

Organofosfor Zehirlenmelerine Yaklaşım

CLINICAL APPROACH TO ORGANIC PHOSPHOR INTOXICATIONS: REVIEW

Dr. Canan KUŞ SAYDAM,^a Dr. Bülent SÖZMEN,^a Dr. S. Leyla ASLAN^a

^a3. İç Hastalıkları Kliniği, İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi, İZMİR

Özet

İnsektisit ilaçların yaygın kullanımına bağlı olarak, organofosfor zehirlenmeleri günümüzde eskiye göre daha sık görülmektedir. Acil olarak, müdahale gerektiren bir solunum depresyonu tablosuna yol açabilirler. Organofosfat insektisitler nöromusküler bileşke ve salgı bezlerinde Asetilkolin Esteraz (ACh E) aktivitesini inhibe eden nörotoksik zehirlerdir. Buna bağlı olarak klinik tablo periferik parasempatik, sempatik kolinerjik ve nadiren de sempatik adrenerjik bulgulardan oluşur. Organofosfat zehirlenmelerinde bitkinlik, bulanık görme, hipersalivasyon ve lakrimasyon, miyosis, bradikardi, gastrointestinal kanalın hiperaktivasyonu sık olarak tespit edilir. Kesin tanı için ACh E'nin azalmış olduğu gösterilmelidir. Hastaları klinik bulgularına göre hafif, orta ya da ağır olgular olarak sınıflandırmak, gerekli atropin dozu ve prognoz açısından yönlendirici olabilir. Öte yandan genellikle klinik bulgularla, zehirlenmenin şiddeti arasında zayıf bir ilişki vardır. Klinik tablo ile serum ACh E seviyesinin azalma yüzdesini beraberce göz önüne almak tedavide ilave yarar sağlayabilir. Klinik durumu etkileyen bir diğer etken serum paraoksanaz (PON) aktivitesidir. Bu enzim HDL partikülünde yerleşir ve normalde okside LDL'nin LDL'ye dönüşümünden sorumludur. Aynı zamanda organofosfat molekülünü hidrolize etme fonksiyonu da vardır. Hastanın genotipik özelliğine bağlı olarak göstereceği PON aktivitesi onu bu zehire karşı daha dirençli hale getirecektir. Seyrek olarak zehirlenmenin akut dönemi içinde ya da daha sonra bazı nörolojik bulgular ön plana çıkabilir. Klinisyenler gecikmiş nörolojik bulgular açısından dikkatli olmalı ve böyle bir tabloyu erken tanımaya çalışmalıdır. Acil servis kliniklerinde sık görülen organofosfat zehirlenmelerine dikkat çekmek ve bazı önemli noktaları vurgulamak bu derlemenin temel amacıdır.

Anahtar Kelimeler: Organofosfor esterleri, intoksikasyon

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:73-77

Abstract

Due to the widespread use of insecticides, organophosphate intoxications are encountered more often recently. These intoxications may manifest as respiratory depression that must be treated immediately. Organophosphate insecticides are neurotoxic agents that inhibit acetylcholine esterase (ACh E) activity in neuromuscular junctions and secretory glands. Thus, the clinical picture develops due to the hyperstimulation of parasympathetic peripheral and sympathetic cholinergic and rarely sympathetic adrenergic systems. Organophosphate intoxication often causes malaise, blurring vision, hypersalivation, lacrimation, miosis, bradycardia, and hyperactivity of gastrointestinal smooth muscle. For a definitive diagnosis, reduction of ACh E activity must be shown. To classify patients as mild, moderate and severe according to clinical findings may be of value to predict the prognosis and to calculate the doses of atropine. On the other hand, usually there is a weak correlation between the clinical picture and the severity of intoxication. The clinical picture and the percent of serum ACh E reduction together may give some additional guidance in therapy. Serum paraoxanase (PON) activity is another factor affecting the clinical situation. This enzyme is present in HDL particles and under normal conditions, it is responsible for the transformation of oxidized LDL to LDL. At the same time, it may hydrolyze organic phosphor insecticides. According to genotype, PON activity may render the patient more resistant to intoxication. Rarely some neurologic findings following the acute period may appear. Clinicians must be careful and expect delayed neurologic syndromes. The aim of this report was to review organic phosphor intoxications, which are frequently encountered in emergency clinics.

Key Words: Phosphoric acid esters, poisoning

Organik fosforlu insektisit (OFİ)'ler ülkemizde tarım alanında yaygın olarak kullanılan ve yapılarında genellikle bir paraokson ya da parathion halkası içeren kimyasal yapılardır. Tarımda çeşitli amaçlarla kullanılan

pestisit grubu ilaçlar halen piyasada bulunmakla beraber burada söz konusu olanlar, organofosfat ve karbamat türü antikolinesteraz insektisitlerdir (Tablo 1). Bu grup ilaçlar, tarım sektöründe şüphesiz ki üretime olumlu katkıları nedeniyle kullanılırlar. Ancak öte yandan hem yaygın ve kontrolsüz kullanımları nedeniyle doğada kimyasal kirlenme yaratırlar hem de kazaen veya intihar amaçlı zehirlenmeler nedeniyle acil servislerde, bir kısım zehirlenme olgularının nedeni olurlar.

Geliş Tarihi/Received: 02.06.2004 **Kabul Tarihi/Accepted:** 31.10.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Canan KUŞ SAYDAM
İzmir Atatürk Eğitim Hastanesi,
3. İç Hastalıkları Kliniği, İZMİR
ssayd@superonline.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26

73

Tablo 1. Kullanımda olan pestisitlerin klasik sınıflandırılması.¹

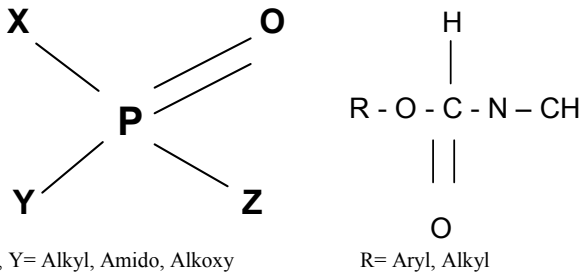
1. Organoklorin insektisitler: DDT, DDD, Lindon, Mireks
2. Antikolinesterazlar:
 - a) Organofosfor esterleri: Tabun, Sarin, Vx, Soman
 - b) Karbamat esterleri: Zectran
(3,5 dimetil fenil-N-metil-karbamat)
3. Piretroid insektisitler Pyrethrum ve sentetik py insektisitler
4. Fungisitler
5. Herbisitler
6. Fumigantlar (siyanid)
7. Rodentisitler (Warfarin)

Dünyada, sanayi kazaları sonrası kitlesel zehirlenmeler rapor edilmiş olmakla beraber, klinik pratikte bizim hastanemizde karşılaştığımız olgular genellikle tek tek intihar olguları şeklindedir. Hastalar genellikle kırsal bölgeden gelmektedir. Geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalar çok az olmakla beraber, bu konudaki yayınlara bakınca da genellikle olguların en azından yarısının intihar amaçlı olduğu dikkat çekmektedir.²

200 farklı çeşit organofosfor esteri ile 25 çeşit karbamik asit esteri dünya pazarlarında bulunmaktadır. Organofosfor esterleri sinir gazından geliştirilmiştir. Şüphesiz günümüzdeki moleküller daha stabil ve çevreye daha az zararlıdır. Bununla beraber hala ciddi zehirlenmelere yol açma potansiyeline sahip yapılarıdır. Antikolinesteraz insektisitlerin genel kimyasal yapıları Şekil 1’de görülmektedir.

OFİ’lerle Zehirlenme

Acil servise pestisitlere bağlı zehirlenmeyle başvuran olguların %80’i OFİ’ye bağlıdır. OFİ zehirlenmeleri çoğunlukla intihar nedenli olup oral

**Şekil 1.** OFİ’lerin genel kimyasal yapıları.

alım söz konusudur. Kazayla alım, deri ya da solunumla gerçekleşir.

Alınan toksin sinaptik aralığa gelmekte ve sinaptik aralıkta, parasempatik bir mediatör olan asetilkolin (ACh)’in yıkımından sorumlu ACh esteraz (ACh E) enzimiyle bağlanarak dönüşümsüz bir inhibisyon oluşturmaktadır. Bu durum doğal sonucu olarak asetil kolin birikimi sonunda kolinerjik bulguların ağırlıkta olduğu bir toksikasyon tablosu oluşmaktadır. Enzimin büyük bir kısmı geri dönüşümsüz olarak aktivitesini yitirirken bir kısmı reaktivasyon gösterebilmektedir.³

Sinaptik aralıkta kontrolsüz kalan asetil kolin aşağıdaki sonuçları doğurur:

1. Tüm organik ganglion ve iskelet kaslarının nikotinik stimülasyonu daha geç ortaya çıkan depresyon ve paralizi tablosu yaratabilir.

2. Sürekli stimülasyon, santral sinir sistemi (SSS) kolinerjik reseptörlerinin depresyonuna neden olabilir.

3. Muskarinik reseptörlerinin sürekli stimülasyonu otonomik hedef organlarda çeşitli cevaplar yaratır.

Yüksek doz antikolinesteraz ajanla zehirlenmelerde sayılan tüm sonuçlar oluşmakta iken daha küçük dozlarla zehirlenmelerde, hangi bulguların ortaya çıkacağı değişik faktörlere bağlıdır. Toksin alındıktan sonra öncelikle dolaşımda bulunan psödokolinesteraz enzimiyle geri dönüşümsüz olarak bağlanır. Bu enzim non-fonksiyonel bir yapı olmasına karşın toksinle bağlanma özellikleri yönünden kolinesterazla aynı özellikleri gösterir. Periferde toksinle psödokolinesterazın daha fazla bağlanması başka bir deyişle serum psödokolinesteraz düzeyinin yüksek olması, sinapsa ulaşacak toksin miktarının azalmasına yol açacağından kliniğin daha hafif seyretmesi sonucunu doğurur. Hayvan deneylerinde zehirlenme öncesi dışardan verilecek Ach E ve psödokolinesterazların semptomları daha da azaltacağı gösterilmiştir.^{4,5}

Kliniğin hangi ağırlıkta seyredeceğini belirleyen faktörlerden birisi de, paraoksonaz (PON) enzimidir. İnsan serumun da ilk kez 1961’de Uriel tarafından HDL immünpresipitatlarının elektroforezini takiben saptanmıştır.⁶ İnsanda antioksidan

sistemde rol oynayan ve HDL partikülü içinde bulunan bu enzim aynı zamanda organofosfat yapıları, aromatik karboksilik asit esterleri ve insektisitleri hidrolize etme yeteneğine sahiptir. Vücuttaki organofosfat toksin, etki alanına ulaşmadan önce serum PON enzimi ile hidrolize edilebilir. Enzim tarafından hidrolize edilen yapı parathion ya da paraokson halkası olup hidroliz son ürünleri çok daha masum etkilere sahiptir.^{7,8}

PON enzimiyle organofosfatlara karşı koruma sadece enzimin doku ve kan düzeylerine değil izoenzimlere de bağlıdır. B tipi (R alleli) PON'un aktivasyonu, A tipinin (Q alleli) aktivasyonundan belirgin olarak fazladır.⁹ Bu nedenle PON'un koruyucu rolü dikkate alınırken düzeyinin yanı sıra tipi, hastanın PON genotipi önemli bir faktör olacaktır.¹⁰

Klinik Tablo

Organik fosfat ile zehirlenme durumunda, ACh birikimine ve devamlı elektriksel stimülasyonuna bağlı parasempatik muskarinik belirtilerden oluşan bir klinik tablo ortaya çıkar. Nikotik ve presinaptik sempatik ganglionlardan kaynaklanan klinik bulgular da tabloya eşlik edebilir. Muskarinik bulgular, artmış sekresyon, bronkokonstrüksiyon, miyozis, GIS krampları, diyare, bradikardidir. Hafif zehirlenme olgularında dahi oluşabilir. Nikotik bulgular daha yüksek doz ile zehirlenmelerde gözlenir. Çizgili kaslarda paralizye, dil ve göz kapaklarında fibrilasyonlara, konvülsiyonlara neden olur. Ayrıca merkezi sinir sistemi bulguları gözlenebilir. Bunlar arasında baş dönmesi, tinnitus, ataksi, disfaji ve solunum bozukluğu vardır. Değişik sistemlerde neden olacağı bulgular Tablo 2'de verilmiştir.

Hastanın klinik tablosuna bakılarak zehirlenme derecesi konusunda fikir yürütmek her zaman doğru sonuç vermeyebilir. Bununla beraber rastlanabilecek semptom ve bulguları hafif, orta ve ağır olgular şeklinde Tablo 3'te olduğu gibi sınıflandırabiliriz. Kolinesterazın düşüklüğünü görmek klinik olarak 2 yönden önemlidir. Hem alınan toksik maddenin gerçekten antikolinesteraz organik fosfat olduğunu doğrular hem de azalmanın derecesine bakılarak etkilenmenin derecesi konusunda fikir yürütülebilir.⁴ Bununla beraber etkilenmenin derecesi konusunda hem klinik bulgular hem de kolinesteraz seviyesindeki düşüklük beraberce değerlendirilmelidir. Hastanın tedaviye verdiği yanıt da klinik pratikte etkilenme düzeyi konusunda fikir verecektir.

Tablo 2. OFİ'lerin değişik organlarda oluşturdukları belirtiler.¹¹

Etki yeri	Belirtiler
Bronşlar	Bronkokonstrüksiyon, dispne, öksürük, bronşiyal sekresyonlarda artış
GIS	İştahsızlık, bulantı, kusma, epigastrik ağrı, ishal, tenesmus, istem dışı defekasyon
Salgı bezleri	Terleme, aşırı salivasyon
Pupilla	Miyozis
Siliyer organlar	Görme bozukluğu
Mesane	Sık miksiyon
İskelet kası	Yorgunluk, bitkinlik, fasikülasyon, kramp, istem dışı hareket, parali, dispne ve apne
Sempatik ganglion	Kan basıncında artma
Merkezi sinir sistemi	Baş dönmesi, tinnitus, anksiyete, emasyonel labilite, halüsinasyon, uykusuzluk, sersemlik, ataksi, dizartri, Cheyne-stokes solunumu, dispne, siyanoz, hipotansiyon, koma
Kardiyovasküler sistem	Bradikardi, kalp debisinde düşme, vazomotor parali, ani kalp durması

Tablo 3. Zehirlenme derecesine göre ortaya çıkan belirtiler.

Hafif	Bitkinlik, baş ağrısı, baş dönmesi, görmede azalma, salivasyon, lakrimasyon, bulantı, kusma, iştahsızlık, ağızda acı tat, miyozis, hafif bronşiyal spazm, ACh E'de %60 azalma
Orta	İleri derecede bitkinlik, baş dönmesi, görme bozuklukları, aşırı salivasyon, terleme, kusma, diyare, bradikardi, hipertoni, fasiyal kaslarının seyirmesi, ağızda acılık, ellerde titreme, miyozis, nistagmus, göğüste ağrı, dispne, mukozalarda siyanoz, akciğerlerde krepitasyon ACh E'de %60-90 azalma
Ağır	Şiddetli tremor, generalize konvülsiyon, psikişik bozukluklar, yaygın siyanoz, akut akciğer ödemi, koma, kalp ve akciğer yetmezliğine bağlı ölüm, ACh E'de %90-100 azalma

OFİ'ler ile zehirlenmeler oldukça gürültülü ve akut tablolardır. Genellikle akut zehirlenmeler konusunda acil servislerin ve hekimlerin yeterince deneyimli olduğu söylenebilir. Ancak akut oluşan bulgu ve semptomlar kaybolduktan haftalar ve aylar sonra kognitif ve nöromusküler bazı bulgular ortaya çıkabilir.^{12,13} Çoğu kez bu yeni bulgular geçen zamana da bağlı olarak OFİ zehirlenmesiyle ilişkilendirilmeyecektir. Whorton ve Rosenstock gibi araştırmacılar bulanık görme, kas zayıflığı, bulantı, baş ağrısı ve gece terlemeleri gibi subjektif şikayetlerin, eritrositik ve plazma kolinesteraz düzeylerinin normale dönmesine kadar devam ettiğini bildirmişlerdir.^{14,15} Ayrıca bazı nöropsikolojik testlerdeki anormalliklerin de zehirlenmeden 2 yıl sonra bile sürdüğü tespit edilmiştir.¹⁶

Kronik olarak oluşabilecek bir sendrom olan İntermediate sendromu Srilankalı klinisyenler tarafından tanımlanmıştır.¹⁷ Bu tabloda akut krizi takiben 24-96 saat sonra ortaya çıkan nöropati söz konusudur. Majör bulgusu kas zayıflığıdır ve genellikle kranial sinirlerle innerve edilen kaslar tutulur (boyun fleksörleri, solunum kasları).¹⁸ Kranial sinir felçleri yaygın olarak görülür ve ölümle sonuçlanır. Solunum felci atropin ya da oksimlere cevap vermez. Özellikle fenthion, dimethoate, monocurotophos ve methanidophos gibi kimyasallarla bu tablo ortaya çıkabilir. Bu hastalarda akut intoksikasyon fazları diğerlerinden bir farklılık göstermez.

Karşılaşılabilecek üçüncü klinik sendrom "Organofosfate Induced Delayed Neurotoxicity (OPIDIEN)"dir. Özellikle insektisitlerde kullanılan bazı fosfat, fosfanat, fosforomidat esterleriyle zehirlenmeler esnasında oluşur. Başlangıçta kol ve

ayaklarda zayıflıkla karakterize gevşek paralizisi vardır. Daha sonra tablo spastisite, tonus artışı, refleks artışı ve klonus gibi piramidal yol hasarını ve kalıcı üst motor tutulumunu düşündürecek şekilde değişir.¹² Bu sendromda hastaların çoğunluğunda üst ekstremitelerde sınırlı düzelme gözlenirken alt ekstremitelerde oluşan hasar (düşük ayak, spastisite, hiperaktif refleksler) kalıcı olmaktadır.

Karbamatlı insektisitler daha kısa bir süre aktivitesini korurlar ve hafif ya da orta derecede semptom yaratırlar. Sinir uçlarındaki asetilkolinesterazı geri dönüşümlü olarak inhibe ederler. İn vivo biyotransformasyonları hızlıdır. Bu özelliklerinden dolayı güvenilir pestisitler olarak düşünülürler. 1982 yılında Hayes ve ark. bazı mortal olgular bildirmesine rağmen bu olgular yüksek doz almış intihar olgularıdır.¹⁸ Erişkin bir insanda karbaryl esterinin ciddi toksikasyon yaratabilmesi için 250 mg kadar alınması gerektiği söylenmiştir.²⁰

Tedavi

Tüm ACh E zehirlenme olguları en kısa sürede hospitalize edilmeli ve dekontaminasyon, oral yolla alımlarda mide lavajı ve aktif kömür gibi genel uygulamalara hemen başlanmalıdır. Serum (psödokolinesteraz) veya eritrositer kolinesteraz düzeylerine bakılarak ve klinik bulgular titizlikle saptanarak zehirlenmenin şiddeti açısından değerlendirme yapılır. Bu değerlendirme uygulanacak atropin dozu, hastanın hangi derecede etkilendiği gibi konularda fikir verici olacaktır (Tablo 4). Solunum depresyonu, bronkospazm, bronşiyal sekresyonlar ve pulmoner ödem gibi yaşamı tehdit edici durumlarda solunum desteği ve aspirasyon, endotrakeal entübasyon zorunludur. Hasta mutlaka

Tablo 4. Plazma kolinesteraz aktivitesi ve klinik bulgulara göre OFİ'lerle zehirlenmelerinde tedavinin sınıflandırılması.¹⁹

Zehirlenmenin derecesi	Enzim aktivitesi	Atropin	Pralidoksime
Hafif	%20-50	1 mg (sc)	1 gr iv (20-30 dk. İnf.)
Orta	%10-20	Salivasyon, midriazis, terleme kaybolana kadar her 30 dk.da 1 mg iv inf.	1 gr iv (20-30 dk. İnf.)
Ağır	%10 dan az	Salivasyon, midriazis, terleme kaybolana kadar 30 dk.da bir 5 mg iv inf.	Önce 1 gr iv etkili olmazsa doz tekrarlanır Düzelme olmuyorsa 0.5 gr/sa infüzyona geçilir

kardiyak fonksiyonlar ve arteriyel kan gazları açısından monitörize edilmelidir.²¹

Başlangıçta oluşan muskarinik etkileri kontrol altına almak için subkutan ya da intravenöz yolla düşük dozda atropin uygulanabilir. Bazen 50 mg/gün'den fazla atropin gerekebilir. Hastalar sekresyonların azalması, terleme, yüzde kızarıklık ve midriazis yönünden monitörize edilmelidir.

Oksimler nikotinik ve SSS semptomlarını kontrol etmek için kullanılır. ACh E eaktivasyonunu sağlamak için orta ve şiddetli zehirlenmelerde uygulanırlar. 1 g'lık dozun zehirlenmeyi takiben en kısa zamanda verilmesi önerilir. Gecikme etkinliğini azaltacaktır. Atropin ihtiyacını azaltıcı etkisi vardır. Eğer toksinin absorpsiyon, distribüsyon ve metabolizmasında gecikme olduğu düşünülüyorsa pralidoksim (PAM) verilmesine birkaç gün daha devam edilebilir.²² İlacın kalsiyum bağlayıcı etkisi göz önüne alınarak kas spazmlarına hazırlıklı olunmalı ve kalsiyum solüsyonları gerektiğinde tedavide kullanılmalıdır.

Karbamat zehirlenmesinde de tedavi aynıdır. Ancak PAM endikasyonu yoktur. Hatta PAM kullanımıyla karbamat toksisitesinde artma olduğuna dair yayınlar vardır.²³

Anlatılan tedavinin ne yazık ki gecikmiş nörotoksosite üzerine etkisi yoktur.

KAYNAKLAR

- Klaassen CD. Nonmetallic environmental toxicants: Air pollutants, solvents and vapors, and pesticides. In: Gilman GA, Goodman SL, Rall WT, Murad F, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 7th ed. New York: Macmillan Publishing Company; 1985.p.1638-50
- Hayes M, Van der Westhuizen NG, Gelfard M. Organophosphate poisoning in Rhodesia. A study of the clinical features and management of 105 patients. S Africa Med J 1978;54:230-4.
- Mason HJ, Waite E, Stevenson A, Wilson HK. Aging and spontaneous reactivation of human plasma cholinesterase activity after inhibition by organophosphorus pesticides. Hum Exp Toxicol 1993;12:497-503.
- Doctor BP, Raveh L, Wolfe AD, Maxwell BM, Ashani Y. Enzymes as pretreatment drugs for organophosphate toxicity. Neurosci Biobehav Rev 1991;15:123-8.
- Ivanov P, Georgiev B, Kinov K, Venkov L. Correlation between concentration of cholinesterases and the resistance of animals to organophosphorus compounds. Drug Chem Toxicol 1993;16:81-99.
- Uriel A. Characterization of cholinesterase and other carboxylic esterases after electrophoresis and immunoelectrophoresis on agar. I. Application to the study of esterases of normal human serum. An Inst Pasteur (Paris) 1961;101:104-19.
- Holvoet P, Perez G, Zhao Z, Brouwers E, Bernar H, Colleen D. Malondialdehyde-modified low density lipoproteins in patients with atherosclerotic disease. J Clin Invest 1995;95:2611-9.
- Laplaud PM, Dantoine T, Chapman MJ. Paraoxonase as a risk marker for cardiovascular disease: Facts and hypotheses. Clin Chem Lab Med 1998;36:431-41.
- La Du BN, Aviram M, Billecke S, et al. On the physiological role(s) of the paraoxonases. Chem Biol Interact 1999;119-120:379-88.
- Humbert R, Adler DA, Disteché CM, Hassett C, Omiecinski CJ, Furlong CE. The molecular basis of the human serum paraoxonase. Activity polymorphism. Nat Genet 1993;3:73-6.
- Taylor P. Anticholinesterase agents. Gilman GA, Goodman SL, Rall WT, Murad F, eds. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7th ed. New York: Macmillan Publishing Company; 1985. p.110-30.
- Ecobichon DJ. Organophosphorus ester insecticides. In Ecobichon DJ, Joy RM, eds. Pesticides and Neurological Disease. 2nd ed. Boca Raton FL; 1994a.,p.171-249.
- Marss TC. Organophosphate poisoning. Pharmacol Ther 1993;58:51-66.
- Whorton MD, Obrinsky DL. Persistence of symptoms after mild to moderate acute organophosphate poisoning among 19 farm field workers. J Toxicol Environ Health 1983;11:347-54.
- Rusyniak DE, Nanagas KA. Organophosphate poisoning. Semin Neurol 2004;24:197-204.
- Rosenstock L, Keifer M, Daniel WE, McConnell R, Claypoole K. Chronic central nervous system effects of acute organophosphate pesticide intoxication. The Pesticide Health Effects Study Group. Lancet 1991;338:223-7.
- Senanayake N, Karaliedde L. Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides. N Eng J Med 1987;316:761-3.
- Aygun D. Diagnosis in an acute organophosphate poisoning: Report of three interesting cases and review of the literature. Eur J Emerg Med. 2004;11:55-8.
- Ecobichon DJ. Carbamic acid ester insecticides, In: Ecobichon DJ, Joy RM, eds. Pesticides and Neurological Disease, 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC,1994b. p.251-89.
- Cranmer MF. Carbaryl. A toxicological review and risk analysis. Neurotoxicology 1986;1:247-328.
- Asari Y, Kamijyo Y, Soma K. Changes in the hemodynamic state of patients with acute lethal organophosphate poisoning. Vet Hum Toxicol 2004;46:5-9.
- Tush GM, Anstead MI. Pralidoxime continuous infusion in the treatment of organophosphate poisoning. Ann Pharmacother 1997;31:441-4.
- Sterri SH, Rognerud B, Fiskum SE, Lyngaas S. Effect of toxigonin and P2S on the toxicity of carbamates and organophosphorus compounds. Acta Pharmacol Toxicol 1979;45:9-15.