

Dr. Zsiga Imre orvos alezredes, **dr. Gulyás Lajos** orvos alezredes, **dr. Tóbiás Károly**, **dr. Mótusz János** orvos alezredes és **dr. Nagy György** orvos alezredes, az orvostudományok doktora

Klinikai utánvizsgálatok organofoszfát mérgezésben átesett beteganyagon

Szerzők 1970 és 1974 között észlelt anyagában összesen 135 növényvédőszer mérgezetten rendeződtek az acut mérgezés tünetei. Ebből összesen 101 organofoszfát mérgezés volt. Előre megtervezett — „célzott” — szempontok alapján betegek döntő többségét részletes utánvizsgálatoknak vetették alá. Leggyakoribb eltérést a cukoranyagcserében, mérsékelt fokú tensio emelkedésben, valamint a máj állapotában találták. Néhány esetben vérképzsérvi elváltozásokat is észleltek. Eredményeiket összevetik az irodalmi adatokkal.

A növényvédőszer (továbbiakban nvsz.), ezen belül is az organofoszfátok (továbbiakban OF.) egyre fokozottabb és kiterjedtebb használata szükségessé teszi nemcsak az acut mérgezések tanulmányozását, hanem esetleges késői következmények felderítését is. Közismert, hogy ilyen irányú tanulmányok a DDT, illetve a klórozott szénhidrogének használatának nagymérvű visszaszorítását eredményezték.

Kórházunk bel-osztálya 1965 óta vesz fel nvsz. mérgezeteket, mióta a klórozott szénhidrogének használata fokozatosan csökkent, illetve kiszorult a gyakorlatból. Az OF. típusú nvsz-ek acut hatásáról, azok kezeléséről anyagunkon nyert tapasztalataink alapján többször beszámoltunk (3, 4, 5). Az 1970—1975 közti hatéves 243 főt kitevő nvsz. beteganyagunkon klinikai epidemiológiai felmérést végeztünk, mely közlés alatt van. (6) A nvsz. mérgezeteknek 4/5-e OF. mérgezett volt.

Érdekesnek látszott utánvizsgálni azon OF. mérgezeteket, akik kezelésünk alatt állottak. Fel szándékoztuk mérni, hogy jelenleg használatos OF. típusú nvsz-eknek a heveny mérgezésen kívül van-e idült károsító hatása. Elhatároztuk ezért, hogy 5 év OF. mérgezteit utánvizsgáljuk úgy, hogy a mérgezéstől az utánvizsgálatig legalább egy év teljen el. Ennek alapján az 1970—74 között heveny intoxiciót elszenvedett OF. mérgezeteket rendeltük vissza utánvizsgálatra.

Anyag és módszer

1970—74 között 135 nvsz. mérgezett betegünk élte túl az acut intoxiciót, közülük 101 volt az OF. mérgezett. Ezt a 101 beteget az alább ismerte-

tendő klinikai és laboratóriumi vizsgálatoknak kívántuk alávetni a mérgezés utóhatásainak felderítése végett.

A betegek életkora 14—79 év között változott, a 101 OF. mérgezést elszenvedett beteg megoszlása a mérgezési ok alapján a következő volt: suicid 42 fő, accidentalis és professionalis együtt 59 fő. A mérgezésen átesetteket levélben felkerestük, melyben őket 3 napos kórházi utánvizsgálatra rendeltük vissza. Megkeresésünkre 75 fő jelentkezett az OF. mérgezettek közül. Ismételt kérdésünk ellenére sem jelentkezett 26 fő. Az OF. mérgezés és a visszarendelés között eltelt 6 év 20, 5 év 15, 4 év 10, 3 év 14 és 2 év 16 mérgezett esetében.

Minden beteget részletesen kikérdeztünk és megvizsgáltunk, elvégeztük az előre megtervezett „célzott” vizsgálatokat. Mindezekon kívül 26 betegen részletes neurológiai vizsgálat is történt.

Ellenőrző kérdéseinkben a következő szempontokat szerepeltettük: dolgozik-e továbbra is nv-szel, fogyaszt-e alkoholt, tud-e szívbetegekre, máj-betegekre és cukorbetegségekre vonatkozó panaszokat vagy adatokat, vérképzőszervi betegségről van-e tudomása, ideggyógyászati jellegű panaszai vannak-e?

Vizsgálataink eredményei

A kikérdezés során kiderült, hogy nv-szel rendszeresen foglalkozik az acut mérgezés óta továbbra is: 23 fő. Rendszeresen alkoholizál: 56 fő. Keringési panasza van: 13 főnek. Májtáji fájdalomról és dyspepsiás panaszról számol be: 19 fő. Diabetesre utaló panasz 3 főnél szerepelt. Idegrendszeri panaszról 8 fő tett említést.

A fizikális vizsgálatok során különös figyelmet fordítottunk a tensió mértékére, a cardiális állapotra, a máj és lép nagyságára, consistentiájára és az idegrendszeri eltérésekre. A normális RR érték felső határát 150/90 Hgmm-nek véve 17 betegen találtunk tensió emelkedést az acut mérgezést követően. Nem vettük figyelembe azokat a hypertóniás eseteket, ahol a hypertónia a mérgezés előtt is fennállott (21 eset). A máj egy harántújjal nagyobb volt az esetek több mint felében, 2 ujjal 13 esetben, 3., ill. több ujjal 2 esetben. A lépét egy esetben sem találtuk megnagyobbodottnak.

Az acut mérgezés elszenvedésekor 16 főnél észleltünk acut delíriumot. A visszarendeltek közül 26 esetben végeztünk részletes *neurológiai vizsgálatot*. Az utánvizsgálatok során 11 főnél különböző vegetatív tünetet, 5 főnél arteriosclerosis cerebrinek megfelelő leépülési tüneteket, egy főnél dementiát találtunk. Polyneuropathiával egy esetben sem találkoztunk, bár az expositió mellett előforduló aethylismus chr., hepatitis chr. és diabetes mell. esetek száma és azok együttes előfordulása elég gyakorinak mutatkozott. Ezen megbetegedések és az OF expositió közötti oki összefüggés is nagy valószínűséggel kizárható. EEG vizsgálattal egy esetben valószínűsítettünk bal oldali kérgi vascularis érintettséget, egyébként a felvételek során kóros hullámtevékenységet nem észleltünk.

EKG: Jellemző kóros eltérést az utánvizsgálatok során nem észleltünk. Mellkas rtg.: Jellegzetesen kóros eltérést nem mutatott.

Laboratóriumi vizsgálattal visszarendelt betegeinknél az alábbi eredményeket kaptuk: We: 24 főnél volt mérsékelten emelkedett. Fvs-szám: leukopeniát nem észleltünk, viszont összesen 11 főnél találtunk leukocytosist.

9000—10 000 közötti fvs-számot 3 főnél, 10—11 000 közöttit 5 főnél, 11—12 000 közöttit 2 főnél és 13—14 000 közöttit 1 főnél találtunk. A kvalitatív vérképben kórosat csupán az eosinophilek számának 10—14%-os emelkedésében észleltünk 11 esetben. A vvt-szám alapján a mérsékelt anaemia a következő megoszlást mutatta:

3,0	3,5 M	3,5	3,8 M	3,8	4,0 M
nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi
0	1	1	2	0	4

Hgb: 13g% alatti érték volt 23 főnél.

10	10,9	11	11,9	12	12,9
nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi
0	1	3	1	8	10

Haematokrit %

30	34,9	35	39,9	40	45
nő	ffi	nő	ffi	nő	ffi
3	0	7	9	10	46

Thrombocytaszám: elég nagy szórást észleltünk; csupán elenyésző számban volt a normálisnál alacsonyabb thrombocytaszám, viszont eltolódott többségben a magasabb értékek felé.

200 000 alatt	2—300 000	3—500 000	5—600 000
nő	ffi	nő	ffi
1	8	10	17
		8	25
		1	5

11 esetben találtunk a colloidlabilitási próbák positivitását és emelkedett BSP-t. 34 esetben találtuk a transaminasét emelkedettnek. — Az elszenvedett mérgezésnek a *cukor* — *anyagcserére* kifejtett hatását részben terheléses vércukor — görbével, részben pedig „vércukortükör” meghatározással vizsgáltuk. — *Terheléses vércukor*-vizsgálatot 30 esetben végeztünk. A 30 vizsgálatból 20-nál találtunk diabetoid jelleget, melyből 16 nő, 14 férfi. A görbe csúcspontjai 170—340 mg%-ig nyúlnak, 2 és fél órás értékek 100 mg% felett voltak 11 esetben, maximálisan 180 mg% értékben. „Vércukortükör”-vizsgálatot vacsora előtt és után 42 esetben végeztünk. Ebből 35 esetben a reggeli éhomi vércukrot is meghatároztuk. A 35-ből 11 esetben találtunk 95 mg% fölötti éhgyomri értéket (110—140 mg%). A vacsora előtti értékeket 60—85 mg%-nyi mennyiségben vettük normálisnak, a vacsora utáni értéket a nagy átlag ingadozás alapján mintegy 80—120 mg% között minősítettük normálisnak. Vacsora előtti érték 60—85 mg%-nál magasabb volt 14 esetben, a vacsora utáni érték 9 esetben volt 120 mg% fölött. — Vizsgálataink alapján az a véleményünk, hogy a terheléses vércukor görbe lényegesen informatívabb, mint a „vércukortükör”-vizsgálat. A betegeknek az anamnesis során külön kérdéseket tettünk fel esetleges diabetes mellitus irányába, s a kóros értékek olyan betegtől származtak, akik nem tudtak diabetes mellitusról az intoxicáció előtt. 3 ilyen visszarendelnél már diabetes mellitusra utaló panaszok jelentkeztek. — Megvizsgáltuk, hogy a diabeteses vércukorgörbe milyen OF-vegyületeknél jelentkezik elsősorban. Azt találtuk, hogy a régebben használatos *Wofatox* és vidékünkön jelenleg igen gyakran használt *Bi—58* (dimetoát) *nvsz-eknél gyakoribbnak látszik a diabetoid vércukorgörbe* jelentkezése. *Ismételt mérgezés esetén ugyancsak gyakoribbnak tűnik a diabetoid vércukorgörbe*. Említésre méltó, hogy a visszarendeltek

közül 6 beteg szenvedett ismételt OF mérgezést, ezek közül 4-en végeztük el a terheléses vércukor vizsgálatot. A 4-ből 2 esetben diabeotid jellegű görbét nyertünk.

A vizelet vizsgálatok, Serum kreatinin, BUN értékek alapján úgy véljük, hogy az OF-ok lényeges vesekárosító hatást nem okoznak. — Serum cholesterin. 54 fő normális értékeken belül maradt, normális érték alatt volt 6 fő és felett 15 fő. Legmagasabb érték 425 mg⁰/₁₀₀, legalsó érték 140 mg⁰/₁₀₀. A diabetes mellitus és a cholesterin értékek között anyagunkban párhuzamot nem találtunk. — Serum cholinesterase aktivitás (Huerga-módszerrel normál érték 110—230 μmol/ml) — 110 μmol/ml alatti kóros értékeket 5 esetben találtunk. Az acut mérgezést ezen betegek a következő években szenvedték el: 1970-ben 2 eset, 1971-ben 2 eset és 1972-ben 1 eset. Mivel az 5 alacsony cholinesterase aktivitású visszarendelt beteg a mérgezésen az 1970—72-es években esett át, nyilván nem a lassú regenerálódást reprezentálja fenti érték. Ezen betegeken nem volt ismételt expositio. Feltűnt, hogy az 5 kórosan alacsony cholinesterase aktivitású mérgeztünk közül 3-nál diabetoid vércukor-görbét találtunk.

Megbeszélés

A nvsz-eknek emberi szervezetre való krónikus hatását az 1960-as években többen vizsgálták. 1965-ben Davignon és mtsai (2) az insecticidek krónikus hatását vizsgálták emberre, de nem különítették el a nvsz-eknek kitett populációban a DDT és OF hatásait, s nem az acut mérgezés következményeit vizsgálták ezzel, hanem a mezőgazdasági vidéken élőknél fenti szerek krónikus hatásait. Leukopenia és neurológiai manifestációknak nagyobb előfordulása alapján arra következtettek, hogy az insecticideknek lehet valamilyes krónikus hatása az emberre. — Sumerford és mtsai (11) mezőgazdasági munkásokon a cholinesterase szint és tünetek viszonyát vizsgálták, de egyéb laboratóriumi vizsgálatot nem végeztek, és vizsgálataik nem az acut intoxicáció következményeire vonatkoztak. — Acut OF mérgezés következményeit az irodalomban nagy anyagon Tabershaw és Clark Cooper vizsgálta (13). Közlik a felmérés nehézségeiben az intercurrens tényezők hatását és megfelelő összehasonlításra alapot adó kontroll csoport hiányát. Vizsgálataik során arra a megállapításra jutottak, hogy nem volt állandó tünet vagy jel, melyet causalis összefüggésbe lehetett volna hozni az OF mérgezéssel. Megjegyezni kívánjuk azonban, hogy beteganyagukon csak a cholinesterase aktivitás, valamint a thymol és SGOT-értéket vizsgálták.

Jelen vizsgálataink során a visszarendelt beteganyagot nem azonos idő telt el a mérgezés elszenvedése óta. Voltak akiknél 2 év, és voltak akiknél 6 év telt el az acut intoxicáció után. A mérgeztettek $\frac{2}{3}$ része férfi volt és $\frac{1}{3}$ -a nő. A mérgeztettek zöme földművelő lakosságból adódott, sőt a nvsz-rel a mérgezés után is kapcsolatba kerülhettek (munkakörük révén is), mégis az elszenvedett intoxicáció olyan súlyos psychés traumát jelentett, hogy az utánvizsgálaton megjelent 75 főből csak 23 fő foglalkozik azóta nvsz-rel (annak ellenére, hogy a kibocsátás után a zárójelentésben általában csak 6 hónapos időtartamra tiltottuk el a nvsz-rel való foglalkozástól a betegeket). Anamnesticusan is magas számot kaptunk a rendszeres alkoholfogyasztókról, ami közel 60%-nak adódott. Feltehető, hogy a valóságban ez a szám még magasabb. Ennek azért van jelentősége, mert az utánvizsgálathoz észlelt egyes kóros eltérések a krónikus alkoholizmussal is kapcsolatba hozhatók. Az anamnesis szerint egy esetben sem találtunk olyan tünetet, vagy jelet, hogy abból a mérgezés okozta rokkantságra, vagy kizárólag a mérgezésre visszavezethető tartós munkaképtelenséget okozó utókárosodásra lehetett volna következtetni. Felgyógyultak és az eltelt évek folyamán is munkaképesek voltak azon betegek is, akik az acut mérgezés idején gépi lélegeztetésre szorultak és huzamos comatosus állapotban voltak.

A fizikális vizsgálatnál legszembetűnőbb az volt, hogy 18 esetben észleltük a vérnyomás emelkedését az acut mérgezés lezajlása után. Az acut mérgezés kezelése kapcsán lényeges vérnyomás változásokat nem észleltünk, eltérően egyes szerzők észlelésétől (10, 12). Tekintettel arra, hogy a vizeletben kóros eltérést nem

találtunk, a vesefunciós próbák közel normálisak voltak, a hypertonia renális eredete kizárható fenti 18 betegnél. — *Morgan és Roan* (9) OF szerekekkel dolgozó mezőgazdasági munkások vesefuncióit vizsgálva nem tudtak különbséget kimutatni a controlokhoz képest. *Davies és mtsai* (1) vizsgálatai szerint OF mérgezésnél, a ritkán talált renális funkciózavar reversibilis volt. — 50 esetben észleltünk *májnagyobbodást*; ebben a méreghatáson kívül a krónikus alkoholizmus oki szerepe is szóbajön. *Tabershaw és Clark Cooper* (13) nem talált eltérést a thymol és SGOT vizsgálatok során 105 OF mérgezést szenvedett beteg utánvizsgálatakor. — Jóllehet az acut mérgezésnél ismertek a repolarisatiós és ritmuszavarok, a vissza-rendelteknel csak 5 főnél észleltünk *szívmegnagyobbodást*, és súlyos EKG elváltozást nem találtunk. Ez amellett szól, hogy a mérgezés utókövetkezményeként nem vehetünk fel coronaria, ill. myocardium károsodást.

Többen írtak le *idegrendszeri* és EEG eltérést mind DDT-típusú, mind OF-típusú nvsz. mérgezésnél (7, 8). *Davies és mtsai* (1) szerint viszont a feltűnő mentális zavarok, EEG elváltozások (hypothalamicus spike), perifériás neuronopathia inkább az acut intoxicáció kapcsán jön létre. *Tabershaw és Clark Cooper* szerint a neuropsychiatriai késői szövődmények kialakulása valószínűtlennek látszik, mivel az idegrendszeri következmények az expositió után 12 hónappal majdnem mind eltűntek (13). *Jenkins és Toole* szerint rendkívül nehéz ok-okozati viszonyt bizonyítani az elsősorban polyneuropathiás tünetekben mutatkozó neurológiai elváltozások és insecticid expositió között. Szerintük az insecticidek nagymérvű elterjedése következtében feltételezhető, hogy ezek más polyneuropathiás esetekért is felelősek lehetnek (8).

A *vérvkép vizsgálatok* eredményeit értékelve anaemia irányában nem adható határozott vélemény. A haematokrit értékben elég nagy szórást találtunk. A thrombocyta-szám emelkedettnek mutatkozott 39 főnél (ahol 300.000-nél magasabb szám volt), 200 000-nél kisebb értéket csak 9 főnél találtunk. *Mig Daignon és mtsai* (2) klórozott szénhidrogének és OF insecticideknek kitett populatio vizsgálata során leukopenia nagyobb előfordulását tapasztalták, mi a fvs-ek toxicus csökkenését (leukopenia, agranulocytosis) egy esetben sem észleltük. Említésre méltó, hogy 11 betegen kaptunk 9000-nél magasabb fvs-számértéket, továbbá 11 esetben eosinophiliát találtunk.

A *colloid labilitásos próbák*, transaminase, alkalikus phosphatase, BSP vizsgálatok mérsékelt pozitivitást mutattak, azonban kisebb számban, mint ahány esetben nagyobb májat észleltünk. Feltehető, hogy a májnagyobbodásban chr. hepatitis is szerepet játszhat. Vizsgálataink alapján — tekintve azt, hogy nem sok esetben voltak a colloid labilitási próbák, BSP, SGOT pozitívak, ugyanakkor sok alkoholfogyasztó egyén is szerepel vizsgálati anyagunkban — arra lehet következtetni, hogy a mérgezés jelentősebb, tartós májkárosító hatással nem jár.

Utánvizsgálatainkból azt a következtetést tudtuk levonni, hogy az OF mérgezést szenvedett betegek *cukorháztartása az esetek tekintélyes részében zavart szenvedett*. 42 esetben vizsgáltuk a vércukrot vacsora előtt és után, és ezek közül a vacsora előtti érték 14, a vacsora utáni érték 9 esetben haladta meg a normális átlagokat. Meggyőzőbb adatokat kaptunk azonban azon 30 betegünknel, ahol terheléses vércukor vizsgálatot végeztünk, ezeknél ugyanis 20 esetben kaptunk diabetoid vércukorgörbét. Az OF-oknak cukoranyagcserére kifejtett károsító hatását még jobban kiemeli azon 4 esetünk, akik kétszeri OF-mérgezést szenvedtek. (Ezeknél ugyanis 50%-ban találtunk diabetoid vércukorgörbét, bár természetes, hogy ilyen kis számból messzemenő következtetést nem lehet levonni). — A *cholinesterase aktivitás* Huerga szerinti meghatározással a normál szintet általában elérte. Ez egyezik *Daignon és mtsai*, valamint *Tabershaw és Clark Cooper* (13) adataival is. Mindössze néhány esetben találtunk 110 μ mol/ml alatti cholinesterase aktivitás értékeket.

I R O D A L O M

1. *Davies, J. E., Welke, J. O. and Radomski J. L.*: Epidemiological aspects of the use of pesticides in the south. *J. Occup. Med.* 7. 12. 612. 1965.
2. *Daignon, L. F., St.-Pierre, J., Charest, G. and Tourangeau, F. J.*: A Study of the chronic effects of insecticides in man. — *Canad. Med. Ass. J.* 92. 597. 1965.
3. *Gulyás L., Zsiga I., és Tóth G.*: Extrem mennyiségű atropinnal sikeresen kezelt organophosphat mérgezések. *Orv. Hetil.* 113. 810. 1972.

4. *Gulyás L., Zsiga I., Remes P.*: Növényvédőszer mérgezetek aktuális klinikai problémái. Előadás a Bács-Kiskun Megyei Orvosnapokon. Kecskemét, 1975.
5. *Gulyás L. és Zsiga I.*: Organophosphat mérgezetek ellátása során belosztályon szerzett tapasztalataink. *Honvédorvos*, 29. 29—38. 1977.
6. *Gulyás L., Zsiga I., Remes P., Tóbiás K. és Nagy Gy.*: Klinikai epidemiológiai vizsgálatok növényvédőszer mérgezést szenvedett beteganyagban. *Honvédorvos*. Közlés alatt. 1978.
7. *Irányi J.*: A szerves foszforsavészter mérgezést követő polyneuropathia esetei. *Orv. Hetil.* 116. 1572. 1975.
8. *Jenkins R. B. and Toole J. F.*: Polyneuropathy following exposure to insecticides. — *Arch. Int. Med.* 113. 691. 1964.
9. *Morgan D. P. and Roan C. C.*: Renal function in persons occupationally exposed to pesticides. *Arch. Envir. Health.* 19. 633. 1969.
10. *Rablóczy Gy. és Jancsó T.*: A kolineszteráz-bénítő Phosdrin kisvérköri pressor-hatásának analysise. *Kisérl. Orvostud.* 25. 161. 1973.
11. *Sumerford, W. T., Hayes W. J., Johnston J. M., Walker K. and Spillane J.*: Cholinesterase response and symptomatology from exposure to organic phosphorus insecticides. *A. M. A. Arch. Indust. Hyg. and Occup. Med.* 7. 5. 383. 1953.
12. *Szigyártó G. és Szamosi J.*: A mezőgazdaság kémizációjának egyes klinikai-toxicológiai vonatkozásai. *Med. Univ.* 2. 4. 20. 1969.
13. *Tabershaw I. R. and Clark Cooper W.*: Sequelae of acute organic phosphate poisoning. — *J. Occup. Med.* 8 1. 5. 1966.

Жуга И., подполковник м/с, *Гуйяш, Л.*, подполковник м/с,
Тобиаш К., Мотус Я., подполковник м/с, *Надь Д.*, подполковник м/с:

КОНТРОЛЬНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОТРАВЛЕНИЯ ФОС

По наблюдениям авторов, в период с 1970 по 1974 г. у 135 лиц с отравлениями от средств защиты растений нормализовались симптомы острых отравлений. У 101 из них были фосфорорганические отравления. Большинство больных было затем подробно обследовано, с точки зрения заранее запланированных аспектов. Чаще всего изменения наблюдали в сахарообмене, в умеренном повышении кровяного давления, а также в состоянии печени. В некоторых случаях наблюдали также изменения органов кроветворения. Свои результаты авторы сравнивают с литературными данными.

Dr. I. Zsiga, Oberstltn. d. Med. D., *Dr. L. Gulyás*, Oberstltn. d. Med. D., *Dr. K. Tóbiás*, *Dr. J. Mótusz*, Oberstltn. d. Med. D., *Dr. J. Nagy*, Oberstltn. d. Med. D., *Doktor d. Med. Wissenschaften*:

KLINISCHE NACHPRÜFUNGEN EINES DIE ORGANPHOSPHATVERGIFTUNG ÜBERSTEHENDEN KRANKENGUTES

Im Krankengut, das Verfasser zwischen 1970 und 1974 beobachtet hatten, sind sich bei 135 Vergifteten durch Pflanzenschutzmittel die Symptome einer akuten Vergiftung geregelt. Darin befanden sich 101 Fälle einer Organphosphatvergiftung. Verfasser haben laut vorhergeplanten — „gezielten“ — Gesichtspunkte die überwiegende Mehrzahl ihrer Kranken einer Nachprüfung unterworfen. Die häufigsten Veränderungen ließen sich im Zuckerstoffwechsel, in einer mäßigen Blutdruckerhöhung sowie im Zustand der Leber feststellen. Bei etlichen Fällen wurden auch Veränderungen der hämopoetischen Organe beobachtet. Verfasser haben ihre Ergebnisse mit Angaben der Fachliteratur verglichen.