

Organofosfat Zehirlenmeli Olgularda Mortalite Oranlarını Azaltmada Acil Tıp Eğitiminin Önemi

The importance of emergency medicine education for the decrease of mortality of organophosphate poisoning

Türkiye Acil Tıp Dergisi - Turk J Emerg Med 2007;7(4):167-170

Aydın Deniz KARATAŞ,¹ Dursun AYGÜN,² Yavuz OTAL,² Ahmet BAYDIN²

¹Bitlis Devlet Hastanesi, Acil Servis, Bitlis
²Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, Samsun

ÖZET

Giriş Organofosfat bileşikleri tüm dünyada tarım arazilerinde ve evlerde böcek öldürücü olarak kullanılmakta ve özkıyım amaçlı alımlarına bağlı organofosfat zehirlenmeleri ile acil serviste sıklıkla karşılaşmaktadır. Bu çalışmada ülkemizde acil tıp uzmanlığı eğitiminin organofosfat zehirlenmeli (OFZ) olgularda ölüm oranları üzerine olan etkisi incelendi.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 01.01.1995 ile 31.12.2006 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi acil servisine OFZ nedeniyle başvuran olgular geriye dönük olarak incelendi. Çalışma süresi acil tıp asistanlarının acil serviste henüz çalışmadığı birinci periyot, kıdemsiz acil tıp asistanlarının rotasyonel asistanlar ile çalıştığı ikinci periyot ve sadece acil tıp asistanlarının çalıştığı üçüncü periyoda bölündü. Olgular hafif ve ciddi vakalar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Organofosfat zehirlenmesi nedeniyle başvuran olgulara pralidoksim ve atropin verilmesi ile entübasyon işleminin gerçekleştirilmesi üç farklı dönem için kaydedildi.

Bulgular: Zehirlenmeye en sık neden olan organofosfat bileşikleri Methamidophos ve Dichlorvos idi. Ciddi vakaların oranları sırasıyla üç dönem için %36.7, %60.7 ve % 26.3 idi. Birinci periyotta olguların %9'u, ikinci periyotta %22.3'ü ve üçüncü periyotta %22.5'i entübe edilmişti. Bu üç farklı dönemdeki mortalite oranları yine sırasıyla %26.5, %10.8 ve %3.8 idi. Birinci ve ikinci periyotta tüm hastalara atropin ve pralidoksim (PAM) kullanılmıştı (%100). Ancak birinci periyotta PAM ve atropin uygulaması sırasında herhangi bir protokol uygulanmadığı ve dozun uygulayan hekimin kişisel tercihinine bağlı olarak değiştiği gözlemlendi. İkinci periyotta ise tüm hastalara atropin ve PAM Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlemiş olduğu tedavi protokolüne uygun olarak verilmişti. Üçüncü periyotta ise şiddetli olguların tamamı ile hafif olguların 42'sinde (%71.18) PAM ve şiddetli olguların tamamı ile hafif olguların 37'sinde (%67.11) atropin verilmişti. Tüm hastalar tedavi protokolüne uygun olarak tedavi almıştı.

Sonuç Organofosfat zehirlenmeli olguların tanı ve tedavisi toksikoloji bakımından deneyim kazanmış ve acil tıp eğitimi almış doktorlar tarafından yapılması vakaların daha iyi tanımlanmasını ve uygun tedavilerin verilmesini sağlamaktadır.

Anahtar sözcükler: Acil tıp; mortalite; organofosfat zehirlenmesi.

SUMMARY

Objectives: Organophosphates are commonly used as insecticides and pesticides throughout the world. Organophosphate intoxications is not rare due to its intentional exposures. The aim of this study was to investigate the effects of emergency medicine education on the mortality of organophosphate intoxications.

Materials and Methods: Patients admitted to the emergency department (ED) due to theorganophosphate intoxications between 01.01.1995 and 31.12.2006 were evaluated retrospectively. The study period was categorized into three period as follows: ED without emergency medicine resident, ED with junior ED residents and residents from other departments working together, ED only with ED residents, respectively. Patients were classified to have mild and severe intoxications. The administration of pralidoxime and atropine and intubation processes of patients were recorded.

Results: Methamidophos and Dichlorvos were the most frequent organophosphate compounds established in all organophosphate poisoning patients. The frequency of severe cases were 36.7%, 60.7% and 26.3%, respectively. The mortality rates were also 26.9%, 10.8% and 3.8%, respectively. In the first and second period, all patients were administered pralidoxime and atropine. Although there was not a standart administration protocol for pralidoxime and atropine in the first period, pralidoxime and atropine were given consistent with the

İletişim (Correspondence)

Dr. Aydın Deniz KARATAŞ

Bitlis Devlet Hastanesi, Acil Servis,
Merkez-Bitlis, Turkey.

Tel: +90 - 532 - 575 98 22

Faks (Fax): +90 - 434 - 246 84 23

e-posta (e-mail): aydindeniz75@gmail.com

recommondations of World Health Organization. In the third period, all the patiets with severe organophosphate intoxication had pralidoxime and atropine administration. Pralidoxime was administred to the 71.1% (n=42) of mild cases and atropine to the 67.1% (n=37). All the patients had pralidoxime and atropine consistent with the recommondations of World Health Organization.

Conclusion: The care of patients with organophosphate intoxication were implemented more properly with the physicians trained on emergency medicine and experienced on toxicology.

Key words: Emergency medicine; mortality; organophosphate poisoning.

Giriş

Organofosfat (OF) bileşikleri tüm dünyada tarım arazilerinde ve evlerde böcek öldürücü olarak kullanılmaktadır.^[1] Özellikle gelişmekte olan ülkelerde hem kaza ile hem de özkiyım amaçlı meydana gelen zehirlenmelerin önemli bir nedenidir.^[2,3]

Birçok farklı mekanizma ile zehirlenme etkisi gösterebildikleri düşünülmeye rağmen asıl etkisini asetilkolin esteraz (ACE) enzimini etkileyerek oluşturduğu bilinmektedir.^[4] ACE enziminin OF bileşikleri tarafından inhibe edilmesi sonucunda nörosinaptik aralıkta asetilkolin miktarı artar.^[5] Nörosinaptik aralıkta asetilkolin miktarının artması, muskarik ve nikotinik asetilkolin reseptörlerinin devamlı uyarılmasına neden olur.^[2] OF bileşiklerinin bu etkisi zehirlenme belirtilerinin meydana gelmesine neden olur.

Geçmişte organofosfat zehirlenmesi (OFZ) nedeniyle acil servise başvuran hastalarda ölüm oranlarının yüksek olduğu bildirilmektedir.^[6] Son yıllarda nispeten azaldığı bildirilmesine^[7] rağmen halen ölüm oranı %50'nin üzerindedir.^[8] Dünyada ve Türkiye'de OFZ'li olguların tamamına yakınının tanı ve takipleri acil servislere yapılmaktadır. Bu olgularda erken tanı ve uygun tedavinin mortalite ve morbiditeyi azaltacağı açıktır.

Bu çalışmada, acil tıp uzmanlığı eğitiminin OFZ olgularında ölüm oranları üzerine olan etkisi incelendi.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma da 01.01.1995 ile 31.12.2006 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisi'ne OFZ nedeniyle başvuran olgular geriye dönük olarak incelendi.

Olgular acil servise başvuru tarihlerine göre üç periyotta değerlendirildi. Birinci periyot 01.01.1995 ile 31.12.1998 arasındaki günleri kapsamaktaydı. Bu periyotta fakültemizde

henüz Acil Tıp Anabilim Dalı (AD) kurulmamış, acil tıp uzmanlığı eğitimi başlamamıştı. Acil serviste farklı bölümlerin asistanları kısa süreli (genellikle günlük) rotasyoneler olarak çalışmakta ve herhangi bir alanda öğretim üyesi bulunmamakta idi. İkinci periyot, 01.01.1999 ile 31.12.2002 tarihleri arasındaki zaman dilimini içermekte idi. Bu periyotta acil tıp uzmanlık eğitimi henüz başlamıştı. Ancak acil serviste acil tıp asistanları ile beraber rotasyonel asistanlar çalışmaya devam etmekteydi. Daha henüz kıdemli acil tıp asistanı bulunmamaktaydı. Zehirlenme konusunda eğitim verebilecek yetide 3 öğretim üyesi (1 dahiliye uzmanı, 1 nöroloji uzmanı, 1 anestezi uzmanı) mevcuttu. Üçüncü periyot ise 01.01.2003 ile 31.12.2006 arasındaki süreyi kapsamaktaydı. Bu periyotta acil serviste sadece acil tıp asistanları çalışmakta ve her hastanın danışıldığı kıdemli acil tıp asistanı mevcuttu. Zehirlenme konusunda eğitim verebilecek yetide 3 öğretim üyesi (1 acil tıp uzmanı, 1 anestezi uzmanı ve 1 nöroloji uzmanı) bulunmaktaydı.

Olgular klinik bulgulara göre hafif ve şiddetli olmak üzere ikiye ayrıldı. Klinik olarak epileptik nöbet, kardiyovasküler kollaps, solunum yetmezliği, siyanoz, koma olması veya laboratuvar sonuçlarında psödokolin esteraz düzeyinin %10'nin altında ölçülmesi şiddetli zehirlenme kriteri olarak değerlendirildi.^[9]

Olguların yaşları, cinsiyetleri, alınan tarım ilacının adı, entübasyonun ve mekanik ventilasyon yapıp yapılmadığı, atropin ve pralidoksim (PAM) kullanılıp kullanılmadığı ve tedavi sonrası olguların akıbetini gösteren standart çalışma formu hasta dosyaları baz alınarak dolduruldu.

Atropin ve PAM uygulama miktarı ve takip edilen tedavi protokolleri çalışma formuna not edildi.

Acil servisimizde Acil Tıp AD kurulduktan sonra OFZ'li olgularda Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) önerdiği dozlara (>30 mg/kg bolus ve ardından >8 mg/kg/saat infüzyon)^[10] uygun PAM tedavi protokolü uygulanmaktadır. Bu protokole göre hafif zehirlenmeli olgulara 1-2 gr bolus, ardından 48 saat süresince günde 4 defa 500 mg bolus PAM verilmektedir. Şiddetli zehirlenmeli olgularda ise ilk doz hafif zehirlenmeli olgular ile aynı olarak 1-2 gr bolus yapılmaktadır. Ancak hafif zehirlenmeli olgulardan farklı olarak ilk doz ardından 48 saat süresince 200-500 mg/saat devamlı infüzyon şeklinde PAM uygulanmaktadır.

Elde edilen veriler "SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 13.0" bilgisayar programına yüklendi. Tanımlayıcı analizler yapıldı. Çapraz tablo karşılaştırmasında Ki-kare testi uygulandı.

Bulgular

01.01.1995 ile 31.12.2006 tarihleri arasında 289 OFZ olgusu acil servise başvurmıştı. Birinci periyotta 79 ikinci periyotta 130 ve üçüncü periyotta 80 hasta vardı. Olguların 151'i erkek (%52.2), 138'i kadındı (%47.8). Olguların yaş ortalaması birinci periyotta 29.8±1.6, ikinci periyotta 37.5±1.3 iken üçüncü periyotta 38.1±16.2 idi. Her üç periyotta da zehirlenmeye en sık neden olan OF bileşikler Metamidophos (Tamaron®) (%30.8) ve Dichlorvos (DDVP®) (%25.3) idi. Birinci periyotta olguların %36.7'si (n=30) şiddetli zehirlenme kriterlerini karşılamakta iken, bu oran ikinci periyotta %60.7 (n=79), üçüncü periyotta %26.3 (n=21) idi. Birinci periyotta olguların %9'u, ikinci periyotta %22.3'ü ve üçüncü periyotta %22.5'i entübe edilmişti (Tablo 1). Birinci ve ikinci periyotta tüm hastalara atropin ve PAM kullanılmıştı (%100). Ancak birinci periyotta PAM ve atropin uygulaması sırasında herhangi bir protokol uygulanmadığı ve dozun uygulayan hekimin kişisel tercihinine bağlı olarak değiştiği gözlemlendi. İkinci periyotta ise tüm hastalara atropin ve PAM tedavi protokolüne uygun olarak verilmişti. Üçüncü periyotta ise şiddetli olguların tamamı ile hafif olguların 42'sinde (%71.18) PAM ve şiddetli olguların tamamı ile hafif olguların 37'sinde (%67.11) atropin tedavi protokolüne uygun olarak verilmişti (Tablo 2). Üçüncü periyottaki hafif zehirlenme olguları ile şiddetli zehirlenme olguları arasında PAM ve atropin kullanılması sıklığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0.05). Birinci periyotta mortalite %26.5 (n=21) iken ikinci periyotta %10.8 (n=14) ve üçüncü periyotta %3.8 (n=3) idi (Tablo 1). Üçüncü periyotta hayatını kaybeden olguların tamamı şiddetli zehirlenme olgusu idi. Bu olguların 1 tanesi acil servise getirildiğinde kardiyopulmoner arrest (KPA) ha-

Tablo 1. Her üç periyottaki hastaların genel özellikleri.

	1. periyot	2. periyot	3. periyot
Hasta sayısı	79	130	80
Yaş ortalaması	29.8±1.6	37.5±1.3	38.1±16.2
Şiddetli zehirlenen hasta sayısı	30 (%36.7)	79 (%60.7)	21 (%26.3)
Entübe edilen hasta oranı	%9	%22.3	%22.5
Mortalite	%26.5	%10.8	%3.8

Tablo 2. Her üç periyottaki pralidoksim ve atropin kullanım oranları.

	1. periyot	2. periyot	3. periyot
	H* / A**	H* / A**	H* / A**
PAM***	%100 / %100	%100 / %100	%71.18 / %100
Atropin	%100 / %100	%100 / %100	%67.11 / %100

*H: Hafif olgular; **A: Ağır olgular; ***PAM: Pralidoksim.

linde idi ve ölüm bulguları mevcuttu. Üçüncü periyotta olguların birinde tedavi sırasında KPA gelişmiş ve başarılı kardiyopulmoner resusitasyon sonrası olgu tam şifa ile taburcu edilmişti.

Tartışma

Organofosfat bileşikler zehirlenmenin şiddeti ve zamanına bağlı olarak farklı klinik tablolara neden olabilir.^[11] Muskari-nik reseptörlerin aşırı stimülasyonu hipersalivasyon, hiperlakrimasyon, diaforez, üriner inkontinans, ishal, kusma ve bradikardi ve miyotik pupil gibi kolinerjik kriz tablosuna yol açmaktadır.^[11] Özellikle nöromusküler kavşaktaki nikotinik reseptörlerin etkilenmesi kas fasikülasyonu, kramplar, kas güçsüzlüğüne (solunum kaslarının paralizisi akut solunum yetmezliği ve ölüme sonuçlanabilmektedir) neden olabilmektedir.^[11,12] Her iki zehirlenme tablosunda erken tanı ve uygun tedavi gerekmektedir.

Zehirlenmenin şiddeti ile mortalite ve morbidite arasında anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu bildirilmektedir.^[13] Üçüncü periyotta şiddetli olguların sıklığı 1. ve 2. periyoda göre daha azdı. Üçüncü periyotta mortalite oranının 1. ve 2. periyotta göre daha düşük bulunmasının bir nedeni şiddetli olguların sayısının daha az olması olabilir.

Çalışmamızda birinci periyotta şiddetli zehirlenme olgusu sayısı 3. periyotta göre daha yüksek iken endotrakeal entübasyon uygulama oranı daha düşüktür. Bu bize birinci periyotta olguların tedavisinde hava yolu açıklığının ve solunumun kontrolü aşamalarının tam olarak uygulanmadığını düşündürmektedir. İkinci periyot ve 3. periyotta ise endotrakeal entübasyon oranları benzerdi. Bu da OFZ'li olgulara ilk yaklaşım konusunda düzenli bir eğitim verilmesi gerekliliğini göstermektedir. Acil servisimizde çalışan acil tıp asistanları, OFZ ile gelen olguyu öncelikle solunum yetmezliği (aşırı pulmoner sekresyon, kan gazlarının bozulması, KPA) yönünden değerlendirme ve yetmezlik mevcutsa entübasyon yapılarak mekanik ventilasyon desteği başlama yönünde eğitilmektedirler. Protokolümüze göre solunum ve dolaşım sistemi tamamıyla kontrol altına alındıktan sonra sırayla yapılması gerekenler gastrik lavaj, aktif kömür ve PAM infüzyonudur.

Yapılan bir çalışmada PAM verilen tüm hastalarda kulak çınlaması ve bulanık görme meydana gelmiştir.^[14] Hızlı verilmesi solunum sisteminin baskılanmasına,^[15] kardiyak aritmilere^[16] neden olabilir. Yüksek dozlarda verilmesi kas güçsüzlüğüne neden olabilmektedir.^[17] Bu nedenle oksim bileşikler kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Çalışmamızda ilk periyotta oksim bileşiklerinin verilme dozlarının, herhangi bir protokole bağlı kalınmadan uygulayan hekimin tercihinine bağlı

olarak değiştiği saptandı. Birinci periyotta mortalitenin diğer periyotlara nispeten daha yüksek olmasına oksim bileşikleri-nin düzensiz kullanılması da katkıda bulunmuş olabilir. Üçüncü periyotta diğer periyotlardan daha düşük oranlarda atropin ve oksim bileşikleri kullanılmıştır. Bunun nedeni acil tıp asistanlarının OFZ'li olmaları daha iyi değerlendirmesi, atropin ve oksim bileşiklerinin kullanılması için doğru endikasyon belirlemeleri olabilir. İkinci periyotta atropin ve oksim bileşiği kullanılması birinci periyot ile benzerdi. Ancak ikinci periyotta DSÖ'nün önerdiği dozlarda kullanılmıştı. Fakat bu periyotta atropin ve oksim bileşiklerinin kullanılmasında olguların klinik bulgularına dikkat edilmediğini düşünmekteyiz. Bunun nedeni acil tıp asistanlık eğitiminin yeni başlaması ve henüz kıdemli acil tıp asistanının bulunmayışı olabilir. Bu dönemde olgular halen rotasyoneler tarafından veya kıdemsiz acil tıp asistanları tarafından değerlendirilmekte idi.

Organofosfat zehirlenmesi olgularında mortalite oranı değişik çalışmalarda %10 ile %89 arasındaki oranlarda bildirilmiştir.^[18] Yamashita ve ark.^[19] organofosfat zehirlenmesinde mortaliteyi %25, Lee ve ark.^[20] ise %13 olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise protokollerin belirlenmediği 1. periyotta mortalite %26.9 iken 2. periyotta bu oran %10.8'e ve 3. periyotta %3.8'e düşmüştür. Üçüncü periyotta hayatını kaybeden olguların biri acil servise getirildiğinde ölüm bulgularının mevcut olduğu da düşünöldüğünde bu oranın daha da düşeceği aşıkardır. Mortalitenin bu oranda azaltılabilmesi acil tıp eğitim sisteminin başlaması ile organofosfat zehirlenmesi olgularına yaklaşım konusunda yeteneklerini geliştiren acil tıp asistanlarının acil servisimizde çalışmaya başlamasının etkili olduğunu düşünmekteyiz. Ancak iki periyotta ağır vakaların üçüncü periyoda göre yaklaşık 2.5 kat fazla olması da ikinci periyotta ölüm oranının yüksek olmasında önemli bir etken olabilir.

Bu çalışmada elde edilen bir diğer bulgu da, üçüncü grup ağır vakaların diğer iki gruba göre daha az olmasına rağmen en fazla entübasyonun bu grupta yapılmış olmasıdır. Üçüncü periyotta vakaların %26.3'ü ağır zehirlenme vakası idi ve entübasyon oranı da %22.5'du. Üçüncü periyotta neredeyse ağır vakaların tümü entübe edilmişti. Birinci ve ikinci periyotta ise ağır vaka ve entübasyon oranları sırası ile; %36.7 vs %9, %60.7 vs %22.3. Bu bulgular üçüncü periyotta ağır vakaların daha iyi tanındığını ve entübasyon ihtiyacının daha iyi belirlendiği göstermektedir.

Sonuç olarak, OFZ olguların tanı ve tedavisi toksikoloji bakımından deneyim kazanmış ve acil tıp eğitimi almış doktorlar tarafından yapılması vakaların daha iyi tanımlanmasını ve uygun tedavilerin verilmesini sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. WHO. Guidelines for poison control. WHO in collaboration with UNEP and ILO. 1997;3-10.
2. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Increased morbidity and mortality in acute human organophosphate-poisoned patients treated by oximes: meta-analysis of clinical trials. *Hum Exp Toxicol* 2006;25:157-62.
3. Evison D, Hinsley D, Rice P. Chemical weapons. *BMJ* 2002;324:332-5.
4. Abdollahi M, Mostafalou S, Pournourmohammadi S, Shadnia S. Oxidative stress and cholinesterase inhibition in saliva and plasma of rats following subchronic exposure to malathion. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2004;137:29-34.
5. Abdollahi M, Balali-Mood M, Akhgari M, Jannat B, Kebriaeezadeh A, Nikfar S. A survey of cholinesterase activity in healthy and OP-exposed populations. *IJMS* 1996;21:63-6.
6. Abdollahi M, Jalali N, Jafari A. Chronic toxicity of OPs in pesticide factory employees. *Med J of Islam Repub Iran* 1995;9:221-5.
7. Abdollahi M, Jalali N, Sabzevari O, Hoseini R, Ghanea T. A retrospective study of poisoning in Tehran. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:387-93.
8. Yen DH, Yien HW, Wang LM, Lee CH, Chan SH. Spectral analysis of systemic arterial pressure and heart rate signals of patients with acute respiratory failure induced by severe organophosphate poisoning. *Crit Care Med* 2000;28:2805-11.
9. Robey III WC, Meggs WJ. Insecticides, Herbicides, Rodenticides. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski SJ, editors. Emergency medicine a comprehensive study guide. 5th ed. New York: McGraw Hill; 2000. p. 1174-82.
10. Ríos JC, Repetto G, Galleguillos I, Jos A, Peso AD, Repetto M. High concentrations of pralidoxime are needed for the adequate reactivation of human erythrocyte acetylcholinesterase inhibited by dimethoate in vitro. *Toxicol In Vitro* 2005;19:893-7.
11. Robey III WC, Meggs WJ. Insecticides, Herbicides, Rodenticides. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski SJ, editors. Emergency medicine a comprehensive study guide. 6th ed. New York: McGraw Hill; 2004. p. 1134-43.
12. Rusyniak DE, Nanagas KA. Organophosphate poisoning. *Semin Neurol* 2004;24:197-204.
13. Al B, Aldemir M, Güloğlu C. Güneydoğu Anadolu bölgesinde organofosfat zehirlenmelerin sosyodemografik özellikleri. II. Ulusal Acil Tıp Kongresi. 22-25 Eylül 2005. Acil Tıp Bildiri Özet Kitabı. s. 85.
14. Medicis JJ, Stork CM, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR. Pharmacokinetics following a loading plus a continuous infusion of pralidoxime compared with the traditional short infusion regimen in human volunteers. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996;34:289-95.
15. Xue SZ, Ding XJ, Ding Y. Clinical observation and comparison of the effectiveness of several oxime cholinesterase reactivators. *Scan J Work Environ Health* 1985;11 Suppl 4:46-8.
16. Finkelstein Y, Kushnir A, Raikhlin-Eisenkraft B, Taitelman U. Antidotal therapy of severe acute organophosphate poisoning: a multihospital study. *Neurotoxicol Teratol* 1989;11:593-6.
17. Peter JV, Moran JL, Graham P. Oxime therapy and outcomes in human organophosphate poisoning: an evaluation using meta-analytic techniques. *Crit Care Med* 2006;34:502-10.
18. Roberts J, Tafuri J. Organophosphate and carbamate poisoning. In: Tintinalli JE, Ruiz E, Ronald LK, editors. Emergency medicine a comprehensive study guide. 4th ed. New York: McGraw Hill; 1996. p. 822-6.
19. Yamashita M, Yamashita M, Tanaka J, Ando Y. Human mortality in organophosphate poisonings. *Vet Human Toxicol* 1997;39:84-5.
20. Lee P, Tai DY. Clinical features of patients with acute organophosphate poisoning requiring intensive care. *Intensive Care Med* 2001;27:694-9.