

Organofosfat Zehirlenmesinde Yeni Bir Tedavi Yaklaşımı:Fitoterapi

*Harun Alp, **Ali Karakuş, ***M.Murat Çelik, ****S.Kağan Başarslan

*Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD **Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp

Fakültesi, Acil Tıp AD ***Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD

****Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi AD Geliş Tarihi / Received:

10.02.2012, Kabul Tarihi / Accepted: 20.02.2012

ÖZET

Dünya Sağlık Örgütünün raporlarında, her yıl yaklaşık 3 milyon insanda pestisit zehirlenmesi meydana geldiği ve bu zehirlenmelerin 220.000'inin ölümlerine sonuçlandığı belirtilmektedir.Ülkemizin genellikle kırsal kesimlerinde en sık rastlanan pestisit zehirlenmesi organofosfat zehirlenmesidir. Organofosfatlar memelilerle karşılaştırıldığında böceklerle daha seçici toksisite göstermeleri ve sınırlı düzeyde kalıntı oluşturma özelliklerinden dolayı ülkemizde ve dünya genelinde yaygın şekilde kullanılmaktadır.

Organofosfatlar dokularda asetilkolinesteraz enziminin (AChE) inhibisyonuna neden olarak asetilkolin birikimine yol açar ve böylece nörotoksik bir etki meydana getirir. Ayrıca organofosfatların akut solunum yetmezliği, hepatotoksisite, genetik toksisite, teratojenite, immunotoksisite, pankreatit, hipoglisemi, konvülsyon ve orşit gibi farklı sistemler üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu bildirilmiştir.

Organofosfat zehirlenmelerinde klasik tanı ve tedavi yöntemleri bilinmektedir. Ancak fazla sayıdaki bu olumsuz etkiye karşı tanı ve tedaviye destek sağlayacak ve prognozu olumlu yönde etkileyecek yeni metod ve ilaç çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla makalemizde; organofosfat zehirlenmesinin genel özellikleri, klinik tanı-tedavi yöntemleri ve ayrıca rutin tedaviyi destekleyebilecek, ilaç çalışmalarına yön verebilecek yeni ve alternatif koruyucu/tedavi edici bir yöntem olan "bitkisel tedavi" yönteminden bahsedilmektedir.

Yapılmış olan rat çalışmaları ile organofosfat zehirlenmesine karşı etkileri bilinen ve antioksidan özellikleri olan çeşitli bitkisel ilaçların, insanlarda da uygulanabilir hale gelmesi için yeni çalışmalar yapılmalıdır. Antioksidan özelliği olan bu bitkilerin organofosfat toksisitesi üzerine etkilerinin araştırılması ve ortaya çıkan bulguların yorumlanarak insanlarda uygulanabilecek yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Organofosfat zehirlenmesi, fitoterapi, lipid solusyonu

A Novel Therapeutic Strategy for Organophosphate Poisoning: Phytotherapy ABSTRACT

According to the World Health Organization reports, the pesticide poisoning occurs every year in approximately three million people and it is stated that 220 000 poisonings of them resulted in death. Especially in rural areas of our country, the most common pesticide poisoning is organophosphate's. It is widely used in our country and around the world due to the properties that leaves remnant in limited amount and to creating a more selective toxicity against insects compared to mammals.

Organophosphates leads to the accumulation of acetylcholine as a result of the enzyme acetylcholinesterase (AChE) inhibition in tissues, and thus produces neurotoxic effects. In addition, organophosphates have been reported to cause adverse effects on the different systems such as acute respiratory failure, hepatotoxicity, genetic toxicity, teratogenicity, immuno toxicity, pancreatitis, hypoglycemia, seizures and orchitis.

Only the classic diagnosis and treatment modalities is known at organophosphate poisoning. However, in spite of a greater number of its negative effect, new methods and pharmaceutical studies are needed those will support the diagnosis and treatment, and impose a positive influence on prognosis. For this purpose, in the article, it is also mentioned a new and alternative pharmaceutical preventive / therapeutic method like "herbal treatment" to support the routine treatment in addition to general characteristics of organophosphate poisoning.

New studies should also be conducted in humans to become applicable of the herbal medicines which have the effects of a variety of known and antioxidant properties against organophosphate poisoning. The resulting findings, gained by investigating the effects of these plants with antioxidant properties on the organophosphate toxicity, should be interpreted with the need to develop new treatment methods that can be applied in humans.

Keywords : Organophosphate Poisoning, Phytotherapy, lipid solution

Giriş

Tarımda kullanılan pestisitler, hem kemiriciler, böcekler ve diğer pestleri yok etmek ve hem de bu hayvanlarla taşınan hastalıklara karşı mücadele etmek amacıyla sıkça kullanılmaktadır. Ayrıca pestisitler tarımsal amaç dışında, evlerde, bahçe işlerinde, kırsal alanlarda yabani otlarla mücadelede ve sivrisinek ile rodentlere karşı resmi kuruluşlar tarafından da yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Ancak belirtilen faydalı etkilerinin yanı sıra

biraktıkları kalıntılarla toprak, su, hava ve besin kirlenmesine neden olup ekolojik sistemin dengesini bozmaktadırlar. Pestisitlerin en önemli zararlı etkisi, insan ve hayvanlarda sıklıkla karşılaşılan zehirlenmelere neden olmalarıdır. Bu zehirlenmeler, pestisitlerin üretimleri, uygulanmaları, depolanmaları ve taşınmaları sırasında görülebilmektedir (1-3).

Dünyada yılda ortalama 2,5 milyon ton pestisit kullanılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün raporlarında, her yıl yaklaşık olarak 3 milyon insanda pestisit zehirlenmesi meydana geldiği ve bu zehirlenmelerin 220.000'inin ölümlü sonuçlandığı belirtilmektedir (1). Ülkemizde tarım ilacı kullanımı dünya tüketiminin yaklaşık olarak %1'i civarındadır. Ülkemizin kırsal kesimlerinde görülen zehirlenme olgularında en sık rastlanan etken organofosfatlardır (1,4,5). Organofosfatlar özellikle tarımsal üretim yapılan bölgelerde sağlık sektörü açısından önemli sorun oluşturmaktadır. Organofosfatlar 1940'lı yıllardan beri yaygın şekilde kullanımda olan temel insektisit sınıflarından birisidir. Organofosfatlar, böceklere karşı daha seçici toksisite göstermeleri ve sınır düzeyde kalıntı oluşturmaları gibi çeşitli özelliklerinden dolayı dünya genelinde yaygın olarak kullanılmaktadır (7).

Organofosfatlar, merkezi ve otonom sinir sisteminde, nöromusküler kavşakta ve eritrositlerde asetilkolinesteraz enzimine irreverzibl şekilde bağlanarak dokularda asetilkolin birikimine yol açar. Asetilkolin birikimi ile muskarinik ve nikotinik reseptörlerin aşırı stimülasyonu sonucu artmış kolinerjik etkiler ortaya çıkar. Bu şekilde oluşturduğu nörotoksik etki ile akut veya kronik zehirlenmelere neden olur (1, 8-12).

Organofosfatların akut solunum yetmezliği, hepatotoksisite, nörotoksisite, genetik toksisite, embriyotoksisite, immunotoksisite, pankreatit, hipoglisemi, salivasyon artışı, konvülsiyon ve orşit gibi farklı sistemler üzerinde de olumsuz etkilere neden olabileceği bildirilmiştir (13). Organofosfatların bir başka tehlikeli yönü ise teratojenik etkiye sahip olmasıdır. Ratlar üzerinde malathion'un teratojenik etkisini araştırmak amacıyla yapılmış olan bir çalışmada; malathion'un uygulama dozuna paralel olacak şekilde (2,5-5-10 mg/kg/gün dozlarında, gebelik süresi boyunca, oral yolla) gebe ratlarda böbrek dokusu ve serum enzimleri (AChE, lipaz, amilaz) üzerine toksik etkiler oluşturduğu, ayrıca yavru ratların böbreğinde malathion'un dozdan bağımsız şekilde, tüm dozlarda teratojenik etkiye neden olduğu belirtilmiştir. Ülkemizdeki ve dünyadaki güvenilirliği diğer pestisitlere nazaran daha fazla olan ve toksisitesi düşük olduğundan dolayı sıkça kullanılan malathion'un düşük dozlarının bile teratojenik etkiye neden olması, gebelerin organofosfatlara karşı dikkat etmesi ve önlem alması gerektiğini göstermektedir (14).

Klinik Bulgular

Klinik bulgular, organofosfatın miktarına, türüne ve alım şekline bağlı olarak değişebilmektedir. Organofosfatlar, AChE enzimini inhibe ederek nöromusküler kavşakta asetilkolin birikimine neden olur. Böylece muskarinik ve nikotinik bulguların yanı sıra merkezi sinir sistemine ait bulguların da ortaya çıkmasına neden olur (15).

Muskarinik reseptör uyarımı sonucu, vücut salgılarında artış, bronkospazm, bradikardi, bronkore, ishal, karın ağrısı, kusma, miyozis ve bulanık görmeye neden olur. Nikotinik reseptör uyarımı sonucu ise kaslarda fasikülasyon, kas güçsüzlüğü, solunum kaslarında ve diyaframda paralizisi gelişebilir. Merkezi sinir sistemi bulguları arasında, baş ağrısı, bilinç bulanıklığı ve solunum depresyonu sayılabilir (12).

Bu bulguların yanı sıra, kardiyak etkilenim sonucu hipotansiyon ve bradikardi, solunum sistemi etkilenimi sonucu akut akciğer ödemi, pnömoni ve astım gelişebilir. Gastrointestinal sistem etkilenimi sonucu ise karın ağrısı, kusma, ishal gibi gastroenterite benzer bulgular ortaya çıkabilir (16,17). Kolinergik uyarıma bağlı olarak kardiyak, solunumsal ve santral etkilenim sonrası ölüm gelişebilmektedir. Bu nedenle solunum sıkıntısı olan hastalarda erken dönemde solunum desteği ve entübasyon gerekebilmektedir (12).

Tanı

Organofosfat zehirlenmesinde tanı; anamneze, anlamlı toksidromun varlığına, kolinesteraz ölçümüne ve spesifik bileşiklerin referans laboratuvar ölçümüne dayanmaktadır. Etkilenen bireylerde, miyozis, bradikardi, kaslarda fasikülasyon, vücut salgılarında artış, taşikardi, hipertansiyon ve midriazis görülebilir. Klinik tanı hızla konulmalı ve derhal tedaviye başlanmalıdır. Anlamlı toksisite varlığı laboratuvar olarak ölçülen kolinesteraz düzeylerine dayanır. Eritrosit AChE düzeyi ve plazma butirikolinesteraz (BuChE) düzeyi ölçümleri tanıda kullanılan testlerdir. Amilaz, lipaz ve kreatin kinaz düzeylerinde de yükselmeler olabilir. Hafif zehirlenmelerde kolinesteraz aktivitesinin %20-50 arasında, orta şiddetli zehirlenmelerde %10-20 arasında, ciddi zehirlenmelerde ise %10'un altında olması tanısız açıdan önemlidir. Egasin adı verilen ve karaciğer mikrozomlarında beta-glukuronidaz yapısında olan maddenin plazmada yüksek değerlerde olması tanı koyduran yeni bir belirteçtir. Başlangıç itibariyle atropin'in intravenöz olarak test dozunda yapılması tanı koymada yardımcıdır ancak zehirlenmenin semptom ve bulgularında beklenen düzelme olmayabilir (12).

Klasik Tedavi

Organofosfat zehirlenmesinde semptomatik ve destekleyici tedavi ile emilimin engellenmesi ve atılımın arttırılması yanı sıra, anti-kolinergik ilaçlar ve oksimler ile asetilkolinesterazın yenilenmesi hedeflenir (16). Bu amaçla, mide yıkama, sıvı desteği, aktif kömür, atropin ve pralidoxime (PAM) uygulama tedavinin temelini oluşturur. Ancak, atropin sadece postsinaptik muskarinik asetilkolin reseptör antagonisti görevini yaparken, nikotinik reseptörler üzerine etkili değildir. Sekresyon artışı (kusma, ishal, terleme, idrar kaçırma), miyozis ve bronkospazm durumunda kullanılır (18).

Atropin ve PAM infüzyonları ayrı kollardan farklı damar yolu ile yapılmalıdır. Atropin tedavisinin etkinliği salgıların ortadan kalkmasıyla anlaşılır. Bu nedenle yetişkinlerde venöz yoldan 1 mg, çocuklarda ise 0.01-0.04 mg/kg doz ile başlanır. Atropinizasyon belirtileri oluşana kadar her 5 dakikada bir belirtilen dozda uygulanır. Trakeo-bronşial sekresyonlar kuruyuncaya kadar atropine devam edilir. Tam iyileşme sağlanana kadar atropin dozu azaltılarak tedaviye infüzyon şeklinde devam edilir ve daha sonra kesilir. PAM, defosforilasyon ve asetilkolinesterazın aktifleştirilmesi amacıyla ilk 24-36 saat içinde verilmelidir (16,19). Hastalarda fasikülasyon varlığında uygulanması önerilir. PAM'ın başlangıç dozu 1-2 gr, çocuklarda ise 20-40 mg/kg dozunda olup 100 cc %0,09 sodyum klorür içinde uygulanır. Bu dozlar kas fasikülasyonlarının ve zehirlenme bulgularının devam ediyor olması halinde tekrarlanır (17). Organofosfatlar yağda çözünen bileşikler olup dokulara hızlı yayılabilir. Kan-beyin bariyerini kolaylıkla geçerek merkezi sinir sistemini etkilerler. Yağda çözünen ilaçların (klomipramin, propranolol, bupropion, haloperidol, organofosfatlar) zehirlenmeleri üzerine son zamanlarda yapılan bir çalışmada, lipid solüsyonlarının (lipid molekülleri, %20 Intralipid, %20 Liposyn) lipofilik ilaçları bağladığı ve böylece yağda çözünen toksik maddeleri hapsediği belirtilmiş olup bu solüsyonların 1.5 ml/kg bolus ve 0.25 ml/kg/dk hızında infüzyon şeklinde kullanıldığı belirtilmiştir. Ancak bu konuda henüz yeterli miktarda kanıt bulunmadığından tedavi protokollerinde kullanılmamaktadır (20).

Magnezyum sülfat (kalsiyum kanal blokajı yoluyla presinaptik aralıktan asetilkolin salınımını azaltır), karbon hemofiltrasyon, hemodiyaliz (etki mekanizması açık değildir), alfa 2 adrenarjik reseptör agonistleri (presinaptik aralıktan asetilkolin salınımını ve sentezini azaltır), sodyum bikarbonat (etki mekanizma bilinmiyor), taze donmuş plazma (serum Bu ChE düzeyini artırdığı belirtilmekte) gibi etkinliği net olarak açıklığa kavuşmamış ve henüz protokollere girmemiş olan tedavi seçenekleri gündemdedir (21,22).

Bitkisel Tedavi

Günümüzde organofosfat zehirlenmesinin tedavisinde, atropin ve oksim bileşikleri ile destekleyici tedavi dışında herhangi bir tedavi metodu geliştirilememiştir. Son zamanlarda, organofosfatların özellikle pankreatit, hipoglisemi ve oksidatif stres gibi birtakım olumsuz etkileri üzerine yapılmış olan çalışmalar bulunmaktadır. Ancak bu toksik etkilere karşı gerek koruyucu ve gerekse radikal tedavi amaçlı metod ve ilaç çalışmalarının sayısı henüz yeterli düzeyde değildir. Bunun yanı sıra, antioksidan özellikleri kantlanmış olan çeşitli bitkisel droglar ile bu konu üzerine yapılmış bazı çalışmalar da mevcuttur. Ratlarda oluşturulmuş akut malathion zehirlenmesi üzerine, brokolinin etken maddesi olan sulforafhan (SFN) ve zerdeçalın etken maddesi olan curcumin'in (CUR) etkinliğini araştırmak üzere yapılmış olan bir çalışmada; malathion (Fluka-36143, 200 mg/kg, oral yolla) ile oluşturulmuş akut zehirleye bağlı olarak, karaciğerde ve böbrekte malondialdehid ve nitrik oksid düzeylerinin anlamlı derecede arttığı ve glutasyon düzeyinin azaldığı saptanmıştır. Bu çalışmada, SFN ve CUR uygulamasının malathion'un oluşturmuş olduğu toksik etkileri azalttığı ve oksidatif stresi engellediği bildirilmiştir (23).

Yine ratlar üzerine yapılmış olan başka bir antioksidan madde çalışmasında; kafeik asit fenetil ester (CAPE) ve elajik asit'in (EA), benzer şekilde malathion'un neden olduğu oksidatif stresi azalttığı ve dokular üzerine koruyucu etki gösterdiği belirtilmiştir (1). CAPE'nin organofosfatların parsiyel agonisti olabileceğine dair çalışmalar devam etmektedir. Başka bir sınıf organofosfat olan diazinon'un akut akut toksisite çalışmasında, diazinon'un AChE aktivitesini azaltıcı, γ -glutamilttransferaz (GGT) ve amilaz aktivitelerini ise arttırıcı yönde bir etkiye neden olduğu gösterilmiştir. Diazinon'un bu enzimler üzerindeki negatif etkileri, dokular üzerinde yapılan histopatolojik incelemelerle de doğrulanmıştır. Ayrıca CAPE, EA, CUR ve SFN'ye ait etkilerin birlikte incelendiği bir çalışmada, diazinon'un toksik etkilerine karşı, bu ajanların GGT ve amilaz aktivitesini azaltıcı ve AChE aktivitesini ise arttırıcı yönde etki gösterdiği belirtilmiştir. Bu antioksidan özellikli bitkisel ilaçların, diazinon'un neden olduğu dejeneratif ve toksik etkileri, biyokimyasal ve histopatolojik olarak azalttığı bildirilmiştir (13).

Akut uygulanan malathion'un ratların akciğer, karaciğer ve böbrek dokularına olan toksik etkileri üzerine CAPE, EA, SFN ve CUR'un koruyucu etilerinin araştırıldığı başka bir çalışmada; bu antioksidan özellikli bitkisel ilaçların, yukarıda belirtilen diazinon'un bulgularına benzer şekilde, malathionun neden olduğu dejeneratif ve toksik etkileri biyokimyasal ve histopatolojik olarak azalttığı belirtilmiştir (24).

Yukarıda bahsedilen rat çalışmaları, organofosfat zehirlenmesinde dokuları korumak, tedavinin etkinliğini hızlandırmak ve çeşitli komplikasyonların önüne geçmek amacıyla, etkinlikleri kanıtlanmış olan CAPE, EA, SFN ve CUR gibi antioksidan özellikli çeşitli bitkisel ilaçların insanlarda da uygulanabileceğini düşündürmektedir. Bu bitkilerin akut, subakut ve kronik organofosfat toksisitesi üzerine etkinliğinin araştırılması, ortaya çıkan bulguların yorumlanarak yeni ilaç ve tedavi metotlarının geliştirilmesi ve bu tedavilerin insanlarda uygulanabilir hale gelmesi amacıyla başka çalışmaların yapılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Alp H, Aytekin İ, Atakişi O, Ogün M. Ratlarda akut malathion toksisitesinin neden olduğu oksidatif stres üzerine kafeik asit fenetil ester (CAPE) ve elajik asit (EA)'in etkileri. Atatürk Üniversitesi Vet. Bil. Derg. 2011;6(2):117-124.
2. Vural N. Toksikoloji. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları. Ankara: 1996:73,342-373.
3. Uzun FG. Malathion'un Ratlarda Nefrotoksik Etkisi ve Vitamin C ve E'nin Koruyucu Rolü. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyoloji bölümü, 2007.
4. Delen N, Özbek T. Türkiye'de Tarım İlacı Kullanımı ve Yarattığı Sorunlar. TMMOB Ziraat Mühendisleri Odası, T.C. Ziraat Bankası Kültür Yayınları. Ankara: 1990:26,1015-1028.
5. Demircan V, Yılmaz H. The analysis of pesticide use in apple production in Isparta province in terms of economy and environmental sensitivity perspective. Ekoloji 2005;14:15- 25.
6. Oğuzhanoglu E. Ratlarda Diazinon Zehirlenmesinin Oluşturduğu Pankreatitte Kafeik Asit Fenetil Esterin Olası Etkileri. Uzmanlık Tezi. Isparta: Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü, 2009.
7. Alp H, Aytekin I, Atakisi O, Hatipoglu NK, Basarali K, Ogün M, Buyukbas S, Altintas L, Ekici H, Alp A. The effects of caffeic acid phenethyl ester and ellagic acid on levels of malondialdehyde, reduced glutathione and nitric oxide in the lung, liver and kidney in acute diazinon toxicity in rats. JAVA 2011;10(11):1488-1494.
8. Savolainen K. 2001. Understanding the toxic actions of organophosphates. In: Krieger RI (ed). Handbook of Pesticide Toxicology. New York: Academic Press, 2001:1013-1041.
9. Hazarika A, Sarkar SN, Hajare S, Kataria M, Malik JK. Influence of malathion pretreatment on the toxicity of anilofos in male rats: a biochemical interaction study. Toxicology 2003;185:1-8.

10. Corriols M, Marin J, Berroteran J, Lozano LM, Lundberg I, Thörn A. The Nicaraguan Pesticide Poisoning Register: constant underreporting. *Int J Health Serv* 2008;38:773-787.
11. Jayawardane P, Dawson AH, Weerasinghe V, Karalliedde L, Buckley NA, Senanayake N. The spectrum of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning: a prospective cohort study from Sri Lanka. *PLoS Med* 2008;5:147.
12. Keleş A. *Acilde Klinik Toksikoloji*. 1.Baskı, Adana: Nobel Kitabevi, 2009:505-513.
13. Alp H, Aytekin I, Esen H, Basarali K, Kul S. Effects of Caffeic Acid Phenethyl Ester, Ellagic Acid, Sulforaphane and Curcumin on Diazinon Induced Damage to the Lungs, Liver and Kidneys in An Acute Toxicity Rat Model. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2011;17(6):927- 933.
14. Alp H, Sak ME, Evsen MS, Firat U, Evliyaoglu O, Penbegul N, Sancaktutar AA, Soylemez H, Tuzcu M. Effects of Malathion in Fetal Kidney Tissues in Pregnant Rats: Teratogenic Effects Induced by Different Doses. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2012;18(2):221- 226.
15. Joshi S, Biswas B, Malla G. Management Of Organophosphorus Poisoning. *Update in Anaesthesia* 2005;19:1-2.
16. Choi P T-L, Quinonez LG, Cook DJ. Acute Organophosphate insecticidepoisoning. *Clinical Intensive Care* 1995(6):5.
17. Sahin D, Odabası K, Sahin H, Karakaya C, Ustun Y and Noyan T. Theprevelance of pancreatitis in organophosphatepoisonings. *Human & Experimental Toxicology* 2002; 21:175-7.
18. Clark RF. Insecticides: Organic Phosohorus Compounds and Carbamates. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 7th ed. Newyork: McGraw-Hill, 2002:1346-1360.
19. Howland MA, Pralidoxime Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, et al. S. Goldfrank's Toxicologic Emergencies 7th ed, Newyork: McGraw-Hill, 2002:13611365.
20. ZhouY. Intravenous lipid emulsions combine extracorporeal blood purification: a novel therapeutic strategy for severe organophosphate poisoning. *Med Hypotheses* 2010; 74: 309
- 11.
21. Guven M, Sungur M, Eser B, Sari I, Altuntaş F. The Effects of Fresh Frozen Plasma on Cholinesterase Levels and Outcomes in Patients with Organophosphate Poisoning. *Toxicol Clin Toxicol* 2004;42:617-623.

22. Eddleston M, Buckley NA, Eyer P, Dawson AH. Management of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008;371:597-607
23. Alp H, Aytekin I, Hatipogku NK, Alp A, Ogun M. Effects of sulforophane and curcumin on oxidative stress created by acute malathion toxicity in rats. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012 Jul;16 Suppl 3:144-148.
24. Alp H, Aytekin I, Esen H, Alp A, Buyukbas S, Basarali K, N.K. Hatipoglu NK, Kul S. Protective effects of caffeic acid phenethylester, ellagic acid, sulforaphan and curcuma on malathion induced damage in lungs, liver and kidneys in an acute toxicity rat model. *Revue Me Vet* 2011;162(7):333-340.