افراد، رفتار تهاجمی از خود نشان خواهند داد.
- اکثر موارد گزش زنبورهای اهلی نتیجهٔ قدم زدن پابرهنه یا بدون پوشش مناسب پاها در نواحی روستایی می‌باشد.
- گزش زنبورهای وحشی عمدتاً به هنگام پیک‌نیک و اطراق کردن و همچنین مصرف خوراکی‌ها در باغ‌ها، نزدیکی محل تجمع زنبورها و در مجاورت میوه‌های پوسیده رخ می‌دهد.
- زنبورها در آب و هوای گرم‌تر و مرطوب‌تر، فعال‌تر و بالطبع تهاجمی‌تر هستند.
- زهر زنبورها به عنوان مادهٔ معطر و جاذب

سایر زنبورهای هم گونهٔ حاضر در نزدیکی محل گزش عمل می‌کند.

بر این اساس و به منظور پیشگیری از زنبور گزیدگی بایستی حتی الامکان اقدامات زیر را انجام داد:[۱،۱۱،۱۲]

۱ـ از انجام حرکات سریع به هنگام حضور زنبورها خودداری گردد.

۲ـ از نزدیک شدن به گل‌های رنگارنگ و میوه‌های پوسیده در باغ‌ها اجتناب شود.

۳ـ کار باغبانی با دقت و همراه با پوشیدن کلاه، دستکش، شلوار و پیراهن مناسب جهت پوشاندن تمام قسمت‌های بدن انجام شود.

۴ـ به هنگام فعالیت در محیط زندگی زنبورها، عطرهای قوی و خوشبو، اسپری‌های مو و کرم‌های ضد آفتاب استعمال نگردد.

۵ـ از پوشیدن لباس‌های گشاد و متحرک (Fluttering) اجتناب شود. پوشیدن لباس‌های سفید، سبز و قهوه‌ای روشن مناسب‌تر خواهد بود در حالی که پیراهن‌های با الگوهای رنگی یا تیره رنگ بیشتر جلب توجه می‌کنند.

۶ـ به هنگام مصرف خوراکی‌ها در فضای باز، بایستی مواد شیرین، گوشت و مواد باقیماندهٔ غذایی را در ظروف در بسته نگهداری کرد.

۷ـ تعریق و دی‌اکسیدکربن جاذب زنبورها است و لذا بایستی به هنگام انجام فعالیت‌های ورزشی مراقبت لازم را به عمل آورد.

۸ـ از آنجائی که زنبورهای اهلی (Bees) دوستدار گیاهان هستند و بسیاری از زنبورهای وحشی (Wasps) نیز لانه سازی خود را در سطح زمین انجام می‌دهند. لذا بایستی از راه رفتن پابرهنه اکیداً خودداری شود.

۹ـ زباله و باقیماندهٔ مواد غذایی رابایستی در ظروف دربسته نگهداری کرد. رها کردن این مواد در محیط باز موجب جذب زنبورها می‌شود.

۱۰ـ از محل تغذیه حیوانات نیز بایستی دوری جست.

۱۱ـ از حرکت کردن در اطراف درختان و شاخه‌های شکسته و افتاده که محل مناسبی جهت لانه سازی است خودداری شود.

۱۲ـ بایستی در طول روز پنجره‌های ساختمان را بسته نگهداشت و یا از توری‌های محافظ استفاده کرد.

۱۳ـ به هنگام مشاهدهٔ یک گروه از زنبورها در محیط زندگی بهتر است از گروه‌های امدادی (آتش‌نشانی) و یا زنبور داران درخواست کمک نمود.

۱۴ـ در صورت تهاجم زنبورها بهتر است ناحیهٔ سر و گردن را با دست‌ها و یا لباس‌ها پوشاند و فوراً و در عین حال با حرکات آهسته از محل دور شد.

۱۵ـ به هنگام موتور سواری نیز بهتر است از کلاه ایمنی و دستکش مناسب استفاده کرد.

افراد حساس به نیش زنبورها بایستی بیش از سایرین اقدامات احتیاطی را مراعات نمایند. مواد شیمیایی دافع و دورکنندهٔ پشه‌ها در پیشگیری از زنبور گزیدگی مؤثر نیستند. در افراد با سابقهٔ حساسیت به نیش زنبور، مصرف پیشگیرانهٔ آنتی هیستامین‌ها قبل از انجام فعالیت‌هایی نظیر جابجایی زنبورها، در کاهش شدت واکنش‌های وسیع موضعی یا کهیر ناشی از گزش مؤثر خواهد بود اما قادر به کنترل واکنش‌های شدیدتر نخواهد بود.[۲]

۱-۶-کمک‌های اولیه

در اغلب موارد پس از گزش زنبور (بخصوص زنبورهای عسل) دستگاه تزریق به همراه، کیسهٔ زهر در محل گزش در پوست بدن باقی می‌ماند و عضلات کیسهٔ زهر، پمپاژ زهر را همچنان ادامه می‌دهند. بنابراین جداسازی سریع کیسهٔ زهر از محل تزریق بسیار مهم خواهد بود. در عین حال این عمل بایستی با نهایت دقت و اجتناب از تحت فشار قرار دادن کیسهٔ زهر انجام شود. بهتر است محل گزش نیز با آب و صابون شستشو داده شود. گاهی بی‌حس کننده‌های موضعی برای تخفیف درد مفید می‌باشند و آنتی‌هیستامین‌ها نیز ممکن است کهیر و تورم را کاهش دهند. بی‌تحرک نمودن عضو گزیده شده و بالا نگهداشتن آن نسبت به بدن در کاهش تورم نیز مؤثر خواهد بود.[۳،۲] زهر زنبور عسل دارای pH قلیایی می‌باشد و لذا شستشوی محل گزش با محلول‌های اسیدی ضعیف نظیر سرکه یا آب لیمو ممکن است در خنثی سازی زهر باقیمانده در محل و تخفیف درد مؤثر باشد. در مورد سایر زنبورها که زهر دارای pH اسیدی است، استفاده از مواد قلیایی مانند بیکربنات سدیم (جوش شیرین) و یا حتی خاکستر سیگار توصیه می‌شود.

۶-۲-اصول کلی

به‌طور کلی افراد غیر حساس که مورد یک بار گزش قرار گرفته‌اند نیازی به درمان ندارند، اما گاهی مصرف قرص‌های آنتی‌هیستامین برای کاهش تورم و کهیر لازم می‌باشد. افرادی که دچار واکنش‌های وسیع موضعی یا کهیر سرتاسری می‌شوند، بایستی تا هنگام برطرف شدن کهیر و تورم با آنتی‌هیستامین‌ها (H_1 Antagonists) تحت درمان قرار گیرند. در مسمومیت‌های شدید سیستمیک، استفاده از کورتیکواستروئیدها و آدرنالین نیز مفید خواهد بود.[۱۳]

چنانچه گزش در داخل دهان یا در ناحیهٔ گردن رخ داده باشد، بایستی به منظور جلوگیری از خفگی ناشی از تورم شدید، اقدامات حفاظتی لازم نظیر قرار دادن هواراه (Airway) انجام شود. همچنین گزش‌های متعدد و واکنش‌های عمومی نیازمند اقدامات پزشکی هستند. افرادی که دارای سابقه بروز واکنش‌های سیستمیک به نیش زنبور هستند، بایستی آمپول آدرنالین را به‌طور دائم به همراه داشته باشند. بدین منظور کیت‌های آماده نیز تهیه شده است. این کیت‌ها دارای سرنگ آماده تزریق حاوی آدرنالین و قرص‌های آنتی‌هیستامین می‌باشند.[۷]

در صورت عدم دسترسی به کیت‌های مزبور می‌توان تا رسیدن بیمار به مرکز درمانی، محتوی آمپول اپی‌نفرین را از راه زیر زبانی مورد استفاده قرار داد. در جدول ۴ و ۵ نحوهٔ درمان حملات تنفسی، شوک و آنافیلاکسی ناشی زنبورگزیدگی ذکر شده است.

۶-۳-درمان‌های دارویی

۶-۳-۱-آدرنالین

آدرنالین درمان انتخابی برای واکنش‌های حساسیتی سرتاسری توأم با درگیری قلب و عروق یا ادم ناحیهٔ حلق می‌باشد. به محض مشاهدهٔ آثار اولیه این واکنش‌ها (Sligth Symptoms) بایستی درمان آغاز گردد. دوز اولیه ۰/۳ تا ۰/۵ میلی لیتر از محلول یک

جدول ۴ ـ درمان فوریتی آثار تنفسی ناشی از زنبورگزیدگی[۱۳]

● واکنش انسدادی برونش:
- آدرنالین زیر جلدی : ۰/۳-۰/۵ ml قابل تکرار هر ۱۰ تا ۲۰ دقیقه
- β_2 آگونیست استنشاقی : سالبوتامول ۴ تا ۱۰ پاف
● در موارد شدید :
- β_2 آگونیست وریدی : ایزوپرترنول ۰/۰۲-۰/۰۱ mg و بر حسب نیاز قابل تکرار
- کورتیکواستروئید وریدی : هیدروکورتیزون ۵۰۰-۱۰۰ mg قابل تکرار هر ۲ تا ۶ ساعت
- آمینوفیلین وریدی : ۶-۴ mg/kg در طی ۲۰ دقیقه و سپس ۰/۹ mg/kg/hr
● ادم حلق:
- آدرنالین زیر جلدی : ۰/۳-۰/۵ ml قابل تکرار هر ۱۰ تا ۲۰ دقیقه
- کورتیکواستروئید وریدی : هیدروکورتیزون ۵۰۰-۱۰۰ mg قابل تکرار هر ۲ تا ۶ ساعت
● سایر اقدامات:
- اکسیژن رسانی، تحت نظر داشتن تا بهبودی کامل
- در موارد شدید بستری نمودن در بیمارستان، انتوباسیون یا Cricotracheotomy
● مقدار مصرف داروها در اطفال:
- آدرنالین : ۰/۰۱ ml/kg of body weigth, SC
- کورتیکواستروئید : هیدروکورتیزون ۲/۵ mg/kg/Q6h, IV or IM
- آمینوفیلین : ابتدا ۲/۵ mg/kg وریدی آهسته و سپس ۰/۲-۰/۸ mg/kg/hr

میلی‌گرم در میلی لیتر آدرنالین از راه تزریق زیر جلدی یا عضلانی می‌باشد. و در شرایطی که بیمار دچار شوک کامل (Fulminant Shock) و اختلال گردش خون محیطی شده است می‌توان آدرنالین را از راه تزریق آهسته وریدی تجویز نمود. استنشاق اسپری‌های حاوی آدرنالین نیز در کاهش تورم گلو و حلق و رفع اسپاسم برونش‌ها مؤثر می‌باشد و آثار قلبی عروقی آن مشابه تجویز زیر جلدی است، اما در موارد شوک راه تزریقی ارجحیت دارد.[۲] بعضی محققین نیز تزریق آدرنالین در داخل موضع گزش را به منظور کاهش جذب زهر توصیه کرده‌اند.[۱۰]

۶ـ۳ـ۲ـ گشادکننده‌های برونش

آگونیست‌های β_2 نظیر سالبوتامول، تربوتالین و ایزوپرترنول در درمان انسداد برونش‌ها مؤثر هستند و از عوارض جانبی کمتری نسبت به آدرنالین برخوردار می‌باشند.[۲]

۶ـ۳ـ۳ـ آنتی هیستامین‌ها

آنتی‌هیستامین‌ها صرفاً در درمان آثار پوستی نظیر تورم موضعی، خارش و کهیر با شدت کم قابل استفاده می‌باشند. آنتاگونیست‌های H_1 مهم‌ترین آنتی هیستامین‌ها هستند که بدین منظور استفاده می‌شوند. این داروها آثار هیستامین بر روی عضلات صاف عروق خونی و برونش‌ها را خنثی می‌کنند و

جدول ۵ـ درمان فوریتی شوک آنافیلاکسی ناشی از زنبور گزیدگی[۱۳]

● **پزشک اورژانس :**

- آدرنالین : ۰/۳-۰/۵mg عضلانی یا زیر جلدی قابل تکرار هر ۱۰ تا ۲۰ دقیقه و در موارد شدید ۰/۵mg رقیق شده در ۱۰ میلی لیتر از راه وریدی و در طی ۵ دقیقه
- آنتی‌هیستامین‌ها(وریدی): (H_1)کلماستین ۲mg یا کلرفنیرآمین ۲۰mg-۵ و (H_2)سایتمیدین ۳۰۰mg
- کورتیکواستروئید (وریدی) : هیدروکورتیزون ۵۰۰mg-۱۰۰ قابل تکرار هر ۲ تا ۶ ساعت

● **داخل بیمارستان :**

- تصحیح مایعات بدن: نرمال سالین، افزایش دهنده‌های پلاسما (Plasma Expanders)
- تصحیح pH : تزریق وریدی بی‌کربنات سدیم در صورت لزوم و بر حسب نیاز
- تصحیح فشار خون: از طریق انفوزیون مدام (آدرنالین ۲۰-۵ $\mu g/min$ و دوپامین ۱۰۰-۱۰۰۰ $\mu g/min$)

● **سایر اقدامات :**

- قرار دادن بیمار در وضعیت شوک
- اکسیژن رسانی
- برقراری راه ورید مرکزی در صورت لزوم
- مونیتورینگ قلبی
- اندازه‌گیری گازهای شریانی

● **در موارد شدید :**

- انتوباسیون، تنفس مصنوعی،دفیبریلاسیون . ماساژ قلبی

● **مقدار مصرف داروها در اطفال :**

- کلماستین وریدی : ۱ تا ۲ میلیگرم
- سایمتیدین وریدی : ۳-۵ mg/kg

منجر به کاهش تورم و خارش می‌شوند. آنتاگونیست‌های H_2 نیز مانند مهارکننده‌های H_1، آثار هیستامین بر روی قلب را خنثی می‌کنند و لذا هر دو نوع دارو به عنوان درمان کمکی در شوک و همراه با آدرنالین مصرف می‌شوند.[۲] تجربه نشان داده است که کاربرد آنتاگونیست‌های H_2 مانند سایمتیدین در درمان حالت‌های آلرژیک حاد و بخصوص کهیر مؤثر است.[۱۴] با این وجود کاربرد همزمان آنتاگونیست‌های H_1 و H_2 مؤثرتر از مصرف هر یک به تنهایی بوده است.[۳]

۶ـ۳ـ۴ـ کورتیکواستروئیدها

کورتیکواستروئیدها در درمان واکنش‌های التهابی همراه با تورم، درد و قرمزی مؤثر هستند. چنانچه واکنش‌های سریع موضعی ایجاد شده باشند و یا فرد سابقهٔ قبلی در این زمینه داشته باشد بایستی کورتیکواستروئیدها را به همراه آنتی‌هیستامین‌ها مصرف نمود. شروع اثر این داروها حتی از راه تزریقی آهسته و حدود چند ساعت است. چنانچه فرد فاقد ناراحتی گوارشی باشد، درمان از راه خوراکی کفایت خواهد نمود.[۲]

۶ـ۴ـ آنافیلاکسی مقاوم به درمان

در مواردی که هیپوتانسیون و برادیکاردی ناشی از آنافیلاکسی با اپی‌نفرین و مایع درمانی وریدی تصحیح نگردد، می‌توان آتروپین وریدی را به میزان نیم میلی‌گرم هر ۵ دقیقه و تا رسیدن ضربان قلب به ۶۰ ضربه در دقیقه تجویز نمود. مقدار مصرف آتروپین در اطفال mg/kg ۰/۰۲ ـ ۰/۰۱ هر ۵ دقیقه و تا حداکثر m/kg ۰/۰۴ می‌باشد. در این موارد تجویز وریدی سایمتیدین (۴mg/kg تا حداکثر mg ۳۰۰ در طی ۵ دقیقه) نیز مؤثر بوده است. آنافیلاکسی مقاوم به درمان در افراد با سابقهٔ مصرف بتابلاکرها نیز مشاهده می‌شود که در این صورت می‌توان از ایزوپروترنول وریدی به میزان ۰/۵ـ۵mg در دقیقه و تا رسیدن ضربان قلب به ۶۰ ضربه در دقیقه استفاده شود.[۳]

۶ـ۵ـ واکنش‌های سمی

به دنبال گزش‌های متعدد و ورود مقادیر زیاد زهر به بدن، اثرات سمی زهر می‌تواند منجر به بروز واکنش‌های سمی گردد. اقدامات درمانی در این دسته از بیماران صرفاً علامتی و نگاهدارنده است و بایستی بیماران را از نظر هماتوری، هموگلوبینوری و نارسایی کلیوی تحت نظر قرار دارد[۱۵،۳].

۶ـ۶ـ ایمنی درمانی (حساسیت زدایی) Immunotherapy

از طریق ایمنی درمانی با زهر زنبور، می‌توان افراد حساس را حدود ۸۵ تا ۱۰۰ درصد در برابر نیش زنبورها محافظت نمود. حساسیت زدایی موجب کاهش شدت علائم و کوتاه کردن دورهٔ آن به همراه کاهش مصرف داروها برای درمان علامتی می‌گردد. در این روش با تزریق زیر جلدی زهر زنبور از مقادیر کم به زیاد و در طی دوره‌های معین، سیستم ایمنی بدن فرد حساس با تولید IgG تقویت می‌گردد و شدت واکنش‌های آنافیلاکتیک کاهش می‌یابد. ایمنی درمانی با زهر زنبور فقط برای افرادی توصیه می‌شود که سابقهٔ بروز واکنش‌های آنافیلاکتیک خطرناک پس از زنبور گزیدگی را دارا می‌باشند و علاوه بر آن تست پوستی آنها نیز مثبت باشد. این اقدام بایستی با بکارگیری عصاره‌های استاندارد شدهٔ دارای کیفیت بالا و به مقدار مناسب در هر بیمار تجویز شود[۱۷،۱۶،۳،۲].

افرادی که به دنبال زنبور گزیدگی صرفاً دچار واکنش‌های وسیع موضعی می‌شوند، در صورت گزش مجدد نیز مستعد بروز همین واکنش‌ها و علاوه بر آن واکنش‌های سیستمیک و آنافیلاکتیک خفیف می‌باشند. تجربیات محققان نشان داده است که در این موارد اندازه‌گیری سطح سرمی IgE اختصاصی زهر به روش RAST و یا انجام تست‌های پوستی با زهر به تنهایی، کمک موثری به درمان و تعیین پیش آگهی نخواهد نمود و لذا در این بیماران ضرورتی به انجام تست‌های پوستی و ایمنی درمانی با زهر نمی‌باشد[۱۸،۱۷].

منابع:

1. Meier J; Biology and Distribution of Hymenopterans of Medical Importance, Their Venom Apparatus and Venom Composition. In: Meier J and White J. (eds). Clinical Toxicology of Animal Venoms and Poisons, CRC Press, New

Yourk, pp: 331 - 348, 1995.

2. Mosbech H; Clinical Toxicology of Hymenopteran Stings. In: Meier J and White J, eds). Clinical Toxicology of Animal Venoms and Poisons, CRC Press, New Yourk, pp: 349 - 359, 1995.

3. Weinberger M, Picchioni AL; Hymenoptera Stings . In: Rumack BH, Spoerke DG (eds), POISINDEX(R) Information System, MICROMEDEX, Inc., Denver, Colorado, Vol 75, 1993.

۴. کاویانی - وحید، بهنام، بررسی اثرات درمانی زهر زنبور عسل در درمان بیماری‌های روماتیسمی (استخراج استاندارد کردن و فرمولاسیون). پایان نامهٔ دکترای داروسازی، شمارهٔ ۴۹۵، دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد ۷۴ - ۱۳۷۳.

5. Mosbech H; Death Caused by Wasp and Bee Stings, Allergy, 38, 195, 1983.

6. Barnard JH; Studies of 400 Hymenoptera Sting Deaths in the United States, J. Allergy Clin. Immunol., 52, 259, 1973.

7. Ellenhorne MJ, Barceloux DG; Medical Toxicology, Elsevier, New Yourk, pp: 1133 - 1141, 1988.

8. Bernard AA, Kersley JB; Sensitivity to Insect Stings in Patients Tacking Antiinflammatory Drugs. Br. Med. J, 292: 378 - 379, 1986.

9. Golden DBK, Marsh D, Kagey - Sobotka A. et al; Epidemiology of Insect Venom Sensitivity. JAMA, 262, 240, 1989.

10. Bousquet J, Coulomb Y, Bobinet - Levy M, et al; Clinical and Immunological Surveys in Bee Keepers. Clinical Allegy, 12, 331, 1982.

11. Settipane GA, Boyd GK; Anaphylaxis From Insect Stings, Controversy and Reality. Postgrad. Med., 86: 273 - 281, 1989.

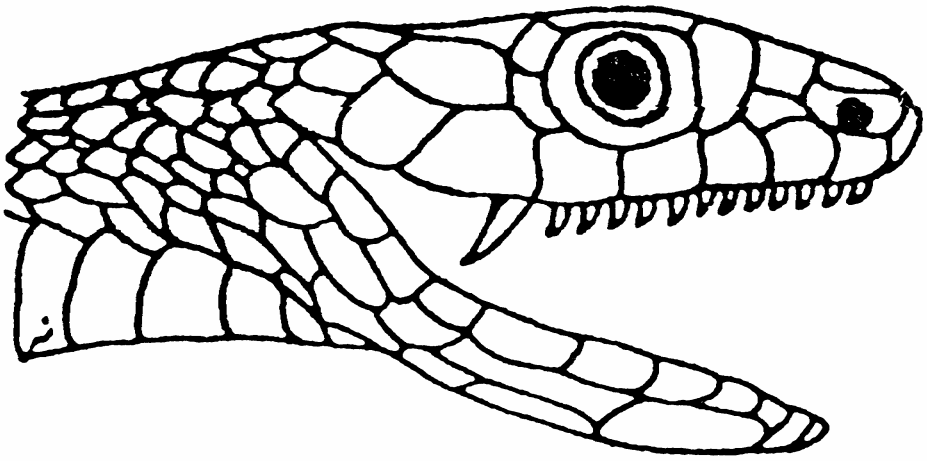
12. Howard E, Barsky DO; Stinging Insect Allergy, Avoidance, Identification and Treatment. Postgrad. Med., 82: 157 - 162, 1987.

13. Muller U, Mosbech H, Blaauw P, et al; Emergency Treatment of Allergic Reactions to Hymenoptera Stings. Clin. Exp. Allergy, 21, 281, 1991.

14. Mayumi H, Kimura S, Asano M, et al; Intravenous Cimetidine as an Effective Treatment for Systemic Anaphylaxis and Acute Allergic Reactions. Ann. Allergy, 58: 447 - 450, 1987.

15. Sakhuja V, Bhalla A, Pereira BJG, et al; Acute Renal Failure Following Multiple Hornet Stings. Nephron, 49: 319 - 321, 1988.

16. Hunt K, Valentine Valentine MD, Sobotka AK, et al; A Controlled Trial of Immunotherapy in Insect Hypersensitivity. N. Engl. J. Med., 299, 257, 1978.

۱۷. معین، مصطفی، فرید حسینی، رضا، آنافیلاکسی، آلرژی به زنبور گزیدگی، حساسیت زدایی. انتشارات جهان دانشگاهی، مشهد ۱۳۷۴.

18. Mauriello PM, Barde SH, Georgitis JW, et al; Natural History of Large Local Reactions From Stinging Insects. J Allergy Clin Immunol, 74: 494 - 498, 1984.