

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ



THE MEDICAL FACULTY
UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC

АНАЛИЗА ФАКТОРА КОЈИ ДОПРИНОСЕ СМРТНОМ ИСХОДУ АКУТНИХ ТРОВАЊА

Докторска дисертација

Кандидат:

Весна Путић

Ментор:

проф. др Ратомир Јелић

КРАГУЈЕВАЦ 2014.

САДРЖАЈ

1. УВОД	1
2. ОПШТИ ДЕО	2
2.1. Отров, тровања, извори тровања и подела	2
2.2. Епидемиолошке карактеристике акутних тровања	3
2.3. Акутно тровање психотропним лековима	6
2.3.1. Тровање антипсихотицима	8
2.3.2. Тровање антидепресивима	8
2.3.3. Тровање анксиолитицима	9
2.4. Тровање супстанцама са корозивним својствима	11
2.4.1 Тровање сирћетном киселином	14
2.4.2. Тровање хлороводоничном киселином	14
2.5. Тровање пестицидима	15
2.5.1. Тровање инсектицидима	17
2.5.2. Тровање хербицидима	19
2.5.3. Тровање родентицидима	20
2.6. Могућност примене интравенских емулзија масти у терапији акутних тровања супстанцама липофилних својстава	21
3. ЦИЉ РАДА	23
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	24

4.1. Статистичка обрада података	25
5. РЕЗУЛТАТИ	26
5.1. Психотропни лекови	28
5.2. Супстанце са корозивним својствима	41
5.3. Пестициди	52
5.4. Упоредни приказ значајних фактора ризика за смртни исход тровања психотропним лековима, корозивима и пестицидима	66
5.5. Ефекти антидотске примене интравенске емулзије масти	70
6. ДИСКУСИЈА	76
6.1. Тровање психотропним лековима	77
6.2. Тровање супстанцама са корозивним својствима	85
6.3. Тровање пестицидима	88
7. ЗАКЉУЧАК	96
8. ЛИТЕРАТУРА	98

1. УВОД

Савремени технолошки развој и његове логичне последице, брзе социјално-економске и друштвене промене, условили су низ опасности по људско здравље и живот. Хемизација модерног доба донела је, поред несумњиве користи, и све већи број штетних материја комплексног начина деловања, чији утицај на људски организам изазива специфичне функционалне и органске промене [1].

Лекови, средства злоупотребе, средства за чишћење и одмашћивање, многобројна средства за уништавање штеточина, бројни органски растварачи, погонска горива, конзерванси и друго, узрок су бројних случајних, професионалних и самоубилачких тровања, чија је етиологија повезана са социо-културним и економским статусом индивидуе, а у складу са степеном технолошког развоја и животног стандарда појединих земаља. Ако се овоме придода и низ отрова који су део природне средине у којој живимо, онда је јасно зашто акутна тровања и болести услед излагања токсичним супстанцама заузимају значајно место међу узрочницима морбидитета и леталитета.

Упркос све опсежнијим мерама профилаксе и заштите, инциденца тровања људи (посебно деце), расте свуда у свету, па и у нашој земљи [2]. Ситуацију додатно компликује чињеница да често долази до комбинације више узрочника тровања и/или средстава злоупотребе. Као последица оваквог стања произилазе значајни медицински, социјални и опште друштвени проблеми. Стога идентификација и документовање епидемиолошких фактора и других варијабли као и новоуочених фактора од прогностичког значаја настајање, ток и исход тровања, заузима посебно истакнуто место у процени ризика, превенирању и лечењу овог поремећаја здравља.

Клинички ток и исход акутних тровања различитим узрочницима дефинисан је низом фактора. Међу њима су најважнији: врста и количина узрочника, дужина изложености тј. временски интервал од интоксикације до збрињавања, предузети иницијални кораци и даље примењени начини лечења, како са фармаколошког аспекта тако и са аспекта спровођења водичима прописаних терапијских процедура [3]. Комбинација социо-демографских карактеристика (пол, животна доб, образовни ниво) и појединачних физиолошких варијабли (опште стање здравља отрованих у смислу постојања придружених акутних или хроничних болести, посебно ако су оне везане за органске системе ангазоване у процесу детоксикације и елиминације из организма, болести зависности, негативне животне околности из којих произилазе емотивни дисбаланси), такође је од прогностичког значаја.

Иако су се методе лечења акутних тровања динамички мењале током прошлог века, за релативно мали број хемијских супстанци које су узрочници тровања постоји специфична антидотска терапија, па су терапијски протоколи засновани на симптоматским и супортивним техникама. Из ових разлога улажу се напори у циљу изналажења ефикаснијих начина лечења отрованих.

2. ОПШТИ ДЕО

2.1. ОТРОВ, ТРОВАЊА, ИЗВОРИ ТРОВАЊА И ПОДЕЛА

Постоји више дефиниција **отрова** доступних у савременој литератури, што указује на сложеност схватања овог појма.

Тако се под отровом може сматрати *”свака, по својој количини или по свом саставу телу страна материја, ксенобиотик, која ма којим путем ушла у тело ремети грађу и/или функцију организма”*. Једна од најсвеобухватнијих дефиниција је да је *”Отров је сваки агенс који може да изазове штетне ефекте на биолошке системе узрокујући промене у нормалном функционисању тих система или њихову смрт”* [4].

У овом смислу, са токсиколошког аспекта, и данас је актуелан и представља један од основа савремене токсикологије и фармакологије, став Парацелзуса /1493-1541/: *”Шта је то што није отров? Све је отров и ништа није лишено отровности. Једино доза одваја отровно од неотровног”*.

Све отровне материје можемо поделити на отрове природног и отрове синтетског порекла [5]. Према неким ауторима број оваквих потенцијално отровних материја је већи од 12 милиона[6].

У **узрочнике тровања** природног порекла сврставају се отрови биљног, животињског и минералног порекла.

Тековинама савремене цивилизације, човек је велики број једињења нађен у природним изворима модификовао, или је синтетисао нове хемијске супстанце. Свакодневна проиизводња великог броја различитих хемијских материја и њихових мешавина од несумњиве је користи, јер би се без њих индустрија, пољопривреда, медицина и домаћинство савременог човека данас тешко могли замислити. Међутим, њихова доступност и широка употреба у себи крије опасност везану за стални пораст инциденце тровања међу одраслима, а посебно међу децом.

Као последица деловања отрова одређеног састава и у одређеној количини настаје поремећај здравља или уништење живота – **тровање** [7].

Према времену које је потребно да се испоље токсична дејства, тровања се могу **поделити** на акутна и хронична.

Акутна тровања се манифестују клиничким показатељима насталим након једнократног деловања токсичне дозе неког хемијског једињења.

Хронична тровања представљају поремећај здравља настао као резултат дуготрајног и/или вишекратног деловања токсичне супстанце [8].

У зависности од услова и намере која одликује тровања се могу поделити на:

- задесна (акцидентална), код којих не постоји присуство намере,
- намерна, углавном са суицидалним карактером,
- криминална, која карактерише активност трећег лица у циљу нарушавања здравља или уништење живота другог лица,
- токсикоманије.

На основу **пута уноса** токсичних супстанци у организам поремећаји здравља насталих услед контакта са отровом могу бити локалног и/или системског карактера. Изложеност отрову углавном се одвија оралним, перкутаном, инхалационим или парентералним путем.

Врста тровања може се означити и **према узрочнику**. Разликујемо тровања различитим групама хемикалија, нпр. лековима, корозивима, пестицидима, органским растварачима, гасовима, гљивама и биљкама, алкохолом, дрогама...

Комплексност деловања појединих агенаса, разлог је више за неопходност упознавања са појединачним механизмима токсичности наведених узрочника. Уочавање узрочно-последичних веза између токсичних агенаса и њихових ефеката на поремећај здравља, доприноси стицању сазнања о епидемиолошким и клиничким карактеристикама различитих акутних тровања. У зависности од врсте отрова, пута уноса и унете количине хемијске супстанце која ће штетно утицати на структуру или функцију органа или органских система, приступа се терапијским протоколима. Такође, ова сазнања полазна су основа за тестирање спроведених превентивних мера и њихово кориговање у оквиру целокупног система лечења акутних тровања.

2.2.ЕПИДЕМИОЛОШКЕКАРАКТЕРИСТИКЕ АКУТНИХ ТРОВАЊА

Акутна тровања одликује брза динамика и смртност чија стопа варира од земље до земље, што зависи од сложеног деловања различитих медицинско-социјалних фактора. У структури акутних ургентних стања у медицини, тровања заузимају једну од водећих позиција. Тако се, према подацима Светске Здравствене Организације, акутна тровања се из године у годину налазе у прва три међу свим узрочницима смртности.

С обзиром на то да су отрови врло хетерогене супстанце које подразумевају различите хемијске и фармацеутске компоненте, као и низ њихових комбинација, као такви представљају изазов за мултидисциплинарни тим укључен у акутно и дугорочно збрињавање отрованих [9].

Акутна тровања су вишедимензионални феномен који изузев фактора ризика и биолошких карактеристика појединаца у многоме детерминише политичко- економски аспект у неком региону, јер се тешки периоди, као што је случај са земљама у транзицији, увек рефлектују на инциденцу акутних тровања представљајући поуздан индикатор социјалних незадовољстава.

У низу студија спроведених са циљем анализе епидемиолошких и клиничких варијабли од значаја за акутна тровања, посебан акценат је стављен на сиромаштво, незапосленост, низак образовни ниво и незадовољавајући положај породице као предикторе суицидалног понашања. Последица тога је да су намерна тровања у појединим срединама знатно чешћа од задесних. Резултати указују да акутно самоотроване у највећем броју одликују карактеристичне особине, као што су присуство психијатријских оболења и значајних психо-релационих поремећаја, органских болести, конзумирање алкохола и других средства злоупотребе. И када исход акутног тровања није фаталан, у оваквим ситуацијама прогноза болест је лошија уколико се тровање понавља, чиме ризик за крајњи летални исход расте. Стога је неопходно да се успостави терапијски програм за ове пацијенте који покрива не само акутну ситуацију, већ укључује и дугорочну превенцију, чиме се формира оптимални терапијски комплекс[10].

Из наведеног произилази да прикупљање, систематизовање и тумачење информација у вези са епидемиолошким и клиничким карактеристикама акутних тровања у појединим регионима има фундаментални значај за ефикасну експлоатацију ресурса у циљу управљања факторима ризика, развоја едукативних програма и формирања националних стратегија за превенцију ове патологије која широм света расте у мањем, или већем проценту.

Америчка асоцијација центара за контролу тровања у 2012. бележи 2,3 милиона случајева тровања [11].

Актуелни извештаји СЗО, наводе да инциденца акутних тровања на годишњем нивоу варира између 0,2 и 9,3 отрованих на 1000 становника, што указује на константан пораст широм света. Према истом извору, иако је стопа морталитета од 1981 до 2009 опала са 9,52 на 7, 57 на 100000 становника, још увек се 8% леталних исхода односи на тровања [12].

У складу са резултатима епидемиолошких истраживања, уочава се да тровања показују различиту учесталост у развијеним и неразвијеним земљама.

У току 2005. године у Норвешкој је годишња учесталост акутних тровања износила 1,2 на 1000 становника[13].

Према подацима Токсиколошког информативног центра из Лондона, у Великој Британији је у последњих 10 година број отрованих пацијената у порасту, иако поседују међу најусавршенијима у Европи методе континуираног надзора случајева

најчешћих и најозбиљнијих акутних тровања. Исти центар бележи 80000 случајних тровања годишње. Иако већина не подразумева озбиљнији клинички ефекат, око 1000 случајних тровања сваке године се заврши смртним исходом. Инциденца намерних тровања према овом извору износи 347 на 100 000 са тенденцијом растана на годишњем нивоу и резултира са више од 2000 смртних случајева[14].

У периоду од 2004 до 2009. године у Кини је установљена инциденца акутних тровања од 11,3% [15].

Истраживања спроведена у Катару током 2010. године, показала су да је од укупног броја пацијената примљених у јединицу хитне и ургентне медицине, код 3,3% болесника дијагностиковано акутно тровање различитим узрочницима. Утврђена је инциденца тровања од 35.3 на 100 000 становника, са стопом смртности од 0.39 на 1000 становника. Већину популације са овим поремећајем здравља чине мушкарци (65%), просечне старости око 34 године[16].

Спроведена и публикована студија у Шри Ланки која је обухватала 3813 отрованих пацијента, старијих од 12 година, у току прикупљања података од 17 месеци показала је укупну годишњу инциденцу од 426 на 100000 становника. Инциденца је била незнатно већа у женској у односу на мушку популацију (450 наспрам 408 на 100000). Годишња стопа смртности становништва због акутног тровања износила је 19,8 на 100000 становника. Највећи број акутних тровања (97%) се односила на он са суицидном намером, док је само 3% је било резултат случајне експозиције [17].

У Републици Србији у 2011. години акутна тровања су била заступљена са 3,23 одсто у односу на друге поремећаје здравља. Према подацима Института за јавно здравље Србије "Др Милан Јовановић Батут", водећи узроци умирања у Србији су готово идентични са онима у развијеним деловима света.

Укупни број акутних тровања у Републици Србији, на основу података Националног центра за контролу тровања ВМА и 12 регионалних центара, у 2013. години износио је 0,97 на 1000 становника. Намерна тровања су била заступљена са 35%. За око 16,8% отрованих било је неопходно болничко лечење од којих се 4,5 % летално завршило[18].

Очигледно је да смртност од акутних тровања заузима место које није занемарљиво у односу на број смртних исхода везаних за друге поремећаје здравља. Међу узрочницима тровања, како у свету тако и код нас, најзаступљенији су лекови психотропног дејства, корозивне супстанце и пестициди [19, 20, 21, 22]. Стога је предмет ове студије епидемиолошка анализа акутних тровања овим узрочницима, са аспекта учесталости јављања, карактеристика изложене популације, начина збрињавања, ефикасности примењених терапијских мера и леталитета. Иако деценијама оптерећују нашу националну патологију везану за тровања, здравствени показатељи оболевања и умирања тровања лековима, корозивним супстанцама и пестицидима су још увек недовољни да у потпуности детерминишу превентивну стратегију.

2.3. АКУТНА ТРОВАЊА ПСИХОТРОПНИМ ЛЕКОВИМА

Психотропни лекови се користе у терапији менталних поремећаја и оболења са циљем корекције психотичких и неуротичких дисбаланаса који утичу на суму реакција људског организма према дражима из спољашње средине. Највећи број ових лекова сврстан је у следеће групе:

-антипсихотици (неуролептици),

-антидепресиви,

-анксиолитици

Укупно посматрано, током три последње деценије прошлог века, тровања лековима су са чак и до 50% од свих регистрованих тровања, оптерећивала здравствени систем у земљама широм света[23].

У периоду од 2006. до 2009. године у Србији се бележи слична ситуација. Узрочници приближно 59% укупног броја тровања су различити лекови. И епидемиолошки подаци за град Београд показују да су најчешћи узрочници тровања хемијским материјама управо медикаменти [24].

Према извештају Националног центра за контролу тровања Војномедицинске академије (НЦКТ ВМА) из 2013. године, од свих прегледаних пацијената који су амбулантно збринуте, трећина је била отрована лековима. Од 17% најтеже отрованих пацијената, којима је била неопходна хоспитализација, у чак 70% се радило о ингестији лекова. У обе категорије пацијената (амбулантних/хоспиталних), најчешћи међу узрочницима тровања припадају фармаколошкој групи психотропних лекова са доминантним учешћем бензодиазепина (67%/55%); антиепилептика (20%/28%); неуролептика (8%/12%) и антидепресива (4%/4%) [18].

Током последњих неколико деценија, дошло је до значајне промене у врсти психотропних лекова који се чешће користе у циљу самотровања. Док су шездесетих година прошлог века водећи били барбитурати, од 1980. године примат преузимају бензодиазепини, а следе антидепресиви и антипсихотици. Укључивање антидепресива повећало се са 11% у 1987-1988 на 18% у периоду 1992-1993. Године 2000. на првом месту су бензодиазепини са 59%, неуролептици са 17% и антидепресиви новије генерације са 13% [23].

У Грчкој и Турској у последњих пет година се бележи интоксикација лековима у око 70% од укупног броја случајева тровања. У Турској, дистрибуција је таква да највећи проценат узрочника одговорних за интоксикације представљају трициклични антидепресиви са 57%, затим антидепресиви са 31%, узрокујући 22% смртности од укупног морталитета услед тровања који у овој земљи износи 1,6%. У Грчкој је инциденца тровања на 100 000 становника 157, од којих је 116 отровано психоактивним лековима [25, 26].

Британске болнице пријаве преко 100 000 случајева тровања лековима свакегодине. Иако у Европи имају највећу стопу предозирања, леталитет је захваљујући доступности ефикасних терапијских протокола, укључујући и антидоте, низак: мање од један на 300 отрованих (0,3%). Епидемиолошка слика Шкотске између 2005 и 2009 показује да у акутним тровањима трициклични депресиви учествују са 28%, а бензодиазепини са око 21% [27, 14].

У САД, у периоду од 1999-2005 године запажен је тренд пораста тровања овим лековима и удвостручен број смртних исхода услед предозирања [28].

Велика учесталост тровања овом врстом лекова уочена је и у Индији и Кини где су према расположивим подацима као токсични агенси заступљени у 25% акутних интоксикација[29].

Насупрот оваквим резултатима, студија спроведена на основу прикупљања података у периоду од десет година, између 1990 и 2000. године у Бугарској, показала је да су акутна тровања са психоактивним лековима заступљена са само 5,43% у односу на остала тровања. Аутори наводе тренд пораста уочених вредности у последње 3 године посматраног периода, доводећи га у везу са нагомилавањем социо-економских проблема [30].

Тровања бензодиазепинима, појединачно и у међусобним комбинацијама са другим психотропним лековима, очигледно је дуги низ година на врху учесталости тровања, што је у складу са порастом анксиозних стања, без обзира на социо-економски и образовни статус. Баш напротив, у овом домену акутних тровања, фактор стреса и професионалних задатака високо образованих људи повећава ризик од акутног оболевања. Употреба ових лекова у другим разнородним гранама медицине такође погодује повећавању учесталости тровања психоактивним лековима.

У прилог наведеног говоре и резултати клиничких студија које су опсервирале тровања психоактивним лековима са различитих аспеката, те у оквиру резултата приказале стопе смртности у земљама у којима су се изводиле. Тако је у Аустралији између 1985 и 1991 она износила 2%, у Финској 2,5% од 1998 до 2004, Аустрији 2000. године 2%, Немачкој 0,7%, Шкотској 4%, Ирској 25,6% а Хонг Конгу 3% [27].

Услед тровања психоактивним лековима у 2013. години код нас је преминуло 1,3 % отрованих [18]. Уколико се има на уму да на 100.000 људи сваки десети трпи последице повређивања, међу која су уврштена и акутна тровања, може се закључити да ова патологија по својој учесталости стоји раме уз раме са широко распрострањеним хроничним незаразним болестима, нпр. дијабетесом и обструктивном болести плућа. Стога је јасна неопходност опсежног праћења поремећаја здравља у овом домену, што осим фактора ризика за настанак, укључује и познавање механизма деловања, развоја токсичних ефеката и терапије акутних тровања психоактивним лековима, као најчешћих узрочника тровања[12].

2.3.1. ТРОВАЊЕ АНТИПСИХОТИЦИМА

Антипсихотици се углавном примењују у терапији шизофреније, али и у другим стањима агитације. Ови лекови превасходно коригују симптоме (маније, халуцинације), а не лече поремећај здравља који је најчешће „за цео живот“ и проузрокује онеспособљеност за различите сегменте живота. Сходно доминантним симптомима, одређује се врста лека који је индикован у терапији органских психоза, маничне фазе манично депресивних психоза, али и код повраћања различитог порекла, за преоперативну примену, или код неуротичног штучања. Најчешће се примењује терапија полимедикаментозног карактера, при чему се комбинују лекови различитих група који делују на ЦНС. Код хроничних обољења развија се толеранција на седацију коју ови лекови изазивају. По својој хемијској структури обухватају разнородне супстанце, а најчешће фенотиазине, деривате бутирофенона, бензамида, индола, дибензометеротепина...

Механизам деловања антипсихотика (неуролептика) огледа се у инхибиторном деловању, различитог степена, на допаминске, допаминско-серотонинске, хистаминске, α -адренергичке и мускаринске рецепторе.

Акутно тровање антипсихотицима се развија 1 до 2 сата након ингестије токсичне дозе и манифестује се централним и антихолинергичким ефектима услед појачаног антагонистичког деловања на циљне рецепторе. У зависности од тежине тровања долази до депресије ЦНС (од седације до коме са респираторном депресијом), тахикардије, периферне вазодилатације и последично хипотензије, срчаних аритмија и смањења контрактилности миокарда. Посебан, по живот опасан поремећај представља развој малигног неуролептичког синдрома.

Лечење тровања овим лековима обухвата следеће основне поступке: спречавање апсорпције изазивањем повраћања или лаважом желуца уз примену активног угља, симптоматску и супортивну терапију која подразумева кориговање евентуалног ацидо-базног или електролитског дисбаланса, примену антиаритмика или других мера кардиореспираторне реанимације. С обзиром на чињеницу да већина лекова из ове групе има велики волумен дистрибуције, односно да се у десет пута већој количини акумулирају у масном ткиву него што се везују за протеине плазме, хемодијализа није ефикасна као метод лечења тровања [31].

2.3.2. ТРОВАЊЕ АНТИДЕПРЕСИВИМА

Антидепресиви елиминишу поремећаје расположења (манија, депресија) и побољшавају расположење тако што активирају или инхибирају психомоторну функцију и делују као анксиолитици [32]. Као и код антипсихотика, дијагноза и критичка процена циљних симптома диктирају лек избора који своје деловање испољава у току 2-4 недеље од започињања употребе [2].

Механизам дејства антидепресива је повезан са интеракцијом са неуротрансмитерима у ЦНС и/или интерференцијом у њиховом метаболизму. Тако су подељени на цикличне антидепресиве који неселективно инхибирају преузимање серотонина, селективне инхибиторе преузимања серотонина, инхибиторе моноаминооксидазе (МАО) и остале.

Мали терапијски индекс цикличних антидепресива и широка заступљеност у употреби, појединачно или у комбинацији са другим лековима, условљава развој тешких акутних тровања код предозирања, чији је главни узрок смртног исхода кардиотоксичност. Тахикардија, иницијално хипертензија, а затим хипотензија, све врсте поремећаја срчаног ритма и спровођења, као и смањење контрактилности миокарда, одлика су ових тровања. Поремећај свести, конвулзије и респираторна инсуфицијенција доприносе компликовању клиничке слике.

Услед високе липофилности, добре апсорпције цикличних антидепресива и везивања за протеине плазме у високом проценту, дугог полувремена елиминације и присуства активних метаболита, често произилазе лаважа желуца и изазивање повраћања као најважније мере гастроинтестиналне деконтаминације, како би се убрзала елиминација узрочника тровања из организма.[31]. Повољни ефекти у терапији ових тровања засновани су и на примени активног угља, лаксатива, корекцији електролитског статуса и тензије, антиаритмика и кардиопулмоналне реанимације у случају развоја кардио- и респираторних поремећаја.

Због изражене токсичности ови лекови се замењују селективним инхибиторима преузимања серотонина, који доводе до практично истих манифестација тровања, али са мањом учесталашћу и степеном испољености.

Инхибитори МАО могу довести до тешких тровања. У периоду од 6-24 сата након ингестије могу настати поремећаји свести до нивоа коме, хипотензивне кризе и може доћи развоја компликација у виду акутне бубрежне инсуфицијенције, едема плућа и асистолије. Мање тешка тровања манифестују се променама у биохемијским параметарима (порастан вредности урее и креатинина у крви). Изразито озбиљне интеракције ових лекова са појединим намирницама и другим лековима додатно компликују клиничку слику акутног тровања[33], тако да се у данашње време све мање преписују.

2.3.3 ТРОВАЊЕ АНКСИОЛИТИЦИМА

Већина психијатријских поремећаја удружена је са анксиозношћу. Лекови из групе анксиолитика или транквилизера не показују антипсихотички ефекат, већ делују као седативи, елиминишу напетост и нагомилане страхе. Као такви, представљају и неизбежну компоненту у терапији других непсихијатријских обољења показујући симптоматски, а не каузални терапијски ефекат. Најчешће прописивани лекови из ове групе су бензодиазепини, због своје ефикасности, сигурности примене и ниске цене.

Бензодиазепини се као седативно-хипнотички агенси прописују са бројним индикацијама, укључујући третман анксиозности, несанице, фобије, паничних поремећаја, акутне маничне фазе биполарних поремећаја, као адјувантна терапија у лечењу хроничног болног синдрома и неуролептицима изазване неуромишићне дистоније, у припреми за интубацију и као лекови избора код генерализованих конвулзија. Врло често особе са било каквим симптомима стреса, незадовољстава, или мањих сметњи, приступају самомедикацији за решавање и ових, али и нормалних животних ситуација.

Механизам деловања бензодиазепина огледа се у стимулацији инхибиторне активности гама аминок бутерне киселине. Како је гама аминок бутерна киселина основни инхибиторни трансмитер у централном нервном систему, клиничке манифестације тровања бензодиазепинима непосредно су повезане са депресивним деловањем на ЦНС [34] [35].

У току тровања бензодиазепинима првенствено долази до поремећаја свести од сомноленције па до дубоке коме. Кардиоциркулаторни поремећаји (брадикардија или тахикардија, хипотензија) су ретки и слабо изражени, тако да је ризик од респираторног ареста мањи него у случају тровања другим психоактивним лековима. Аспирациона бронхопнеумонија најчешћа је компликација која се јавља код намерних или случајних предозирања овим лековима и може довести до леталног исхода. Код неких од бензодиазепина због ентерохепатичног метаболичког пута и неравномерне ресорпције из ГИТ-а долази до пролонгирања манифестација акутног тровања.

Терапијски приступ лечењу тровања бензодиазепинима заснива се на неспецифичним мерама са циљем подршке респираторног и кардиоциркулаторног система. Специфичну - антидотску терапију представља флумазенил. Комбиновањем неспецифичних терапијских могућности и специфичних, значајно се мењају ток и исход болести [36], у односу на тровања за која нису доступна специфична антидотска средства.

Неопходно је нагласити да је социјално психолошка подршка код свих тровања са суицидним аспектом, а посебно код тровања психотропним лековима, нераскидиво повезана са успехом у терапијском приступу лечења отрованих, с обзиром на то да су ови лекови најчешћи пратиоци свих суицида. Ако се узме у обзир да једна петина пацијената која болује од схизофреније и у свом терапијском протоколу користи антипсихотике, покуша самоубиство, а једна половина њих ту намеру и реализује, јасно је од коликог је значаја свеобухватни приступ лечењу отрованих [37].

2.4. ТРОВАЊЕ СУПСТАНЦАМА СА КОРОЗИВНИМ СВОЈСТВИМА

Тровања корозивним течностима, због масовне примене и широке доступности бројних најразличитијих производа намењених за употребу у домаћинству и у индустрији, налазе се по учесталости одмах иза тровања лековима и средствима злоупотребе [38].

Како у свету, тако и код нас, углавном се ради о ингестији раствора који се у домаћинству примењују за чишћење санитарнија, канализационих цеви, избељивање и слично. У Србији, као и у другим државама Балкана и Русији је уочена посебно велика учесталост тровања 80%-тним раствором сирћетне киселине који се користи за конзервисање хране (“Есенција”) [39].

Епидемиолошка истраживања су показала заступљеност тровања корозивима од 4% у Турској, 3% у Кини, 9% у Индији, и значајан удео у укупном броју тровања у Азијским земљама где се најчешће приказују у оквиру интоксикација производима кућне хемије заједно са пестицидима.[15,26,27].

Према подацима НЦКТ у Србији за 2013 годину, у Одељењу за пријем и реанимацију, је прегледано је 4199 пацијената од којих је 16,8% и хоспитализовано. Од укупног броја прегледа, 83 (2%) пацијената је било отровано супстанцама корозивних својстава. Пацијенти су у 31,8% случајева су били отровани сирћетном а у 29,4% хлороводоничном киселином. Њих 69 (83%) морало је бити хоспитализовано, што корозивне супстанце чини доминантним узрочником тровања за које је неопходно болничко лечење. Међу свим хоспитализованим пацијентима због тровања различитим агенсима, на првом месту су лекови, а на другом месту по учесталости се наводи неки од корозивних токсичних агенаса. Смртни исход регистрован је код 17,4% болесника отрованих корозивним материјама, што је представља већи леталитет него услед тровања другим врстама токсичних агенаса.

Како процентуално значајан број болнички лечених отрованих пацијената, чине акутно отровани корозивним супстанцама, и уколико се има у виду да представљају водећи узрок смртних исхода, јасно је да ове узрочнике одликује незанемарљива учесталост јављања и оштећења чије је лечење дуготрајно и оптерећено низом компликација

Низ литературних података и вишегодишње искуство НЦКТ Србије указују да и код ових интоксикација суицидна намера представља посебан аспект. Наиме, у 2013. години у нашој земљи бележи се заступљеност самотровања од 35% у оквиру укупног броја интоксикација. У истом извештају уочава се да највећи број прегледених и лечених особа припада радно способном становништву (82%). Према подацима Института за јавно здравље Републике Србије, због високе стопе морталитета младих и средовечних наша земља изгубила је 410.622 година живота, односно 64 године на сваких 1000 становника. Посматрано са аспекта демографских података, леталитет

акутних тровања корозивним супстанцама, значајно доприноси стопи опште смртности и укупном националном губитку због превремене смрти особа способних за рад и остваривање напретка друштва у сваком смислу.

Изложеност корозивним агенсима, у одређеном обиму, детерминише и изостанак законске регулативе која се односи на састав, паковање и услове продаје корозивних супстанци, те су богатија друштва дефинисала концентрацију и величину паковања тако да буду ефикасни у својој намени, а минимизирају ризик од интоксикације. На овај начин би се стопа и намерних и задесних акутних тровања могла смањити.

У погледу хемијског састава под корозивним супстанцама се најчешће подразумевају киселине или базе, али корозивне могу бити и друге врло разнородне материје присутне у препаратима за чишћење, одмашћивање, прање, избелјивање, дезинфекцију, конзервисање хране, у индустрији и сл.

Оштећења ткива приликом деловања корозивних супстанце настају као резултат растварања или преципитације ћелијских протеина и/или липида, те се из тог разлога означавају као корозивне лезије или хемијске опекотине. Механизми патогенезе различитих корозивних материја су различити, што условљава да настале промене немају исте патохистолошке карактеристике. Међутим, патофизиолошки поремећаји који се при томе развијају и поред специфичности токсичног дејства имају заједничке именитеље у погледу постојања симптома и знакова локалних корозивних оштећења, системске манифестације и секвела.

Обим и тежина ових поремећаја условљени су природом хемијске материје, узрочника тровања, његовом концентрацијом и количином, дужином експозиције агенсу и факторима ендogene природе (индивидуална осетљивост, опште стање организма, присуство врсте и количине хране у желуцу у моменту ингестије). [40]

Клиничка слика тровања корозивним материјама је комплексна, услед комбиновања системских и метаболичких поремећаја при апсорпцији отрова.

У иницијалној фази тровања доминирају симптоми оштећења дигестивног тракта и евентуално горњих респираторних путева, без обзира на врсту корозивне материје. У зависности од тежине тровања и врсте узрочника, у даљем току развоја клиничке слике може доћи до отежаног или онемогућеног гутања, повраћања, често хеморагичног садржаја или пролива. Могуће су перфорације једњака, желуца или дуоденума, са последичним медијастинитисом или перитонитисом. Најтежа тровања одликују респираторни и поремећаји у стању свести, колапс и шок. Последице напредовања локалних оштећења и деловања на друге органске системе указују на компликације и често су саставни део клиничке слике тешких тровања[41].

Наведене чињенице јасно указују на потребу хитне реакције у збрињавању отрованог, како би се правовременом применом адекватне терапије предупредио ризик трајних оштећења органа и органских система. С обзиром да се на основу иницијалних симптома и знакова не може проценити са сигурношћу врста и тежина тровања,

анамнестички подаци и приступ могућим дијагностичким процедурама у оквиру тзв. ”златног сата” доприносе бољем прогностичком исходу тровања.

Значај дијагностике превасходно се односи на уочавање и дефинисање промена у усној дупљи, а још важније у нижим партијама дигестивног тракта ендоскопском методом, као и адекватним радиографским прегледима. Биохемијски параметри, иако не представљају специфичне показатеље корозивног оштећења, заузимају посебно место, јер се на основу резултата њиховог испитивања могу уочити у организму присутни системски поремећаји који се развијају током тровања овим узрочницима. Неопходно је одредити основне биохемијске параметре крви који укључују комплетну крвну слику, вредности показатеља бубрежне функције (уреје, креатинина), електролитни статус, активност трансминаза и сл. [42].

На основу спроведених дијагностичких процедура и терапијских протокола која захтевају ургентна стања у збрињавању отрованих, приступа се лечењу које обухвата корекцију насталих поремећаја, симптоматску терапију, евентуалну примену превентивне терапије ради спречавања развоја компликација и секвела.

Терапија акутних тровања корозивним течностима, након указане прве помоћи у обиму који зависи од стања пацијента, карактерише се значајним ограничењима у односу на принципе лечења тровања другим узрочницима. Одстрањивање отрова из организма у циљу спречавања даље апсорпције провоцирањем повраћања и лаважом желуца није дозвољено због могућности накнадних повреда регија већ изкомпромитованих деловањем корозива. Примена активног угља чији би задатак требало да буде апсорбовање токсичног агенса, такође се не препоручије, јер није ефикасан у везивању већине киселина и база, а додатно може ометати ендоскопске методе од значаја за процену тежине тровања и условити респираторне компликације његовом аспирацијом у дисајне путеве током неконтролисаног повраћања. Разблаживање и неутрализација унетог токсичног садржаја такође имају ограничену вредност, јер су сврсисходни само у првих пола сата након ингестије и то у ограниченој количини, како не би дошло до развоја егзотермних реакција између воде и корозивног агенса, или дистензије желуца и повраћања[43].

Практично, симптоматске мере у циљу одржавања виталних функција надокнадом течности, кориговањем губитка крви, ацидо-базне и електролитске неравнотеже, супримовање бола аналгетцима, примена антагониста H₂ рецептора и инхибитора протонске пумпе, представљају основ терапије. Примена кортикостероида и антибиотика, осим наведене иницијалне терапије, има за циљ да својим антиинфективним и антиинфламаторним деловањем превенира продубљивање лезија и стеноза. [44]

У случају акутне бубрежне инсуфицијенције индиковано је применити хемодијализу. Најкомпликованија стања, са перфорацијом шупљих органа, подразумевају хируршки приступ лечењу.

Најзаступљенији међу узрочницима тровања корозивима у Србији су сирћетна киселина, позната под комерцијалним називом "Есенција" и хлороводонична киселина, активни састојак средстава за чишћење санитарнија.

Киселине, уопште узевши, су донори протона и као такве у контакту са ткивима изазивају денатурацију и преципитацију беланчевина. Приликом дисоцијације киселина настаје и анјонски киселински остатак који такође утиче на ткивно оштећење [45]. Настале промене називају се коагулациона некроза. Ове промене су распоређене као широке плаже услед формирања коагулума који спречава продирање отровног агенса у дубину ткива, али омогућава његово разливање по површини слузнице. Ерозије и улцерације су најчешће локализоване у завршном делу желуца. Образложење за израженија оштећења желуца него једњака је накупљање агенса у антруму због секундарног пилороспазма. У највећем броју случаја масивних ингестија постоји истовремено оштећење оба органа. Коагулациону некрозу даље одликује фаза у којој се коагулум разлаже и формира гранулативно ткиво, па су тада су могућа тешка касна крварења или перфорација шупљих органа [46].

2.4.1. ТРОВАЊЕ СИРЋЕТНОМ КИСЕЛИНОМ

Један од најупечатљивијих примера који илуструје да се једна хемијска материја у разблаженом стању користи као зачин у исхрани, а у свом концентрованом облику може изазвати врло тешка тровања је сирћетна киселина. По својој хемијској структури припада органским монокарбоксилним киселинама. Заступљена је у технологији израде пластичних маса, препаратима кућне хемије за чишћење, козметичку негу косе, прехранбеној индустрији где се као 80% водени раствор „Есенција“ употребљава за конзервасање хране [47,48]. С обзиром на доступност у домаћинству, врло често је узрочник суицидалних тровања. Масивне ингестије доводе до локалних корозивних оштећења и значајне системске токсичности која узрокује леталитет високог степена услед опсежне хемолize, шока, акутне бубрежне инсуфицијенције и респираторног застоја.

2.4.2. ТРОВАЊЕ ХЛОРОВОДОНИЧНОМ КИСЕЛИНОМ

Хлороводонична киселина је јака минерална киселина са изразитим корозивним токсичним деловањем. Састојак је, у различитим концентрацијама, производа кућне хемије за чишћење санитарнија. Иако представља природан чинилац желудачног сока, приликом ингестије у акутним тровањима услед јаког пилороспазма накупља се у желуцу изазивајући улцерације у већем проценту него на једњаку. Последишно долази до перфорације желуца или чак дуоденума, а приликом репарације настају стенозе, најчешће антропилоричне регије. Хлороводонична киселина може продором кроз ове органе да узрокује и корозивна оштећења панкреаса, јетре, билијарног дуктуса и мезентеријума [49] са леталним исходом.

2.5. ТРОВАЊЕ ПЕСТИЦИДИМА

Пестициди због своје широке примене узрокују услед акутних тровања њима, запажен морбидитет и леталитет широм света [50].

Историјски гледано, ера добијања нових пестицида се везује за рад Герхарда Шредера који је 1934. године започео синтезу и испитивање низа нових органофосфорних једињења. Већ 1935. године његов рад је у оквиру започетих истраживања усмерен ка открићу бојних отрова. Ова чињеница сама по себи говори о могућим ефектима токсичности неких од пестицида.

Са увођењем и током дугогодишњег развоја различитих формулација пестицида, увећавао се и број разлога *за* и *против* њихове употребе. Захваљујући пестицидима, спречен је огроман биљних болести које би уништиле трећину произведене хране, уништено на хиљаде врста корова и штетних инсеката. Велика уштеда енергије и око 20 милијарди долара годишње колико само САД приходује захваљујући борби против биљних наметника, пестициде регрутује у супстанце апсолутно погодне за друштво. Са друге стране, њихов потенцијал за изазивање штете услед акутних тровања је огроман, јер представља велики јавни здравствени проблем и у индустријски развијеним друштвима, а неупоредиво више у заједницама у којима пољопривреда доминира. Као супстанце или смеше супстанци које су намењене, уништењу, привлачењу, одбијању или контролисању штеточина, укључујући нежељене врсте биљака или животиња, током производње, складиштења, транспорта, дистрибуције и припреме хране, мултипотентно утичу на број фактора ризика за акутна тровања [51].

Према подацима Америчког националног центра за професионалне повреде и оболења, која се бави њиховом превенцијом, око 49,5 милијарди килограма 1600 различитих врста активних компоненти пестицида се годишње користи у САД у облику 35.000 комерцијалних производа [52].

Почетком овог века у нашој земљи, у употреби се налазе 23 активне материје органофосфатних пестицида (ОФ) на бази којих је формулисано 86 производа [53].

У истом периоду ОФ су на годишњем нивоу од укупно 100 000 забележених случајева били узрочници у око 80-90 % акутних тровања са 30% регистрованих смртних исхода. Од овог броја око 70% чине тровања у циљу суицида, што допуњује слику свеобухватности проблема акутних тровања пестицидима [54].

СЗО процењује да се у новије време годишње догоди од 2 до 5 милиона тровања пестицидима, бар 1 милион је неопходно хоспитализовати, а 40.000 се заврши смртним исходом. У развијеним земљама, услед експозиције пестицидима долази до појаве респираторних, неуротоксичних, кардиоваскуларних, гастроинтестиналних, ендокриних и алергијских реакције код 18,2 особе на 100.000 радно способних и 7,4 детета на милион школске деце. Земље у развоју користе више од 20% светске производње хемијских пољопривредних адитива, и како оне чине удео од око 70% од укупног броја акутних тровања у свету, достигнута је милионска бројка отрованих,

чиме је удвостручена инциденца тровања пестицидима на тим просторима у последњих 10 година [55, 56].

Посебан проблем акутних тровања пестицидима запажа се у Кини и Шри Ланки, где је учесталост тровања 180 на 100 000 становника од којих 62% заврши смртним исходом. У Кини се 36,6% свих самоубистава заврши летално због неадекватне терапије тровања пестицидима. С обзиром на бројност нације, свођење овог леталитета на половину довело би до 18% пада у укупној стопи самоубистава и уштеду од 50.000 година живота, посматрано са демографског аспекта [57].

Стављање у промет великог броја и врста пестицида од 1960 године је за 700% повећало стопу самоубистава овим агенсима, што недвосмислено значи да је и у другим земљама ситуација слична. Из овог разлога СЗО је у 2005. години покренула иницијативу са циљем развоја нових третмана за тровање пестицидима, како би се на глобалном нивоу смањио број самоубистава за чију су једну трећину одговорни управо пестициди [58]. Епидемиолошке студије у вези ових тровања су показале да је у Централној Америци стопа учесталости 35 на 100.000 у општој популацији и 17,8 на 100.000 професионално изложених. Такође је уочено да подаци у земљама у развоју везани за намерну експозицију варирају од 10 до 50%, што вероватно произилази из недостатка или неадекватне методологије праћења варијабли од значаја за ово тровање, чиме се отвара нови проблем потцењивања учесталости, па са тим у вези несагледавања обима проблема и штете која се наноси друштву [59, 60, 61].

Рурална Азија и даље предњачи, како по броју отрованих, тако и по леталитету. Недостатак лекова, санитетског материјала, опреме, правовремене терапије, или едукованих професионалаца способних да препознају и спроведу лечење, додатно компликује ситуацију, па иако нема пораста инциденце покушаја самоубистава морталитет расте због веће доступности пестицида и неспремног здравственог система [50].

Када су у питању Србија и земље у окружењу, према подацима Хрватског завода за јавно здравство у 2011. години, у Хрватској 10% свих тровања узрокују пестициди. Половина од овог броја се догоди при примени пестицида, а другу половину чине акциденти и намера. Највећи морбидитет је услед тровања ОФ. Уједно су тровања ОФ и паракватом најчешћи разлог смртног исхода.

Национални центар за контролу тровања ВМА, у свом годишњем извештају за 2013 наводи податке коју указују на значај пестицида као потенцијалних узрочника тровања. Због експозиције пестицидима Центру је упућен од стране грађана највећи број позива који се односе на популацију одраслих. Одмах иза тровања лековима је број позива који су упутили лекари из истог разлога. Од укупно прегледаних, 2% било је отровано неким од пестицида у складу са познатом сезонском дистрибуцијом. Тешка клиничка слика на самом пријему одликовала је 13% ових пацијената, а летални исход је регистрован код 6% амбулантно прегледаних. Од укупног броја хоспитализованих у 5% се радило о тровању пестицидима, чије се лечење завршило смртним исходом код

13% пацијената. Од свих тровања пестицидима у скоро половини случајева било је неопходно болничко лечење. Међу леченима у 42% случајева ОФ су утврђени као токсичан агенс. У циљу самоубиства од свих хоспитализованих пацијената са овом патологијом је регистровано 84% случајева.

Изложено говори у прилог томе да тровање пестицидима, како у свету тако и код нас, има негативне ефекте по друштвену заједницу, те би кориговање регулативе, свеобухватнији и повезанији систем надзора и опсежније прикупљање епидемиолошких података, допринело промоцији акције за побољшање управљања ризиком и превенцију тровања пестицидима.

Пестициди су материје синтетског, биолошког и природног порекла намењене уништавању макро и микроорганизама и биљних врста који су непожељни за човека и друштвену заједницу [62]. Изузев великог економског ефекта, првенствено у пољопривреди, имају и здравствени значај у области спречавања ширења заразних болести изазваних посредством ових штетних агенаса.

У зависности од намене и дејства деле се на инсектициде, хербициде, фунгициде, родентициде. За уништавање инсеката, корова и гљива користе се још: акарициди, нематоциди, арборициди, дефолијанти, десинкти, молусциди, репеленти. Најбоље конципирани међу њима селективно делују на једну врсту штеточина. Међутим већина испољава токсичне ефекте и код човека. Посебан аспект у токсикологији пестицида односи се на екотоксикологију [63,64].

Пестициди, током професионалне, непрофесионалне, задесне или намерне експозиције, могу бити узрочници акутних тровања пероралним, перкутаном, инхалационим и транскоњуктивалним путем. Излагањем у дужем временском периоду доводе до хроничних тровања. Проузрокују генотоксичност, карциногеност, репродуктивну и развојну токсичност [65,66].

Опсежност примене пестицида ради очувања здравља биљака, животиња, и људи са једне стране, и неповољних ефеката услед неконтролисана и недоследне примене мера личне и колективне заштите, са друге, намеће потребу активног деловања свих структура одговорних за рационализацију употребе пестицида у циљу спречавања угрожавања здравља људи и животне средине.

2.5.1. ТРОВАЊЕ ИНСЕКТИЦИДИМА

Према хемијској структури инсектициди могу бити веома различити. Од највећег токсиколошког значаја су органофосфати (ОФИ), метил карбамати, пиретроиди и органохлорни инсектициди.

Инхибиција ацетилхолинестеразе је заједнички механизам деловања за ОФИ и метил карбамате. Одсуство деловања овог ензима спречава разградњу ацетил холина, узрокујући његово нагомилавање у централном и периферном нервном систему, ткивима и органима. То доводи до стимулације или супресије нервних импулса и развоја тровања сопственим неуротрансмитером [67,68,69].

Клиничка слика акутног тровања ОФ (паратион, малатион, диазионон, дихлорвос и др.) произилази из ефеката иреверзибилне инхибиције ацетилхолинестеразе коју одликује акутна холинергичка криза са развојем мускаринског, никотинског и неуролошког синдрома [70,71]. Мускарински синдром обухвата саливацију, лакримацију, уринирање, дефекацију, муку, повраћање, знојење, миозу, бронхоспазам, брадикардију, хипотензију. Никотински синдром праћен је тахикардијом, хипертензијом, фасцикулацијом мишића, мидријазом и хипертезијом. Централни токсични учинак се манифестује као неуролошки синдром и укључује појаву конфузије, анксиозности, конвулзија, инкоординације покрета, респираторне депресије и коме [72,73].

У периоду од 24 до 96 сати након тровања развија се интермедијерни синдром са ефектима мишићне слабости, која захвата флексоре врата, екстремитета и респираторне мишиће.

У зависности од тежине тровања, клиничка слика се може компликовати појавом одложене периферне неуропатије и енцефалопатије које представљају трајне секвеле. У најтежим облицима акутног тровања, респираторна и кардиоциркулаторна инсуфицијенција могу довести до смртог исхода [74].

На основу анамнестичких података, клиничке слике и праћења активности серумске и еритроцитне холинестеразе, поставља се дијагноза и приступа лечењу акутних тровања ОФИ. Лечење се састоји у примени симптоматских и етиопатогенетских терапијских протокола. Неспецифична терапија отклања доминантне поремећаје који карактеришу клиничку слику, успостављањем респираторне и кардиоциркулаторне функције. Индукцијом повраћања, лаважом желуца до бистрог садржаја, испирањем контаминираних делова коже/слузокоже, убрзава се елиминација отрова из организма и тако смањује трајање његовог дејства. У специфична терапијска средства убраја се примена компетитивног антагонисте за мускаринске рецепторе - атропина, реактиватора ацетилхолинестеразе – оксима који се везује за анјонски центар активне ацетилхолинестеразе ослобађајући везу њеног естарског дела са ОФИ и тако делује као антидот, и бензодиазепина који купирају токсичне ефекте, стабилишу ћелијску мембрану и подстичу активност ГАБА, те су ефикасни антиконвулзиви [75,76,77].

Израгање метил карбаматима доводи до реверзибилне инхибиције ацетилхолинестеразе. Самим тим манифестације клиничке слике су блаже и без развоја секвела у погледу неуротоксичности.

Органохлорни инсектициди су били са токсиколошког аспекта међу значајнијим узрочницима тровања у прошлости. Један од најраније коришћених, ДДТ више није у употреби. Активне материје као што су линдан, ендосулфан, ендрин карактерише

афинитет за липосолубилне структуре какве су мождано ткиво, јетра, масно ткиво. С обзиром на то да им формулације подразумевају органске раствараче додатно им се увећава токсичност. Механизам њиховог деловања се заснива на екситацији неуронских мембрана и метаболичким променама неуротрансмитера серотонина, норадреналина и ацетилхолина. Главобоља, мука, повраћање, знојење, конфузија, тахикардија, фибрилација мишића, тремор, и генерализоване конвулзије симптоми су тровања органохлорним инсектицидима. У екстремно великим количинама сви су хепатотоксични, а посебно ендрин који и без изразитих других симптома може довести до фаталног токсичног хепатитиса. Деконтаминација уз супортивне и симптоматске мере представља опцију избора у лечењу тровања органохлорним инсектицидима. У данашње време ови инсектициди се избацују из употребе, тако да су тровања изузетно ретка.

Пиретроиди доводе до поремећаја трансмисије дуж аксона нервне ћелије, продужавајући улазак натријума кроз натријумске јонске канале мембране нервне ћелије, доводећи до деполаризације. Ови инсектициди такође инхибирају активност гама аминокбутерне киселине и глутамат зависног јонофорног комплекса, као и волтажно зависних калцијумских канала. Клиничка слика тровања може да укључује повећану осетљивост на стимулацију, фин мишићни тремор, појачано лучење пљувачке, клоничне грчеве, парестезију коже.

2.5.2. ТРОВАЊЕ ХЕРБИЦИДИМА

Најбројнију групу пестицида за уништавање корова - хербициде, у хемијском смислу чине различита једињења, као што су деривати феноксикарбонских киселина, дипиридили, анилиди, анилини, амиди, бензонитрили, динитрофеноли.

Деривате феноксикарбонских киселина одликује општетоксично дејство чији су симптоми мука, повраћање, дијареја, адинамија, парестезија, хипертермија, знојење, хипотензија, поремећај свести, фибрилација мишића, конвулзије, кардиоциркулаторна нестабилност. Најтоксичнији међу њима је 2,4Д за који је потврђено и канцерогено својство.

Дипиридили су кватернерна амонијум једињења. Неселективни су контактни хербициди, дефолијанти и десиканти. На локалном нивоу изазивају корозивно оштећење слузница. Најважнији представници ове групе хербицида су паракват и дикват. Паракват изазива примарно промене на плућима и одликује га значајно већи леталитет у односу на тровање дикватом чији су таргет органи бубрези.

Системски ефекти код тровања паракватом се испољавају у првих 48 сати као крварење из ГИТ-а, повраћање и дијареја. У фази до 72 сата од експозиције долази до токсичног хепатитиса и токсичног оштећење бубрега са престанком мокрења. Трећу фазу од 72 до 96 сати карактеришу изражени поремећаји централног нервног и кардиоваскуларног система, и као најзначајнији, респираторни поремећаји.

Акумулација отрова у плућном паренхиму изнад критичне концентрације доводи до едема плућа, а потом и фиброзе, која је извесно узрок леталног исхода уколико се не приступи трансплантацији. Симптоматска и супортивна терапија уз лаважу, форсирану диурезу и примену хемоперфузије, хемодијализе и активног угља у прва 24 сата могу и позитивном смеру исходovati тровање [78].

2.5.3. ТРОВАЊЕ РОДЕНТИЦИДИМА

Родентициди представљају врло разнородну групу пестицида која се користи за уништавање глодара. У хемијском смислу у основи многих од ових препарата су антикоагулантна средства, те као такви не представљају велику опасност за здравље људи као друге врсте пестицида са значајно токсичнијим ефектима. Развој резистенције глодара на кумаринске препарате, условио је формулисање родентицида типа фосфида (цинк и алуминијум фосфид) и натријум флуороацетата који показују знатнију токсичност за човека.

Родентициди кумаринског типа своје дејство испољавају кроз инхибицију синтезе К витамин зависних фактора коагулације, доводе до оштећења капилара и повећавају пермеабилитет крвних судова. У складу са механизмом деловања, токсични ефекти се манифестују крварењем из десни, носа, по кожи. У зависности од тежине тровања могу се јавити хематурија, мелена, хематемеза, крварење у мозгу, перикарду, надбубрегу, ретини. У складу са симптомима, приступа се терпијским поступцима, надокнади крви, крвних деривата и концентрованих чиниоца коагулације, надокнади витамина К и Ц.

Родентициди фосфидног типа делују цитотоксично блокирајући ензимске ћелијске системе. У токсикокинетском смислу преводе се у телу домаћина у фосфороводоник који испољава неуро-, хепато- и нефротоксично дејство. Мука, болови у трбуху, хипотензија, крварења, конвулзије, едем плућа, кома, инсуфицијенција јетре и бубрега, могући су показатељи тежине тровања фосфидним родентицидима. У лечењу ових акутних тровања примењују се неспецифична детоксикациона и симптоматска терапија [79,80].

2.6. МОГУЋНОСТ ПРИМЕНЕ ИНТРАВЕНСКИХ ЕМУЛЗИЈА МАСТИ У ТЕРАПИЈИ АКУТНИХ ТРОВАЊА СУПСТАНЦАМА ЛИПОФИЛНИХ СВОЈСТАВА

Милионски случајеви тровања забележени широм света обухватају низ најразноврснијих узрочника. За многе од ових супстанци не постоји специфична антидотскатерапија, већ се приступа лечењу према протоколима заснованим на симптоматско - специфичној терапији (спровођење техника механичког отклањања узрочника, очување виталних функција, обнављање волумена крви, надокнада течности са електролитима итд.). У циљу изналажења ефикаснијих начина лечења отрованих улажу се значајни напори. Они су засновани на истраживањима којима би се утврдиле могућности за: спречавање ресорпције отрова, ефикасну детоксикацију, односно елиминацију из организма, и спречавање компликација укључујући и психијатријску помоћ.

У оквиру истраживања са циљем да се модалитети лечења акутних тровања учине ефикаснијим, током последњих неколико година, многи експериментално добијени докази на животињама и описи случајева на људима су показали да су у третману различитих типова тровања липосолубилним супстанцама (лекови различитих фармаколошких група, бензин, органски растварачи, инхалациони репеленти, пестициди), интравенски примењене емулзије масти ефикасније од актуелних терапијских протокола у редукцији морталитета и корекцији хемодинамских, електрокардиографских и неуролошких параметара [81,82].

Бројни радови показују корелацију између интравенске примене емулзије масти (Intralipid® 20%) и:

1. снижавања стопе морталитета код тровања: локалним анестетцима (бупивакаин мепивакаин, ропивакаин, лидокаин) [83]; блокаторима калцијумових канала [84,85]; антипсихотицима) [84]; антидепресивима) [84]; и узрочницима непознатог порекла чији симптоми одговарају симптомима тровања трицикличним антидепресивима.
2. нормализације хемодинамских фактора (хипотензија, хипертензија, брадикардија) код тровања: кардиоваскуларним лековима: (атеноло, верапамил, пропранолол); [86,87,88,89,90]; трицикличним депресивима) [91].
3. побољшања електрокардиографских параметара (QRS, QT интервал, аритмије, вентрикуларна фибрилација), код тровања: антидепресивима, антиепилептицима, амфетаминима) [92].
4. менталног статуса код тровања: неким антидепресивима и антипсихотицима [93].

Механизам деловања емулзија масти није у потпуности разјашњен. Према неким ауторима интравенске емулзије масти обезбеђују тзв. „*lipid sink*“. Токсични агенси липофилног карактера дифундују у новоформирану „масни одељак“ чиме је онемогућено њихово везивање за место деловања. На тај начин емулзије масти

редукују биорасположивост и токсичност липофилних узрочника сходно вредности њиховог липидно-воденог партиционог коефицијента.

Према другум ауторима, ефекат интравенских емулзија масти произилази из метаболичког механизма, према којем ткива преузимају слободне масне киселине из циркулације и тако обезбеђују енергетски супстрат који у врло кратком временском интервалу врши реверзију оштећења насталих дејством токсичног агенса [94, 95].

Није искључена ни комбинација различитих механизма деловања интравенских емулзија масти, али су њихова својства и особине токсичног агенса у смислу липофилности и механизма дејства, кључне компоненте у остваривању терапијског успеха.

Да би биле клинички успешне нове супстанце које се користе као антидоти морају имати ниску преваленцу нежељених дејстава. Интравенске емулзије масти се дуго користе у нутритивној терапији, па је потврђена могућност њихове употребе код пацијената у критичним стањима. Потенцијална нежељена дејства би могла бити: алергијске реакције, тромбофлебитис и хиперлипидемија, али је према расположивим подацима, њихово јављање везано за дуготрајнију употребу, те је процена да је у акутним тровањима корист већа од ризика [96,82].

3. ЦИЉ РАДА

Циљ овог рада је утврђивање фактора који доприносе смртном исходу и процена њиховог релативног значаја, а на основу следећих постављених хипотеза:

- Варијабле изабране за праћење отрованих пацијената немају већу заступљеност у групи пацијената са смртним исходом у односу на пацијенте који су преживели тровање психотропним лековима.
- Варијабле изабране за праћење отрованих пацијената немају већу заступљеност у групи пацијената са смртним исходом у односу на пацијенте који су преживели тровање корозивним супстанцама.
- Варијабле изабране за праћење отрованих пацијената немају већу заступљеност у групи пацијената са смртним исходом у односу на пацијенте који су преживели тровање пестицидима.

Дефинисати евентуално новоуочене факторе који доприносе смртном исходу.

У оквиру анализе модалитета лечења интоксикација липосолубилним материјама, на основу описа случајева, проценити позитивне ефекте и евентуална нежељена дејства интравенских емулзија масти, које представљају један од нових и недовољно проучених видова антидотске терапије.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ

Спроведена студија је ретроспективног карактера у којој је коришћен опсервациони дизајн, кроз три паралелне студије типа случај - контрола где су случајеви били:

1. Отровани психотропним лековима са смртним исходом;
2. Отровани корозивним супстанцама са смртним исходом;
3. Отровани пестицидима са смртним исходом;

Контроле су представљали пацијенти код којих је забележена истоврсност узрочника тровања, пола и старости, и то у два пута већем броју у односу на случајеве са смртним исходом, тако да сваки случај буде упарен са 2 контроле по полу, узрасту и узрочнику тровања.

Испитивану популацију чинило је 6220 пацијената који су лечени од акутних тровања психотропним лековима, корозивним средствима и пестицидима у Клиници за ургентну клиничку токсикологију ВМА од 2002 до 2006. године.

Узорковање је учињено укључивањем као случајева акутно отрованих са смртним исходом, без обзира на околности под којима је до тровања дошло (намерно или акцидентално - случајно).

Неопходност да опис тровања обухвати разумевање особина актера, самог узрочника, околности под којима је тровање извршено, клиничких манифестација, лабораторијских анализа, како би се омогућило разумевање етиологије и исхода тровања, условила је одабир података о следећем скупу варијабли из историја болести отрованих:.

-пол,

-животна доб,

-природа тровања (намерно или задесно излагање токсичном агенсу),

-поновљеност тровања,

-да ли је пут уноса ингестија или други,

-врста и количина узрочника тровања који ће се одредити применом одговарајућих метода токсиколошко-хемијских анализа у биолошком материјалу,

-време протекло од интоксикације до збрињавања у ВМА,

-примењена медикаментозна терапија (антидотска, антибиотици, кортикостероиди и др.)

-примењене терапијске процедуре,

-заступљеност болести зависности и менталних обољења код отрованих,

-придружене болести органских система,

-параметри који указују оштећења органа и органских система дефинисани кроз утврђивање дисфункције ЦНС-а (према *Glasgow* скали коме), дисфункције кардиоваскуларног система (пулс, крвни притисак, ЕКГ), дисфункције јетре (биохемијско праћење ензима јетре), акутне бубрежне инсуфицијенције (биохемијско праћење уреје, односно креатинина у крви), акутна оштећења плућа (РТГ)

-други биохемијски параметри који се рутински анализирају, а од значаја су за појединачну врсту тровања и компликације које обухватају: пнеумоинфекције одређене клиничком сликом и радиографским налазом, уринарне инфекције дефинисане клиничком сликом и позитивном уринокултуром, развој сепсе потврђене клиничком сликом и позитивном хемокултуром,

-последична догађања (опоравак, негативан исход),

-дужина хоспитализације.

Величина узорка одређена је на основу жељене снаге студије од 80%, вероватноће грешке типа 1 од 0,05; уз коришћење статистичког теста χ^2 (двострани) и предпостављене разлике у учесталости категоријске варијабле (нпр. коришћење одређене терапије или некоришћење) од 30%, при чему је учесталост коришћења у групи случајева такође 30%. Групе су формиране као два пута већи број контрола у односу на број случајева. Полазећи од ових параметара на основу програма G - power 3.1.2 произашло је да потребан број пацијената у групи случајева износи 31, а у групи контрола 62 за сваког од узрочника тровања понаособ.

4.1. СТАТИСТИЧКА ОБРАДА ПОДАТАКА

Прикупљени анамнестички, хетероанамнестички и други дизајном студије предвиђени подаци из историја болести екстраховани су у форму по слободном избору, а потом унети у СПСС систем верзија 18. Прво су обрађени методом дескриптивне статистике, а затим је Студентовим Т- тестом и χ^2 тестом утврђена разлика у заступљености и вредностима појединих варијабли између група. За категоријске варијабле утврђен је *odds-ratio* логистичком регресионом анализом, помоћу које је процењен релативан значај појединих фактора за настанак смртног исхода. На свим статистичким тестовима ниво значајности је био постављен на вероватноћу од 0,05.

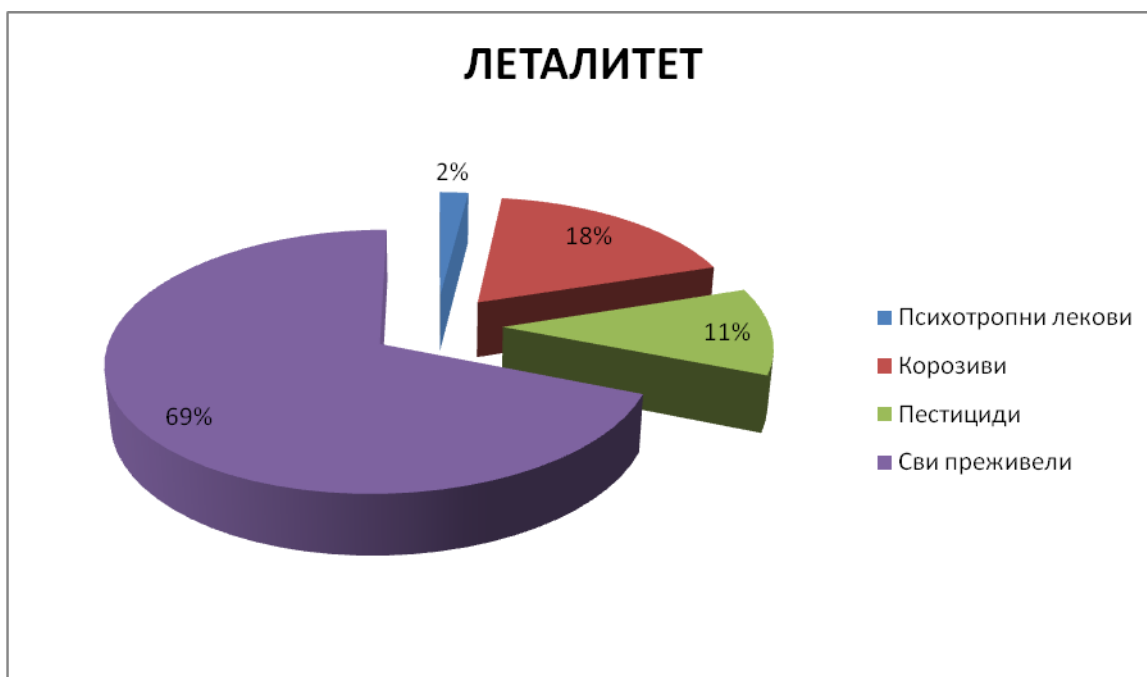
5. РЕЗУЛТАТИ

У посматраном периоду, од 2002. до 2006. године у Клиници за ургентну и клиничку токсикологију ВМА, лечено је 6220 пацијената отрованих узрочницима чија је процентуална учесталост јављања приказана на слици 1.



Слика 1. Процентуална заступљеност најчешћих узрочника тровања

Летални исход забележен је у највећем проценту међу болесницима отрованим корозивним супстанцама, затим пестицидима и најмањи је регистрован код тровања психотропним лековима. (Слика 2)



Слика 2. Леталитет изазван најчешћим узрочницима тровања

У табели 1 приказана је статистичка значајност леталних исхода појединачних узрочника акутних тровања

Табела 1. Летални исход тровања у односу на токсични агенс

Поређење		Значајност
Психотропне супстанце	Корозивне супстанце	$\chi^2 = 253.87; p < 0,001$
Психотропне супстанце	Пестициди	$\chi^2 = 74,52; p < 0,001$
Корозивне супстанце	Пестициди	$\chi^2 = 6,28; p = 0,012$

Из табеле се уочава висока статистичка значајност ($p < 0,001$) између посматраних група узрочника.

5.1. ПСИХОТРОПНИ ЛЕКОВИ

Од 6220 лечених особа у Клиници за ургентну и клиничку токсикологију ВМА, психотропним лековима било је отровано 2313 пацијената (38%). Међу њима је било 1574 жена и 739 мушкараца, просечне животне доби од око 45 година. У односу на исход тровања (преживели/умрли), није било статистички значајне разлике између полова (Табела 2)

У табели 2 приказана је полна дистрибуција болесника у односу на исход тровања (подаци Клинике за ургентну и клиничку токсикологију ВМА, 2002-2006. г.).

Табела 2. Дистрибуција болесника према полу и терапијском исходу

Групе	Н (%)		Укупно
	Мушкарци	Жене	
Преживели	728 (31,9)	1550 (68,1)	2278
Умрли	11 (31,4)	24 (68,6)	35
Укупно	739	1574	2313
Поређење	$\chi^2 = 0,013; p=0,908$		

У више од 2/3 случајева тровања психофармацима, реч је о болесницима женског пола. Овакав однос дистрибуција полова задржан је и када је у питању терапијски исход тровања. Статистичка анализа није утврдила значајан утицај полне припадности на исход тровања.

У табели 3 дат је приказ просечних година старости болесника у односу на исход тровања (подаци Клинике за ургентну и клиничку токсикологију ВМА, 2002-2006. г.).

Табела 3. Животна доб болесника према исходу тровања

Групе	Године старости		Поређење
	Н	Средња вредност \pm СД	
Преживели	2278	37,68 \pm 18,04	t = 4,39; p < 0,001
Умрли	35	51,21 \pm 19,99	

Просечна животна доб, у групи болесника код којих је регистрован летални исход, била је високо статистички значајно већа у односу на групу болесника са повољним терапијским исходом.

У овом истраживању разматране су, с обзиром на учесталост јављања, патофизиолошки механизам и клиничку слику тровања следеће групе психоактивних лекова:

1. Антидепресиви (А)
2. Антипсиихотици (АП)
3. Анксиолитици и седативи (С)

У табели 4 приказане су основне демографске карактеристике 93 посматрана болесника отрована психотропним лековима у односу на исход тровања.

Табела 4. Демографске карактеристике болесника отрованих психотропним лековима

Параметри	Преживели (Н = 62)	Умрли (Н = 31)	Поређење
Пол (Ж/М)	40/22 (65%/35%)	20/11 (65%/35%)	$\chi^2 = 0,05$ $p = 0,81$
Године старости ($X \pm SD$)	52,1 \pm 14,2	52,3 \pm 15,1	$t = 0,0757$ $p = 0,94$

У односу на пол и године старости, обе категорије болесника биле су сличних карактеристика (нису добијене статистички значајне разлике између група), усклађене и хомогене.

На слици 3 приказана је процентуална заступљеност појединих врста психотропних лекова који су били узрочници тровања посматране групе пацијената



Слика 3. Процентуална заступљеност врста психотропних лекова-узрочника тровања

У табели 5 приказана је фреквенција појединачних или комбинованих тровања психоактивним лековима у односу на исход тровања.

Табела 5. Заступљеност типова тровања у односу на клинички исход

Тип тровања	Преживели(Н=62)	Умрли (Н = 31)	Поређење
Антидепресиви-А (не/да)	58/4 (94%/7%)	29/2 (94%/7%)	$\chi^2 = 0,00$ p = 1,00
Антипсихотици-АП (не/да)	62/0 (100%/0%)	30/1 (97%/3%)	$\chi^2 = 0,12$ p = 0,72
Седативи-С (не/да)	28/34 (45%/55%)	17/14 (55%/45%)	$\chi^2 = 0,44$ p = 0,51
А + С (не/да)	51/11 (82%/18%)	26/5 (84%/16%)	$\chi^2 = 0,00$ p = 1,00
АП + С (не/да)	59/3 (95%/5%)	29/2 (93,5%/6,5%)	$\chi^2 = 0,00$ p = 1,00
А + АП + С (не/да)	52/10 (84%/16%)	24/7 (77%/23%)	$\chi^2 = 0,22$ p = 0,63

(не/да) –није било тровања назначеним узрочником/јесте било

Из података приказаних у табели 5 може се закључити да су доминирала појединачна тровања седативима (4 ред, колоне 2 и 3) и комбинована тровања са свим наведеним психотропним лековима (задњи ред, колоне 2 и 3). Статистичка анализа није указала да било који лек (фармакотерапијска група), или њихова комбинација статистички значајно утиче на клинички исход.

Додатна потврда налаза приказаних у табели 5 добијена је применом логистичке регресионе анализе. У табели 6 приказани су резултати утицаја предикторских (ризик фактора) на клинички исход болесника отрованих психоактивним лековима.

Табела 6. Утицај ризик фактора (изражен путем Оддс ратио-OR) на исход тровања психоактивним лековима

Ризик фактори	OR*	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Антидепресиви-А	1,00	0,17	5,78	p = 1,00
Антипсихотици-АП	-	-	-	-
Седативи-С	0,67	0,28	1,61	p = 0,38
А + С	0,89	0,28	2,83	p = 0,84
АП + С	1,35	0,21	8,57	p = 0,74
А + АП + С	1,51	0,51	4,46	p = 0,45

* вредности < 1 указују на смањени, а вредности > 1 на повећани ризик од развоја леталног исхода (у групи АП због мале фреквенције тровања није могуће израчунати параметре).

Из података приказаних у табели 6 (вредности OR) може се закључити да комбинована тровања (АП + С; А + АП + С), упркос чињеници да није постигнута статистичка значајност, носе повећани ризик за развој леталног исхода. У односу на болеснике који нису били отровани овим лековима, вероватноћа за развој леталног исхода била је 1,35 односно 1,51 пута већа.



Слика 4. Дистрибуција у оквиру комбинованих тровања психотропним лековима

У табели 7 приказана је релативна учесталост појединих квантитативних поремећаја свести у односу на исход тровања.

Табела 7. Дистрибуција поремећаја стања свести у односу на исход

Параметар	Преживели(Н= 62)	Умрли(Н = 31)	Поређење
Свест (очувана, сомноленција, сопор, кома)	16/25/5/16 (26%/40%/8%/26%)	1/5/3/22 (3%/16%/10%/71%)	$\chi^2 = 19,89$ $p < 0,001$

Подаци приказани у табели 7 указују на далеко већу заступљеност тешких поремећаја свести у болесника са леталним исходом (високо статистички значајна разлика у односу на групу са повољним клиничким исходом).

У табели 8 анализиран је значај утицаја појединих поремећаја свести на исход тровања.

Табела 8. Утицај поремећаја стања свести (изражен као OR) на исход тровања психоактивним лековима

Стадијуми свести	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Сомноленција	3,20	0,34	29,96	p = 0,30
Сопор	9,60	0,80	114,17	p = 0,07
Кома	22,00	2,64	183,36	p = 0,004

Присуство коме статистички је високо значајан предиктор за леталан исход (22 пута расте вероватноћа за леталан исход у односу на болеснике са очуваном свести).

У табели 9 приказана је релативна учесталост поремећаја респираторне функције у односу на исход тровања.

Табела 9. Дистрибуција поремећаја респираторне функције у односу на исход

Параметар	Преживели(Н = 62)*	Умрли(Н = 31)*	Поређење
Респирација(еупноичан, брадипноичан, тахипноичан, диспноичан, интубација)	54/1/1/3/3 (87/2/2/5/5)	13/3/10/5/0 (42/10/32/16/0)	$\chi^2 = 29,95$ p < 0,001

* у доњем реду % болесника са испољеним поремећајем функције.

Подаци приказани у табели 9 указују на далеко већу заступљеност тежих поремећаја респирације (посебно тахипноје и диспноје) у болесника са леталним исходом (високо статистички значајна разлика у односу на групу са повољним клиничким исходом).

У табели 10 анализиран је значај утицаја појединих поремећаја респираторне функције на исход тровања.

Табела 10. Утицај поремећаја респираторне функције (изражен као OR) на исход тровања психоактивним лековима

Поремећаји функције	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Брадипнеа	12,46	1,19	129,72	p = 0,035
Тахипнеа	41,53	4,87	354,09	p = 0,001
Диспнеа	6,92	1,46	32,75	p = 0,015
Интубација*	-	-	-	-

* мала фреквенција, није могуће израчунати параметре.

Присуство разних поремећаја респираторне функције (посебно тахипнеја) статистички је значајан предиктор за леталан исход (41,53 пута расте вероватноћа за леталан исход у односу на болеснике са нормалном респирацијом ако болесник испољава тахипнеју).

У табели 11 дате су просечне вредности битних кардиоваскуларних параметара у односу на клинички исход тровања.

Табела 11. Вредности кардиоваскуларних параметара регистрованих непосредно по пријему на клинику у односу на клинички исход

Параметри	Средња вредност ± СД		Значајност
	Преживели	Умрли	
Систолни притисак (mm Hg)	118,95 ± 27,98	102,41 ± 26,71	t = 2,6646 p = 0,009
Дијастолни притисак (mm Hg)	76,96 ± 16,48	66,72 ± 17,28	t = 2,7118 p = 0,008
Средњи притисак (mm Hg)	91,21 ± 19,57	78,61 ± 19,86	t = 2,8402 p = 0,005
Пулс (откуцаја/мин.)	83,14 ± 17,11	97,68 ± 31,65	t = 2,8462 p = 0,005

У болесника са леталним исходом регистроване су ниже вредности крвног притиска и виша вредност пулса. Код свих праћених параметара, добијена је умерено статистички значајна разлика између две групе.

У табели 12 приказана је релативна учесталост поремећаја ЕКГ-а у односу на исход тровања.

Табела 12. Дистрибуција поремећаја ЕКГ ритма у односу на исход тровања

Параметар	Преживели(Н=62)*	Умрли (Н = 31)*	Поређење
ЕКГ(нормалан,тахикардија, брадикардија,аритмија,исхемија, смет.спровођења,комбиновани поремећаји)	34/7/3/3/2/8/5 (55/11/5/5/3/13/8)	5/12/1/3/1/1/8 (16/39/3/10/3/3/26)	$\chi^2 = 22,51$ p <0,001

* у доњем реду % болесника са испољеним поремећајима.

У болесника који су преживели, у више од 50% случајева нису регистровани поремећаји ЕКГ-а. У групи болесника са леталним исходом у 2/3 случајева су нађени поремећаји ритма по типу тахикардије и комбинованих поремећаја ритма. Између две групе откривена је висока статистички значајна разлика

У табели 13 анализиран је значај утицаја појединачних поремећаја ЕКГ-а на исход тровања.

Табела 13. Утицај поремећаја ЕКГ-а (изражен путем OR-а) на исход тровања психоактивним лековима

Поремећаји функције	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Тахикардија	11,65	3,10	43,76	p = 0,001
Брадикардија	2,26	0,19	26,27	p = 0,513
Аритмија	6,80	1,06	43,47	p = 0,043
Исхемија	3,40	0,25	44,75	p = 0,352
Сметње спровођења	0,85	0 ,08	8,31	p = 0,889
Комбиновани поремећаји	10,88	2,52	46,81	p = 0,001

Присуство различитих поремећаја ЕКГ-а (посебно тахикардије и комбинованих поремећаја) статистички је значајан предиктор за леталан исход (11,65 пута у случају тахикардије и 10,88 пута у случају комбинованих поремећаја) расте вероватноћа за леталан исход у односу на болеснике са нормалним ЕКГ налазом.

У табели 14 приказана је учесталост појаве повишене температуре у болесника отрованих психоактивним лековима у односу на исход тровања.

Табела 14. Учесталост појаве повишене температуре у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (N = 62)	Умрли (N = 31)	Поређење
Температура (не/да)	59/3 (95%/5%)	24/7 (77/23%)	$\chi^2 = 5,056$ p = 0,025

Подаци приказани у табели 14 указују на статистички значајно већу учесталост појаве повишене температуре у болесника са леталним исходом.

У табели 15 анализиран је значај присуства повишене температуре на исход тровања.

Табела 15. Утицај повишене температуре (изражен путем OR-а) на исход тровања психоактивним лековима

Поремећаји функције	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Телесна температура	5,73	1,36	24,04	p = 0,017

Присуство повишене температуре статистички је значајан предиктор за леталан исход (5,73 пута већа вероватноћа за леталан исход у односу на болеснике са нормалном телесном температуром).

У табели 16 приказана је учесталост радиолошких промена плућа у болесника отрованих психоактивним лековима у односу на исход тровања.

Табела 16. Учесталост појаве радиолошких промена плућа у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (N = 62)	Умрли (N = 31)	Поређење
РТГ промене (не/да)	51/11 (82%/18%)	13/18 (42%/58%)	$\chi^2 = 13,83$ $p < 0,001$

Подаци приказани у табели 16 указују на повећану учесталост потврдних радиолошких налаза у болесника са леталним исходом. У односу на групу болесника која је преживела, утврђена је висока статистички значајна разлика.

У табели 17 анализиран је значај присуства радиолошких налаза на плућима на исход тровања.

Табела 17. Утицај радиолошких промена на плућима (изражен путем OR-а) на исход тровања психоактивним лековима

Поремећаји функције	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
РТГ промене	6,42	2,44	16,87	$p < 0,001$

Позитивни радиолошки налази на плућима су значајан предиктор за леталан исход (6,42 пута већа вероватноћа за леталан исход у односу на болеснике са нормалним радиолошким налазом).

У табели 18 приказана је учесталост позитивних урино и хемокултура у болесника отрованих психоактивним лековима у односу на исход тровања.

Табела 18. Учесталост појаве позитивних урино и хемокултура у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (N = 62)	Умрли (N = 31)	Поређење
Поз. уринокултура (не/да)	59/3 (95%/5%)	28/3 (90%/10%)	$\chi^2 = 0,20$ $p = 0,65$
Поз. хемокултура (не/да)	61/1 (98%/2%)	27/4 (87%/13%)	$\chi^2 = 3,19$ $p = 0,074$

Подаци приказани у табели 18 указују на повећану учесталост позитивних урино и хемокултура у болесника са леталним исходом. У односу на групу болесника која је преживела, није утврђена статистички значајна разлика фреквенција праћених параметара.

У табели 19 анализиран је значај позитивних урино и хемокултура на исход тровања.

Табела 19. Утицај позитивних урино и хемокултура (изражен путем OR-а) на исход тровања психоактивним лековима

Налаз	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Позитивна уринокултура	2,10	0,400	11,10	p = 0,38
Позитивна хемокултура	9,03	0,964	84,68	p = 0,054

Позитивна урино и хемокултура, иако статистички незначајно, доносе повећани ризик за развој леталног исхода. То је посебно уочљиво у случају позитивних хемокултура где је ризик за развој леталног исхода више од 9 пута већи у односу на болеснике са стерилном хемокултуром.

У табели 20 приказана је учесталост примене антибиотика у болесника отрованих психоактивним лековима у односу на исход тровања.

Табела 20. Учесталост примене антибиотика у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (N = 62)	Умрли (N = 31)	Поређење
Антибиотици (не/да)	44/18 (71%/29%)	13/18 (42%/58%)	$\chi^2 = 6,16$ p = 0,013

Подаци приказани у табели 20 указују да су у болесника који су завршили летално у скоро 60% случајева примењени антибиотици. Између две групе утврђена је статистички значајна разлика.

У табели 21 анализирана је повезаност примене антибиотика и клиничког исхода тровања.

Табела 21. Утицај примене антибиотика (изражен путем OR-а) на исход тровања

Параметар	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Примена антибиотика	3,38	1,37	8,32	p = 0,008

Примена антибиотика је у позитивној корелацији (повезаности) са леталним исходом, односно 3,38 пута је већа вероватноћа да болесници који у терапији примају антибиотике испоље леталан исход.

У табели 22 приказана је учесталост (потреба) примене механичке вентилације у болесника отрованих психоактивним лековима у односу на исход тровања.

Табела 22. Учесталост примене механичке вентилације у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (N = 62)	Умрли (N = 31)	Поређење
Мех.вентилација (не/да)	61/1 (98%/2%)	1/30 (3%/97%)	$\chi^2 = 79,99$ $p < 0,001$

Подаци приказани у табели 22 указују да је скоро у свих болесника који су завршили летално примењена механичка вентилација (на жалост безуспешно). Код преживелих болесника овај тип терапије примењен је само у једном случају.

У табели 23 анализирана је повезаност примене механичке вентилације и клиничког исхода тровања.

Табела 23. Предиктивни значај примене механичке вентилације (изражен путем OR-а) на исход тровања

Параметар	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Примена мех. вентилације	1830,00	110,61	30276,45	$p < 0,001$

Из података приказаних у табели 23 (али и оних из табеле 22) јасно се закључује да је примена механичке вентилације повезана, скоро неприродном јачином, са појавом леталног исхода. Истовремено, може се закључити да је овај тип терапије неефикасан у групи болесника која је предмет ове студије.

У табели 24 дате су просечне вредности параметара бубрежне функције и функције јетре у односу на клинички исход тровања.

Табела 24. Вредности биохемијских параметара регистрованих непосредно по пријему на клинику у односу на клинички исход

Параметри	Средња вредност ± СД		Значајност
	Преживели	Умрли	
АСТ (U/L)	32,50 ± 37,86	159,67 ± 390,56	z = 4,93 p < 0,001
АЛТ (U/L)	32,20 ± 15,79	282,25 ± 1076,99	z = 2,57 p = 0,009
Уреа (mmol/L)	5,23 ± 2,31	9,85 ± 6,47	z = 4,07 p < 0,001
Креатинин (μmol/L)	74,48 ± 45,33	125,50 ± 78,19	z = 4,39 p < 0,001

У болесника са леталним исходом регистроване су статистички значајно више вредности свих регистрованих параметара. Добијени налази указују на присуство озбиљних метаболичких поремећаја у организму отрованих болесника.

У табели 25 приказана је учесталост примене лаваже и активног угља у болесника отрованих психоактивним лековима у односу на исход тровања.

Табела 25. Учесталост примене лаваже и активног угља у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (Н = 62)	Умрли (Н = 31)	Поређење
Лаважа (не/да)	6/56 (10%/90%)	15/16 (48%/52%)	$\chi^2 = 15,56$ p < 0,001
Активни угаљ (не/да)	9/53 (15%/86%)	14/17 (45%/55%)	$\chi^2 = 8,84$ p = 0,003

Подаци приказани у табели 25 указују да су код преживелих болесника у високом проценту примењене правовремене детоксикационе мере. Код болесника са леталним исходом ове мере су примењене код око 50% болесника.

У табели 26 анализиран је значај предузетих детоксикационих поступака на исход тровања.

Табела 26. Утицај детоксикационих процедура (изражен путем OR-а) на исход тровања

Примењена процедура	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Лаважа	0,114	0,038	0,343	p < 0,001
Активни угаљ	0,206	0,076	0,560	p = 0,002

На основу вредности OR (мањи од 1 код оба параметра) може се закључити о доброј ефикасности детоксикационих процедура у смислу отклањања могућности развоја леталног ефекта. Тачније речено, применом лаваже (1/0,114) односно применом активног угља (1/0,206), за 8,77 односно 4,85 пута расте шанса за повољан клинички ефекат у случају примене горе наведених поступака.

У табели 27 приказана је учесталост (потреба) примене антидота у болесника отрованих психоактивним лековима у односу на исход тровања.

Табела 27. Учесталост примене антидотске терапије у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (N = 62)	Умрли (N = 31)	Поређење
Примена антидота (не/да)	56/6 (90%/10%)	23/8 (74%/26%)	$\chi^2 = 3,03$ $p < 0,081$

Подаци приказани у табели 27 указују на добро познату клиничку праксу да се код тежих тровања поред симптоматске терапије примењује, тамо где је могућа, и каузална терапија.

У табели 28 анализирана је повезаност примене антидотске терапије и клиничког исхода тровања.

Табела 28. Утицај примене антидотске терапије (изражен путем OR-а) на исход тровања

Параметар	OR	95% гр.поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Антидотска терапија	3,24	1,01	10,40	$p = 0,047$

Из података приказаних у табели 28 (али и оних из табеле 27) јасно се закључује да је антидотска терапија била примењивана код тешких тровања која су најчешће завршавана леталним исходом. Стога и не чуди да је вероватноћа развоја леталног исхода преко 3 пута већа у болесника који су добили антидотску терапију.

У табели 29 приказана је учесталост (потреба) примене кардиопулмоналне реанимације у болесника отрованих психоактивним лековима у односу на исход тровања.

Табела 29. Учесталост примене кардиопулмоналне реанимације у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (N = 62)	Умрли (N = 31)	Поређење
Реанимација (не/да)	61/1 (98%/2%)	2/29 (7%/94%)	$\chi^2 = 75,78$ $p < 0,001$

Подаци приказани у табели 29 указују да су тешка клиничка стања била у високом проценту праћена кардиопулмоналном реанимацијом.

У табели 30 анализирана је повезаност примене кардиопулмоналне реанимације и клиничког исхода тровања.

Табела 30. Утицај примене кардиопулмоналне реанимације (изражен путем OR-а) на исход тровања

Параметар	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Реанимација	884,50	77,03	10156,28	$p < 0,001$

Из података приказаних у табели 30 (али и оних из табеле 29) може се закључити да је кардиопулмонална реанимација била примењивана код тешких тровања која су најчешће завршавана леталним исходом. Стога, постоји статистички веома висока повезаност (па наравно и висок ризик фактор) да ће се у случајевима где је рађена реанимација догодити и леталан исход.

5.2. СУПСТАНЦЕ СА КОРОЗИВНИМ СВОЈСТВИМА

У посматраном периоду од 6220 хоспитализованих пацијената у Клиници за ургентну и клиничку токсикологију ВМА услед тровања корозивним супстанцама лечено је 490 особа (7,9%). Било је 319 жена и 171 мушкарац, просечне животне доби од 51 године. У односу на исход тровања (преживели/умрли), није било статистички значајне разлике између полова (Табела 31)

У табели 31 приказана је полна дистрибуција болесника у односу на исход тровања (подаци Клинике за ургентну и клиничку токсикологију ВМА, 2002-2006. г.).

Табела 31. Дистрибуција болесника према полу и терапијском исходу

Групе	Н (%)		Укупно
	Мушкарци	Жене	
Преживели	144 (35,8)	258 (64,2)	402
Умрли	27 (30,7)	61 (69,3)	88
Укупно	171	319	490
Поређење	$\chi^2 = 0,62; p=0,428$		

У приближно два пута више случајева тровања корозивима реч је о болесницима женског пола. Овакав однос дистрибуција полова задржан је и када је у питању терапијски исход тровања. Статистичка анализа није утврдила значајан утицај полне припадности на исход тровања.

У табели 32 дат је приказ просечних година старости болесника у односу на исход тровања (подаци Клинике за ургентну и клиничку токсикологију ВМА, 2002-2006. г.).

Табела 32. Животна доб болесника према исходу тровања

Групе	Године старости		Поређење
	Н	Средња вредност \pm СД	
Преживели	402	42,83 \pm 17,56	$t = 4,43; p < 0,001$
Умрли	88	59,60 \pm 23,46	

Просечна животна доб, у групи болесника код којих је регистрован летални исход, била је високо статистички значајно већа у односу на групу болесника са повољним терапијским исходом.

С обзиром на најчешће узроке акутних тровања супстанцама са корозивним деловањем у овом истраживању разматрана су тровања хлороводоничном киселином и 80%-тном сирћетном киселином (Есенција).

У табели 33 приказане су основне демографске карактеристике у овом истраживању посматраних болесника отрованих корозивима у односу на исход тровања.

Табела 33. Демографске карактеристике болесника отрованих корозивима

Параметри	Преживели (Н = 62)	Умрли (Н = 31)	Поређење
Пол (Ж/М)	51/11 (82%/18%)	22/9 (71%/29%)	$\chi^2 = 0,963$ $p = 0,326$
Године старости ($X \pm СД$)	$53,3 \pm 9,8$	$57,8 \pm 11,2$	$t = 1,974$ $p = 0,051$

Нису регистроване значајне разлике између група када је у питању заступљеност полова и године старости. Ипак (ст. гранична значајност), регистрована је већа просечна старост болесника у групи са леталним исходом.

У табели 34 приказана је фреквенција појединачних тровања супстанцама са корозивним дејством у односу на исход тровања.

Табела 34. Заступљеност типова тровања у односу на клинички исход

Тип тровања	Преживели(Н=62)	Умрли (Н = 31)	Поређење
Хлороводонична киселина (не/да)	38/24 (61%/39%)	19/12 (61%/39%)	$\chi^2 = 0,00$ $p = 1,00$
Сирћетна киселина (не/да)	24/38 (39%/61%)	12/19 (39%/61%)	$\chi^2 = 0,00$ $p = 1,00$

не/да- нису отровани/јесу отровани наведеним узрочником

Из података приказаних у табели 34 може се закључити да је регистрована подједнака заступљеност узрочника у обе групе. Статистичка анализа није указала да било која врста узрочника из групе супстанци са корозивним деловањем статистички значајно утиче на клинички исход.

Додатна потврда налаза приказаних у табели 34 добијена је применом логистичке регресионе анализе. У табели 35 приказани су резултати утицаја предикторских (ризик фактора) на клинички исход болесника отрованих корозивним супстанцама.

Табела 35. Утицај ризик фактора (изражен путем OR-а) на исход тровања корозивима

Ризик фактори	OR*	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Хлороводонична киселина	1,00	0,413	2,423	1,00
Сирћетна киселина	-	-	-	-

* вредности < 1 указују на смањени, а вредности > 1 на повећани ризик од развоја леталног исхода

Из података приказаних у табели 35 (вредности Оддс ратио) може се закључити да поређењем које је извршено у односу на сирћетну киселину није показана статистичка значајност, односно постоји подједнака шанса за развој леталног ефекта без обзира на корозивни агенс интоксикације.

У табели 36 приказана је релативна учесталост стадијума свести у односу на исход тровања.

Табела 36. Дистрибуција поремећаја стања свести у односу на исход

Параметар	Преживели (N = 62)	Умрли (N = 31)	Поређење
Свест (очувана, сомноленција, сопор, кома)	57/4/0/1 (92%/7%/0%/2%)	27/2/1/1 (87%/7%/3%/3%)	$\chi^2 = 2,304$ p = 0,512

Степен поремећаја свести био је једнако дистрибуиран у испитиваним групама болесника.

У табели 37 анализиран је значај утицаја појединих стадијума поремећаја свести на исход тровања.

Табела 37. Утицај стадијума свести (изражен путем OR-а) на исход тровања корозивима

Стадијуми свести	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Сомноленција	1,05	0,18	6,10	p = 0,952
Сопор*				
Кома	2,11	0,12	35,0	p = 0,602

* није могло да се израчуна због малог броја података

На основу степена поремећаја свести није могуће предвидети клинички исход тровања.

У табели 38 приказана је релативна учесталост поремећаја респираторне функције у односу на исход тровања.

Табела 38. Дистрибуција поремећаја респираторне функције у односу на исход

Параметар	Преживели (N= 62)*	Умрли (N = 31)*	Поређење
Респирације (еупноичан, брадипноичан, тахипноичан, диспноичан, интубација)	53/1/2/6/0 (86/2/3/10/0)	18/1/3/7/2 (58/3/10/23/7)	$\chi^2 = 10,34$ p = 0,035

* у доњем реду % болесника са испољеним поремећајем функције.

Табела 39. Утицај поремећаја респираторне функције (изражен путем OR-а) на исход тровања корозивима

Поремећаји функције	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Брадипнеа	2,94	0,17	49,54	p = 0,453
Тахипнеа	4,41	0,68	28,58	p = 0,119
Диспнеа	3,43	1,02	11,57	p = 0,046
Интубација*				

* мала фреквенција, није могуће израчунати параметре.

У групи болесника са леталним исходом у више од 40% регистрован је неки од поремећаја респираторне функције. Присуство разних поремећаја респираторне функције указује на леталан исход. Статистички значајан показатељ је појава диспнеје (3,4 пута расте вероватноћа за леталан исход у односу на болеснике са нормалном респирацијом).

У табели 40 дате су просечне вредности битних кардиоваскуларних параметара у односу на клинички исход тровања.

Табела 40. Вредности кардиоваскуларних параметара регистрованих непосредно по пријему на клинику у односу на клинички исход

Параметри	Средња вредност ± СД		Значајност
	Преживели	Умрли	
Систолни притисак (mmHg)	139,27 ± 31,86	125,80 ± 45,59	t = 1,657 p = 0,101
Дијастолни притисак (mmHg)	86,67 ± 17,70	78,70 ± 27,14	t = 1,702 p = 0,092
Средњи притисак (mmHg)	104,03 ± 22,16	94,40 ± 32,91	t = 1,670 p = 0,098
Пулс (откуцаја/мин.)	85,11 ± 14,41	96,16 ± 22,81	t = 2,847 p = 0,005

Уочен је пад крвног притиска у групи са леталним исходом, али је статистички значајна разлика добијена регистрацијом пулса који је ст. значајно виши у болесника са смртним исходом.

У табели 41 приказана је релативна учесталост поремећаја ЕКГ ритма у односу на исход тровања.

Табела 41. Дистрибуција поремећаја ЕКГ ритма у односу на исход тровања

Параметар	Преживели (N = 62)*	Умрли (N = 31)*	Поређење
ЕКГ(нормалан, тахикардија, брадикардеија,аритмија, исхемија, смет. спровођења, комбиновани поремећаји)	33/13/0/2/7/3/4 (53/21/0/3/11/5/7)	16/9/1/1/2/0/1 (53/30/3/3/7/0/3)	$\chi^2 = 5,01$ p = 0,542

* у доњем реду % болесника са испољеним поремећајем функције.

Поремећаји ЕКГ ритма су хомогено распоређени у обе испитиване групе.

У табели 42 анализиран је значај утицаја појединачних поремећаја ЕКГ ритма на исход тровања.

Табела 42. Утицај поремећаја ЕКГ ритма (изражен путем OR-а) на исход тровања корозивима

Поремећаји функције	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Тахикардија	1,43	0,51	4,03	p = 0,501
Брадикардија*				
Аритмија	1,03	0,09	12,23	p = 0,981
Исхемија	0,59	0,12	3,16	p = 0,538
Сметње спровођења*				
Комбиновани поремећаји ритма	0,52	0,05	4,99	p = 0,568

*мала фреквенција, није могуће израчунати параметре

Предиктивни значај испитиваних поремећаја ЕКГ ритма није доказан а у неким случајевима резултати су контрадикторни.

У табели 43 приказана је учесталост појаве повишене температуре у болесника отрованих корозивима у односу на исход тровања.

Табела 43. Учесталост појаве повишене температуре у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (N = 62)	Умрли (N = 31)	Поређење
Температура (не/да)	55/7 (89%/11%)	30/1 (97/3%)	$\chi^2 = 0,838$ p = 0,360

Подаци приказани у табели 43 указују да нема статистички значајно веће учесталости појаве повишене температуре у болесника са леталним исходом. Парадоксално, скок температуре се чешће јавља код преживелих болесника.

У табели 44 анализиран је значај присуства повишене температуре на исход тровања.

Табела 44. Утицај повишене температуре (изражен путем OR-а) на исход тровања корозивима

Поремећаји функције	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Телесна температура	0,26	0,03	2,23	p = 0,220

Није регистрована статистички значајна повезаност повишене температуре и смртног исхода, слично резултатима у табели 13 добијен је неочекивани смер повезаности.

У табели 45 приказана је учесталост радиолошких промена плућа у болесника отрованих корозивима у односу на исход тровања.

Табела 45. Учесталост појаве радиолошких промена плућа у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (N = 62)	Умрли (N = 31)	Поређење
РТГ промене (не/да)	49/10 ¹ (83%/17%)	19/12 (61/39%)	$\chi^2 = 4,099$ p = 0,043

¹ N = 59 (недостају подаци)

Подаци приказани у табели 45 указују на повећану учесталост потврдних радиолошких налаза у болесника са леталним исходом. У односу на групу болесника која је преживела, утврђена је статистички значајна разлика на нивоу p < 0,05.

У табели 46 анализиран је значај присуства радиолошких налаза на плућима на исход тровања.

Табела 46. Утицај радиолошких промена на плућима (изражен путем OR-а) на исход тровања корозивима

Поремећаји функције	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
РТГ промене	3,10	1,15	8,35	p = 0,026

Позитивни радиолошки налази на плућима су значајан предиктор за леталан исход (3,1 пута већа вероватноћа за леталан исход у односу на болеснике са нормалним радиолошким налазом).

У табели 47 приказана је учесталост позитивних урино и хемокултура у болесника отрованих корозивима у односу на исход тровања.

Табела 47. Учесталост појаве позитивних урино и хемокултура у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (Н = 62)	Умрли (Н = 31)	Поређење
Поз. уринокултура (не/да)	55/7 (89%/11%)	27/4 (87%/13%)	$\chi^2 = 0,00$ p = 1,00
Поз. хемокултура (не/да)	60/2 (97%/3%)	28/3 (90%/10%)	$\chi^2 = 0,661$ p = 0,416

У болесника са леталним исходом регистрован је нешто већи, незначајан % позитивних урино- и хемокултура.

У табели 48 анализиран је значај позитивних урино и хемокултура на исход тровања.

Табела 48. Утицај позитивних урино и хемокултура (изражен путем OR-а) на исход тровања корозивима

Налаз	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Позитивна уринокултура	1,16	0,31	4,32	p = 0,821
Позитивна хемокултура	3,21	0,50	20,33	p = 0,215

Налаз позитивних урино- и хемокултура нема сигнификантан предиктивни значај.

У табели 49 приказана је учесталост примене антибиотика у болесника отрованих корозивима у односу на исход тровања.

Табела 49. Учесталост примене антибиотика у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (Н = 62)	Умрли (Н = 31)	Поређење
Антибиотици (не/да)	36/26 (58%/42%)	18/13 (58%/42%)	$\chi^2 = 0,00$ $p = 1,00$

Подаци приказани у табели 49 указују да су у обе групе болесника у око 40% случајева примењени антибиотици. Између две групе није утврђена статистички значајна разлика.

У табели 50 анализирана је повезаност примене антибиотика и клиничког исхода тровања.

Табела 50. Утицај примене антибиотика (изражен путем OR-а) на исход тровања

Параметар	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Примена антибиотика	1,00	0,42	2,40	$p = 1,00$

Учесталост примене антибиотика не указује на могући клинички исход болесника трованих корозивима.

У табели 51 приказана је учесталост (потреба) примене механичке вентилације у болесника отрованих корозивима у односу на исход тровања.

Табела 51. Учесталост примене механичке вентилације у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (Н = 62)	Умрли (Н = 31)	Поређење
Мех. вентилација (не/да)	61/1 (98%/2%)	12/19 (39%/61%)	$\chi^2 = 40,138$ $p < 0,001$

Подаци приказани у табели 51 указују да је скоро у свих болесника који су завршили летално примењена механичка вентилација (нажалост безуспешно). Код преживелих болесника овај тип терапије примењен је само у једном случају.

У табели 52 анализирана је повезаност примене механичке вентилације и клиничког исхода тровања.

Табела 52. Предиктивни значај примене механичке вентилације (изражен путем OR-а) на исход тровања

Параметар	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Примена мех. вентилације	96,58	11,78	791,86	p< 0,001

Из података приказаних у табели 52 (али и оних из табеле 50) јасно се закључује да је примена механичке вентилације високо значајно повезана са појавом леталног исхода.

У табели 53 дате су просечне вредности параметара бубрежне функције и функције јетре у односу на клинички исход тровања.

Табела 53. Вредности биохемијских параметара регистрованих непосредно по пријему на клинику у односу на клинички исход

Параметри	Средња вредност ± СД		Значајност
	Преживели	Умрли	
АСТ (U/L)	54,03 ± 83,85	544,96 ± 1309,40	z = 3,682 p< 0,001
АЛТ (U/L)	97,09 ± 337,80	320,68 ± 697,91	z = 3,033 p = 0,002
Уреја (mmol/L)	13,20 ± 28,01	19,54 ± 58,74	z = 2,565 p = 0,01
Креатинин (μmol/L)	91,59 ± 79,43	161,70 ± 220,65	z = 3,617 p< 0,001

Сви праћени параметри имају статистички значајно веће вредности у групи болесника са леталним исходом.

У табели 54 приказана је учесталост (потреба) примене кардиопулмоналне реанимације у болесника отрованих корозивима у односу на исход тровања.

Табела 54. Учесталост примене кардиопулмоналне реанимације у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (N = 62)	Умрли (N = 31)	Поређење
Реанимација (не/да)	61/1 (98%/2%)	10/21 (32%/68%)	$\chi^2 = 46,448$ $p < 0,001$

Подаци приказани у табели 54 указују да су тешка клиничка стања била у високом проценту праћена кардиопулмоналном реанимацијом.

У табели 55 анализирана је повезаност примене кардиопулмоналне реанимације и клиничког исхода тровања.

Табела 55. Утицај примене кардиопулмоналне реанимације (изражен путем OR-а) на исход тровања

Параметар	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Реанимација	128,1	15,45	1061,46	$p < 0,001$

Из података приказаних у табели 55 (али и оних из табеле 54) може се закључити да је кардиопулмонална реанимација била примењивана код тешких тровања која су најчешће завршавана леталним исходом. Стога, постоји статистички веома висока повезаност (па наравно и висок ризик фактор) да ће се у случајевима где је рађена реанимација догодити и леталан исход.

5.3. ПЕСТИЦИДИ

У периоду који је посматран укупно је лечено 6220 пацијената од којих је код 246 пацијената утврђено тровање пестицидима (4%). Међу њима било је 130 особа мушког пола и 116 женског, просечне животне доби од 49 година. У односу на исход тровања (преживели/умрли), није показана статистички значајна разлика између полова. (Табела 56)

У табели 56 приказана је полна дистрибуција болесника у односу на исход тровања (подаци Клинике за ургентну и клиничку токсикологију ВМА, 2002-2006. г.).

Табела 56. Дистрибуција болесника према полу и терапијском исходу

Групе	Н (%)		Укупно
	Мушкарци	Жене	
Преживели	116 (53)	104 (47)	220
Умрли	14 (54)	12 (46)	26
Укупно	130	116	246
Поређење	$\chi^2 = 0,01; p=0,921$		

Према добијеним подацима приближно исти број болесника мушког и женског пола било је отровано пестицидима у опсервационом периоду. Овакав однос дистрибуција полова задржан је и када је у питању терапијски исход тровања. Статистичка анализа није утврдила значајан утицај полне припадности на исход тровања.

У табели 57 дат је приказ просечних година старости болесника у односу на исход тровања (подаци Клинике за ургентну и клиничку токсикологију ВМА, 2002-2006. г.).

Табела 57. Животна доб болесника према исходу тровања

Групе	Године старости		Поређење
	Н	Средња вредност \pm СД	
Преживели	220	42,31 \pm 16,98	$t = 3,62;$
Умрли	26	55,50 \pm 21,79	$p < 0,001$

Просечна животна доб, у групи болесника код којих је регистрован летални исход, била је високо статистички значајно већа у односу на групу болесника са повољним терапијским исходом.

У овом истраживању, у складу са учесталошћу јављања акутних тровања пестицидима, разматрани су инхибитори холинестеразе (ИХ), хербициди (Х), родентициди (Р). Пестициди који се ређе појављују као узрочници интоксикација сврстани су у остале (О).

У табели 58 приказане су основне демографске карактеристике болесника укључених у ову студију, а отрованих пестицидима у односу на исход тровања.

Табела 58. Демографске карактеристике болесника отрованих пестицидима

Параметри	Преживели (Н = 62)	Умрли (Н = 31)	Поређење
Пол (Ж/М)	31/31 (50%/50%)	14/17 (45%/55%)	$\chi^2 = 0,05$ p = 0,83
Године старости (X ± СД)	57,50 ± 14,20	57,80 ± 13,80	t = 0,083 p = 0,93

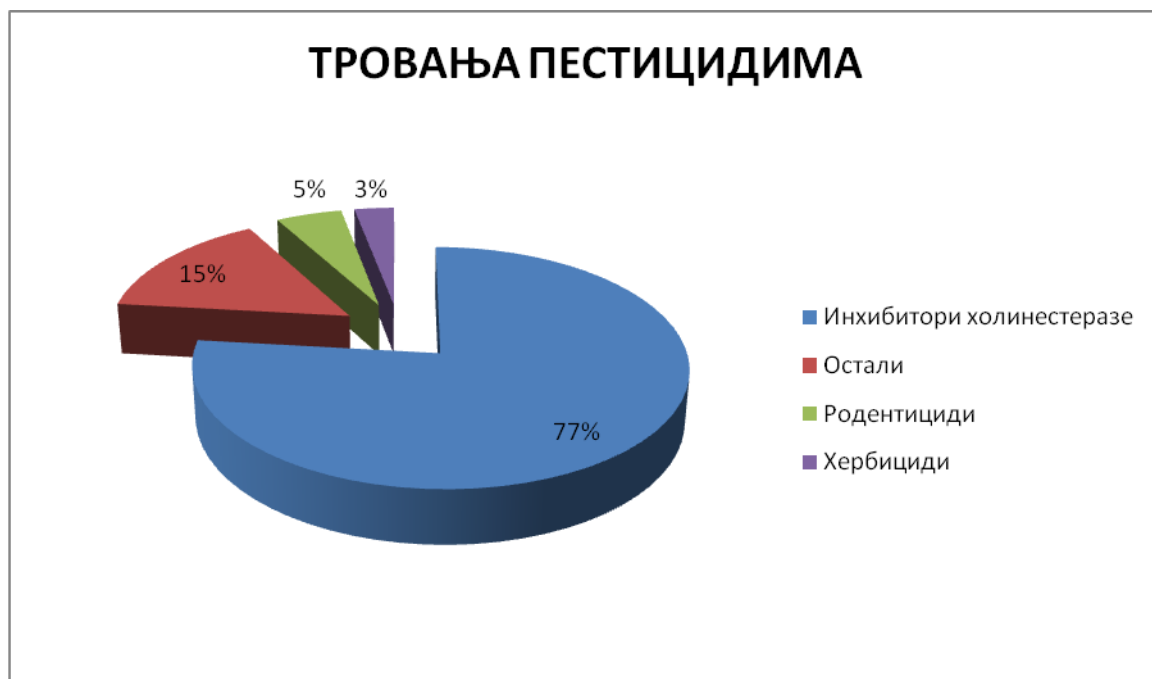
У односу на пол и године старости, обе категорије болесника биле су сличних карактеристика (нису добијене статистички значајне разлике између група), усклађене и хомогене.

У табели 59 приказана је фреквенција појединачних тровања пестицидима у односу на исход тровања.

Табела 59. Заступљеност типова тровања у односу на клинички исход

Тип тровања	Преживели (Н=62)	Умрли (Н = 31)	Поређење
Инхибитори холинестеразе-ИХ (не/да)	15/47 (24%/76%)	7/24 (23%/77%)	$\chi^2 = 0,007$ p = 0,93
Остали-О (не/да)	51/11 (82%/18%)	28/3 (90%/10%)	$\chi^2 = 0,51$ p = 0,473
Хербициди-Х (не/да)	61/1 (98%/2%)	29/2 (93%/7%)	$\chi^2 = 0,38$ p = 0,53
Родентициди-Р (не/да)	59/3 (95%/5%)	29/2 (93%/7%)	$\chi^2 = 0,026$ p = 0,87

Из података приказаних у табели 59 може се закључити да су доминирала тровања пестицидима из групе инхибитора холинестеразе. Статистичка анализа није указала да било која врста пестицида значајно утиче на исход акутног тровања (Слика5)



Слика 5. Заступљеност појединих врста пестицида у акутним тровањима

Додатна потврда налаза приказаних у табели 59 добијена је применом логистичке регресионе анализе.

У табели 60 приказани су резултати утицаја предикторских (ризик фактора) на клинички исход болесника отрованих пестицидима

Табела 60. Утицај ризик фактора (изражен путем OR-а) на исход тровања пестицидима

Ризик фактори	OR*	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Инхибитори холинестеразе-ИХ	0,77	0,12	4,90	p = 0,776
Остали-О	0,41	0,04	3,68	p = 0,425
Хербициди-Х	0,47	0,15	59,89	p = 0,472
Родентициди-Р	-	-	-	-

* вредности < 1 указују на смањени, а вредности > 1 на повећани ризик од развоја леталног исхода.

У односу на родентициде, тровања другим представницима пестицида, подразумевајући њихов утицај на исход тровања (смртни), имају повољнију прогнозу. Тако нпр. болесници тровани пестицидима из групе Остали имају 2,44 пута мањи ризик за развој леталног исхода у односу на болеснике троване родентицидима а скоро идентични резултати се добијају и у болесника трованих хербицидима.

У табели 61 приказана је релативна учесталост поремећаја стања свести у односу на исход тровања.

Табела 61. Дистрибуција поремећаја стања свести у односу на исход

Параметар	Преживели (Н = 62)	Умрли (Н = 31)	Поређење
Свест (очувана, сомноленција, сопор, кома)	39/7/3/13 (63%/11%/5%/21%)	5/0/2/24 (16%/0%/7%/77%)	$\chi^2 = 29,71$ p < 0,001

Подаци приказани у табели 61 указују на далеко већу заступљеност тешких поремећаја свести у болесника са леталним исходом (високо статистички значајна разлика у односу на групу са повољним клиничким исходом).

У табели 62 анализиран је значај утицаја појединих стадијума поремећаја свести на исход тровања.

Табела 62. Утицај стадијума свести (изражен путем OR-а) на исход тровања пестицидима

Стадијуми свести	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Сомноленција	-	-	-	p = 0,99
Сопор	5,20	0,69	39,08	p = 0,109
Кома	14,40	4,56	45,47	p < 0,001

Присуство коме статистички је високо значајан предиктор за леталан исход (14 пута расте вероватноћа за леталан исход у односу на болеснике са очуваном свести).

Табела 63. Дистрибуција поремећаја респираторне функције у односу на исход

Параметар	Преживели (N = 58)*	Умрли (N = 29)*	Поређење
Респирације (еупноичан, брадипноичан, тахипноичан, диспноичан, интубација)	39/5/2/6/6 (67%/9%,4%/10%/10%)	10/5/4/2/8 (35%/17%/14%/7%/27%)	$\chi^2 = 11,75$ p = 0,019

* у доњем реду % болесника са испољеним поремећајем функције.

У табели 64 анализиран је значај утицаја појединих поремећаја респираторне функције на исход тровања.

Табела 64. Утицај поремећаја респираторне функције (изражен путем OR-а) на исход тровања пестицидима

Поремећаји функције	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Брадипнеја	3,90	0,94	16,15	p = 0,060
Тахипнеја	7,80	1,25	48,82	p = 0,028
Диспнеја	1,30	0,23	7,44	p = 0,768
Интубација	5,20	1,47	18,45	p = 0,011

Присуство неких поремећаја респираторне функције или модалитета лечења (тахипнеја, интубација), статистички је значајан предиктор за леталан исход (7,8 односно 5,2 пута расте вероватноћа за леталан исход) у односу на болеснике са очуваном респирацијом.

У табели 65 дате су просечне вредности битних кардиоваскуларних параметара у односу на клинички исход тровања.

Табела 65. Вредности кардиоваскуларних параметара регистрованих непосредно по пријему на клинику у односу на клинички исход

Параметри	Средња вредност ± СД		Значајност
	Преживели	Умрли	
Систолни притисак (mmHg)	135,16 ± 29,09	123,95 ± 39,47	t = 1,444 p = 0,152
Дијастолни притисак (mmHg)	83,49 ± 17,44	72,16 ± 19,78	t = 2,600 p = 0,011
Средњи притисак (mmHg)	100,22 ± 18,32	90,67 ± 24,99	t = 1,951 p = 0,054
Пулс (откуцаја/мин.)	87,95 ± 21,55	98,70 ± 30,56	t = 1,965 p = 0,052

У табели 66 приказана је релативна учесталост поремећаја ЕКГ-а у односу на исход тровања.

Табела 66. Дистрибуција поремећаја ЕКГ ритма у односу на исход тровања

Параметар	Преживели (Н = 62)*	Умрли (Н = 31)*	Поређење
ЕКГ (нормалан, тахикардија, брадикардеија, аритмија, исхемија, смет. спровођења, комбиновани поремећаји)	31/12/1/2/6/4/6 (50/19/2/3/10/7/6)	11/9/0/1/3/1/6 (36/29/0/3/10/3/19)	$\chi^2 = 4,22$ $p = 0,647$

* у доњем реду % болесника са испољеним поремећајем функције.

У болесника који су преживели, у око 50% случајева нису регистровани поремећаји ритма, у групи болесника са леталним исходом у 50% случајева су нађени поремећаји ритма по типу тахикардије и комбинованих поремећаја ритма.

У табели 67 анализиран је значај утицаја појединачних поремећаја ЕКГ-а на исход тровања.

Табела 67. Утицај поремећаја ЕКГ-а (изражен путем OR-а) на исход тровања пестицидима

Поремећаји функције	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Тахикардија	2,11	0,70	6,38	$p = 0,184$
Брадикардија*				
Аритмија	1,40	0,12	17,12	$p = 0,788$
Исхемија	1,40	0,30	6,62	$p = 0,664$
Сметње спровођења	0,70	0,07	7,00	$p = 0,765$
Комбиновани поремећаји ритма	2,82	0,75	10,56	$p = 0,125$

* мали број случајева онемогућава израчунавање

Различити поремећаји ЕКГ-а не представљају значајан предиктор исхода тровања.

У табели 68 приказана је учесталост појаве повишене температуре у болесника отрованих пестицидима у односу на исход тровања.

Табела 68. Учесталост појаве повишене температуре у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (N = 62)	Умрли (N = 31)	Поређење
Температура (не/да)	61/1 (98%/2%)	27/4 (87/13%)	$\chi^2 = 3,197$ $p = 0,074$

Подаци приказани у табели 68 указују да нема статистички значајно веће учесталости појаве повишене температуре у болесника са леталним исходом.

У табели 69 анализиран је значај присуства повишене температуре на исход тровања.

Табела 69. Утицај повишене температуре (изражен путем OR-а) на исход тровања пестицидима

Поремећаји функције	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Телесна температура	9,04	0,96	84,69	$p = 0,054$

Присуство повишене температуре, упркос 9 пута веће вероватноће за леталан исход у односу на болеснике са нормалном телесном температуром, није достигло ниво статистичке значајности.

У табели 70 приказана је учесталост радиолошких промена плућа у болесника отрованих пестицидима у односу на исход тровања.

Табела 70. Учесталост појаве радиолошких промена плућа у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (N = 59)	Умрли (N = 31)	Поређење
РТГ промене (не/да)	41/18 (70%/30%)	12/19 (39/61%)	$\chi^2 = 6,73$ $p = 0,009$

Подаци приказани у табели 70 указују на повећану учесталост потврдних радиолошких налаза у болесника са леталним исходом. У односу на групу болесника која је преживела, утврђена је умерена статистички значајна разлика.

У табели 71 анализиран је предиктивни значај присуства радиолошких налаза на плућима на исход тровања.

Табела 71. Утицај радиолошких промена на плућима (изражен путем OR-а) на исход тровања пестицидима

Поремећаји функције	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
РТГ промене	3,61	1,45	8,97	p = 0,006

Позитивни радиолошки налази на плућима су значајан предиктор за леталан исход (3,61 пута већа вероватноћа за леталан исход у односу на болеснике са нормалним радиолошким налазом).

У табели 72 приказана је учесталост позитивних урино и хемокултура у болесника отрованих пестицидима у односу на исход тровања.

Табела 72. Учесталост појаве позитивних урино и хемокултура у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (N = 62)	Умрли (N = 31)	Поређење
Поз. уринокултура (не/да)	52/10 (84%/16%)	29/2 (94%/6%)	$\chi^2 = 0,97$ p = 0,33
Поз. хемокултура (не/да)	61/1 (98%/2%)	28/3 (90%/10%)	$\chi^2 = 1,60$ p = 0,20

Подаци приказани у табели 72 указују на нешто повећану учесталост позитивних хемокултура и парадоксално, мању учесталост позитивних уринокултура у болесника са леталним исходом у односу на групу болесника која је преживела. Није утврђена статистички значајна разлика фреквенција праћених параметара.

У табели 73 анализиран је значај позитивних урино и хемокултура на исход тровања.

Табела 73. Утицај позитивних урино и хемокултура (изражен путем OR-а) на исход тровања пестицидима

Налаз	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Позитивна уринокултура	0,36	0,074	1,749	p = 0,205
Позитивна хемокултура	8,44	0,74	96,04	p = 0,086

Позитивна хемокултура (упркос чињенице да није постигнут ниво статистички значајне разлике) може указати на неповољан исход тровања за разлику од уринокултуре.

У табели 74 приказана је учесталост примене антибиотика у болесника отрованих пестицидима у односу на исход тровања.

Табела 74. Учесталост примене антибиотика у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (N = 62)	Умрли (N = 31)	Поређење
Антибиотици (не/да)	38/24 (61%/39%)	18/13 (58%/42%)	$\chi^2 = 0,006$ p = 0,940

Подаци приказани у табели 74 указују да су у обе испитиване групе антибиотици примењивани у око 40% болесника. Између две групе није утврђена статистички значајна разлика.

У табели 75 анализирана је повезаност примене антибиотика и клиничког исхода тровања.

Табела 75. Утицај примене антибиотика (изражен путем OR-а) на исход тровања

Параметар	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Примена антибиотика	1,14	0,47	2,75	p = 0,765

Учесталост примене антибиотика нема предиктивни значај у односу на клинички исход тровања.

У табели 76 приказана је учесталост (потреба) примене механичке вентилације у болесника отрованих пестицидима у односу на исход тровања.

Табела 76. Учесталост примене механичке вентилације у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (Н = 62)	Умрли (Н = 31)	Поређење
Мех. вентилација (не/да)	43/19 (69%/31%)	1/30 (3%/97%)	$\chi^2 = 33,651$ $p < 0,001$

Подаци приказани у табели 76 указују да је скоро у свих болесника који су завршили летално примењена механичка вентилација (нажалост безуспешно).

У табели 77 анализирана је повезаност примене механичке вентилације и клиничког исхода тровања.

Табела 77. Предиктивни значај примене механичке вентилације (изражен путем ORa) на исход тровања

Параметар	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Примена мех. вентилације	67,89	8,61	534,95	$p < 0,001$

Из података приказаних у табели 77 (али и оних из табеле 76) јасно се закључује да је примена механичке вентилације статистички високо значајно повезана са појавом леталног исхода.

У табели 78 дате су просечне вредности параметара бубрежне функције и функције јетре у односу на клинички исход тровања.

Табела 78. Вредности биохемијских параметара регистрованих непосредно по пријему на клинику у односу на клинички исход

Параметри	Средња вредност \pm СД		Значајност
	Преживели	Умрли	
АСТ (U/L)	35,79 \pm 22,71	85,16 \pm 171,47	$z = 1,639$ $p = 0,101$
АЛТ (U/L)	35,35 \pm 22,52	56,58 \pm 76,23	$z = 0,538$ $p = 0,590$
Уреа (mmol/L)	5,33 \pm 2,60	8,00 \pm 7,97	$z = 2,165$ $p = 0,03$
Креатинин (μ mol/L)	78,05 \pm 34,17	130,00 \pm 114,54	$z = 4,413$ $p < 0,001$

Регистроване су повишене вредности приказаних параметара у групи болесника са леталним исходом, али је статистички значајна разлика уочена у случају уреје и креатинина.

У табели 79 приказана је учесталост примене лаваже и активног угља у болесника отрованих пестицидима у односу на исход тровања.

Табела 79. Учесталост примене лаваже и активног угља у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (Н = 62)	Умрли (Н = 31)	Поређење
Лаважа (не/да)	10/52 (16%/84%)	8/23 (26%/74%)	$\chi^2 = 0,695$ p = 0,404
Активни угаљ (не/да)	20/38 ¹ (35%/65%)	15/16 (48%/52%)	$\chi^2 = 1,106$ p = 0,293

¹ Н = 58 (недостају подаци)

У табели 80 анализиран је значај предузетих детоксикационих поступака на исход тровања.

Табела 80. Утицај детоксикационих процедура (изражен путем OR-а) на исход тровања

Примењена процедура	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Лаважа	0,55	0,19	1,58	p= 0,269
Активни угаљ	0,56	0,23	1,37	p = 0,203

На основу вредности OR (мањи од 1 код оба параметра) може се закључити да обе детоксикационе процедуре смањују ризик од леталног исхода. Вероватно је прошло исувише много времена од момента ингестије до доласка у ВМА па ове, иначе важне процедуре губе на ефикасности.

У табели 81 приказана је учесталост (потреба) примене антидота у болесника отрованих пестицидима у односу на исход тровања.

Табела 81. Учесталост примене антидотске терапије у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (Н = 62)	Умрли (Н = 31)	Поређење
Примена антидота (не/да)	21/41 (34%/66%)	5/25 ¹ (17%/83%)	$\chi^2 = 2,164$ p = 0,141

¹ N = 30 (недостаје податак)

Подаци приказани у табели 81 указују на добро познату клиничку праксу да се код тежих тровања поред симптоматске терапије примењује, тамо где је могућа, и каузална терапија.

У табели 82 анализирана је повезаност примене антидотске терапије и клиничког исхода тровања.

Табела 82. Утицај примене антидотске терапије (изражен путем OR-а) на исход тровања

Параметар	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Антидотска терапија	2,56	0,85	7,65	p = 0,092

Из података приказаних у табели 82 (али и оних из табеле 81) јасно се закључује да је антидотска терапија била примењивана само код тешких тровања инхибиторима холинестеразе која су најчешће завршавана леталним исходом. Стога и не чуди да је вероватноћа развоја леталног исхода преко 2, пута већа у болесника који су добили антидотску терапију.

У табели 83 приказана је учесталост (потреба) примене кардиопулмоналне реанимације у болесника отрованих пестицидима у односу на исход тровања.

Табела 83. Учесталост примене кардиопулмоналне реанимације у односу на клинички исход

Параметар	Преживели (N = 62)	Умрли (N = 31)	Поређење
Реанимација (не/да)	59/3 (95%/5%)	1/30 (3%/97%)	$\chi^2 = 72,339$ p < 0,001

Подаци приказани у табели 83 указују да су тешка клиничка стања била у високом проценту праћена кардиопулмоналном реанимацијом.

У табели 84 анализирана је повезаност примене кардиопулмоналне реанимације и клиничког исхода тровања.

Табела 84. Утицај примене кардиопулмоналне реанимације (изражен путем OR-а) на исход тровања пестицидима

Параметар	OR	95% гр. поверења		Значајност
		Доња	Горња	
Реанимација	590	58,83	5916,93	p < 0,001

Из података приказаних у табели 84 (али и оних из табеле 83) може се закључити да је кардиопулмонална реанимација била примењивана код тешких тровања која су најчешће завршавана леталним исходом. Стога, постоји статистички веома висока повезаност (па наравно и висок ризик фактор) да ће се у случајевима где је рађена реанимација догодити и леталан исход.

5.4 УПОРЕДНИ ПРИКАЗ ЗНАЧАЈНИХ ФАКТОРА РИЗИКА ЗА СМРТНИ ИСХОД ТРОВАЊА ПСИХОТРОПНИМ ЛЕКОВИМА, КОРОЗИВИМА И ПЕСТИЦИДИМА

Табела 85. Фактори ризика за смртни исход код тровања психотропним лековима

ВАРИЈАБЛЕ		ЗНАЧАЈНОСТ	OR
Свест (кома)		$\chi^2 = 19,89$ $p < 0,001$	22
Респирација	тахипноа	$\chi^2 = 29,95$ $p < 0,001$	41,53
	брадипнеја		12,46
	диспноа		6,92
ЕКГ	тахикардија	$\chi^2 = 22,51$ $p < 0,001$	11,65
	комбиновани поремећаји		10,88
	брадикардија		2,26
	аритмија		6,80
	исхемија		3,40
Температура		$\chi^2 = 5,056$ $p = 0,025$	5,73
РТГ		$\chi^2 = 13,83$ $p < 0,001$	6,42
Позитивна хемокултура		–	9
Примена антибиотика		–	3.38
Механичка вентилација		$\chi^2 = 79,99$ $p < 0,001$	1830
Реанимација		$\chi^2 = 75,78$ $p < 0,001$	884,5

Запажене су статистички значајно више вредности за АСТ ($z = 4,93$ $p < 0,001$), АЛТ ($z = 2,57$ $p = 0,009$), Уреу ($z = 4,07$ $p < 0,001$) и Креатинин ($z = 4,39$ $p < 0,001$) у групи пацијената који су летално завршили. У истој групи са умереном статистичком значајношћу уочен је нижи крвни притисак и виши пулс између две групе.

Табела 86. Значајни фактори ризика за смртни исход тровања корозивима

ВАРИЈАБЛЕ	ЗНАЧАЈНОСТ	OR	
респирација	$\chi^2 = 4,099$ $p < 0,05$	брадипноа	2,94
		тахипноа	4,41
		диспноа	3,43
РТГ	$\chi^2 = 4,099$ $p < 0,05$	3,1	
Механичка вентилација	$\chi^2 = 40,138$ $p < 0,001$	96,6	
Реанимација	$\chi^2 = 46,448$ $p < 0,001$	128	

Код ових узрочника тровања постоје статистички значајно веће вредности у групи умрлих за: АСТ ($z = 3,682$ $p < 0,001$), АЛТ ($z = 3,033$ $p = 0,002$), Уреу ($z = 2,565$ $p = 0,01$) и Креатинин ($z = 3,617$ $p < 0,001$). Такође су регистроване статистички значајно више вредности за пулс док пад крвног притиска у групи са смртним исходом није био статистички значајан. Тровање оцењено као тешко на пријему 41 пут више узрокује летални исход.

Примена дијализе 8 пута повећава ризик за смртни исход. Такође је уочено да су пацијенти подвргнути дијализи 8 пута чешће летално завршавали.

Табела 87. Значајни фактори ризика за смртни исход тровања пестицидима

ВАРИЈАБЛЕ	ЗНАЧАЈНОСТ	OR
Свест (кома)	$\chi^2 = 29,71$ $p < 0,001$	14
Респирација	брадипноа тахипноа диспноа интубација	3,9
		7,8
		1,3
		5,2
РТГ	$\chi^2 = 6,73$ $p = 0,009$	3,61
Механичка вентилација	$\chi^2 = 33,651$ $p < 0,001$	67,89
Реанимација	$\chi^2 = 72,339$ $p < 0,001$	590
Антидот		2

И међу овим пацијентима, групу умрлих одликује статистички значајно веће вредности урее ($z = 2,165$ $p=0,003$) и креатинина ($z = 2,413$ $p < 0,001$). Иако није показана статистичка значајност повишене телесне температуре у групи са леталним исходом, нити постоји статистички значајно већи ризик за смртност, ипак треба рећи да су преминули пацијенти 9 пута чешће имали температуру.

Табела 88. Значајни заједнички фактори ризика за смртни исход код свих узрочника тровања

ВАРИЈАБЛЕ	Психотропни лекови	Корозиви	Пестициди	
	OR			
Респирација	тахипноа	41,53	4,41	7,8
	диспноа	6,92	3,43	1,3
	брадипноа	12,46	2,94	3,9
	интубација	-	-	5,2
РТГ	6,42	3,1	3,61	
Механичка вентилација	1830	96,6	67,89	
Реанимација	884,5	128	590	

Код свих узрочника у групи са смртним исходом запажене су статистички значајно повишене вредности урее и креатинина.

5.5. ЕФЕКТИ АНТИДОТСКЕ ПРИМЕНЕ ИНТРАВЕНСКЕ ЕМУЛЗИЈЕ МАСТИ

Ради испитивања ефеката интравенске примене емулзија масти у лечењу тровања супстанцама липосолубилних карактеристика, од јануара 2012 до маја 2013. године, од укупно 977 лечених пацијената, емулзија масти (Intralipid®20%) је примењена код њих 14, на основу одобрења Етичког комитета ВМА и писменог пристанка пацијента или члана породице. Код ових пацијената конвенционални терапијски протоколи нису дали резултате, те се приступило апликацији емулзија масти (Intralipid®20%) према терапијском протоколу који предвиђа The Association of Anesthetists of Great Britain & Ireland. Према овом протоколу од појединачног паковања Intralipid®20%- тног, 100 мл масне емулзије се даје у болусу и затим 400мл у облику интравенске инфузије у току пола сата. Уколико се уоче повољни ефекти, и ако постоји потреба, може се применити додатна доза од 500 мл Intralipid®20% у споријој инфузији (током 1 сата).

Претходно је код ових пацијената искључено евентуално постојање контраиндикација за примену Intralipid®20%, које укључују хеморагијску дијатезу, дисфункционални дијабет, свежи инфаркт миокарда, мождани удар, емболију, апоплексију, алергију на јаја, кикирики, соју.

За процену ефикасности примењене терапије контролисани су клинички параметри који се стандардно прате код већине акутних тровања: хемодинамске варијабле (крвни притисак и срчани рад), електрокардиографски, биохемијски и показатељи менталног статуса пре и после примењених терапијских поступака.

Будући да се интравенске емулзије масти већ дуго користе у нутритивној терапији (смеше за тоталну парентералну исхрану), поред осталог и код пацијената отрованих узрочницима тровања корозивних својстава, потврђена је могућност њихове употребе код пацијената у критичним стањима. Нежељени ефекти су врло ретки, мањи од 1 на милион инфузија. Огледају се у повећању телесне температуре, дрхтавици, губитку апетита, мучнини са повраћањем, црвенилом, диспнејом, боловима у леђима, главобољом, изузетно ретко пријапизмом. Реверзibilног су карактера са смањењем дозе, или престанком давања инфузије. Потенцијална нежељена дејства могу бити и алергијске реакције, тромбофлебитис, хиперлипидемија, али је према расположивим подацима, њихово јављање везано за дуготрајнију употребу, те је процена да је корист већа од ризика, када се ради о терапији акутних тровања. Нема података о нежељеним реакцијама са другим лековима.

Треба рећи да није забележен ни један случај појаве нежељених дејстава у току наведеног периода праћења ефеката овог терапијског протокола у Клиници за токсикологију ВМА.

Од свих пацијената код којих је примењен овај протокол у 73 % случајева је исход лечења био повољан. Без терапијског одговора остало је 20% лечених, а летално је завршило 7% пацијената (слика 1).



Слика 6 Фармаколошки одговор пацијената на примену интралипида

У највећем броју ових случајева узрочници тровања су били лекови који се користе у терапији психијатријских и кардиоваскуларних поремећаја.

У табели 89 приказани су пацијенти отровани комбинацијом психотропних лекова. У два случаја осим узрочника који припадају овој фармаколошкој групи, токсиколошким анализама потврђено је и присуство лекова који се користе у терапији кардиоваскуларних оболења.

Табела 89. Преглед случајева у којима је примењена интравенска емулзија масти

Пол	Старост	Узрок тровања	Клиничка слика	Тежина тровања	Исход тровања
0	58	АП, А, С, блокатор Са-канала	Хипотензија, брадикардија, поремећај свести до нивоа коме	Тешко тровање са развојем bronхопнеумоније	Повољан
1	61	АП А С	Поремећај свести до нивоа коме, хипотензија	Тешко тровање са развојем плеуропнеумоније	Повољан
1	50	АП А С	Кома, хипотензија, тахикардија, поремећај спровођења, респираторна инсуфицијенција	Тешко тровање са развојем аспирационе bronхопнеумоније.	Повољан
0	30	А С	Кома, хипотензија, тахикарди ја, предње леви хемиблок, респираторна инсуфицијенција, епилептички напади	Тешко тровање са развојем изразите брадикардије и терминалне асистолије	Леталан
0	38	С	Поремећај свести до нивоа плиће коме, тахикардија	Тешко тровање са развојем АРДС, сепсе, паралитичког илеуса и кризом свести	Повољан
0	37	С β- блокатор, етанол	Кома, хипотензија, брадикардија	Тешко тровање	Повољан

Пол женски/мушки (0/1)

Пацијенткиња стара 58 година, у бесвесном стању, поред које су пронађене празне кутије лекова са психотропним дејством на пријему показује минималне реакције на грубе дражи, еупноична, афебрилна. Ритмичне срчане акције без шума ТА 65/40mmHg, фреквенце 51/мин. Нема поремећаја на РТГ-у.

Токсиколошко-хемијским анализама у крви/урину једоказано присуство антидепресива, бензодиазепина, антипсихотика и блокатор Са- канала.

Интубирана је због тоалете трахеобронхијалног стабла. Као компликација код пацијенткиње се развила бронхопнеумонија која је условила примену двојне антибиотске терапије.

И поред свих предузетих мера није дошло до корекције тензије те је примењен Intralipid®20% у складу са описаним протоколом.

Промене у ЕКГ- у пре и после примене масне емулзије одликовале су се у повећању срчане фреквенце, потпуној корекцији блока десне стране који је уочен на пријему. Трећег дана од пријема опоравља се свест пацијенткињи а затим бива и екстубирана

Пацијент стар 61 годину, због акутне интоксикације низом лекова који припадају антипсихотицима, антидепресивима, бензодиазепинима, антиепилептицима, на пријему је у коми, без реакције на дражи, еупноичан, хемодинамски компензован, ритмичне срчане акције ТА 80/40 mmHg, фреквенце 90/мин.

Токсиколошко-хемијским анализама потврђено је присуство наведених узрочника тровања и њихових метаболита.

Од пријема примењивана је парентерална терапија инфузионим растворима, допамин (200 мг и.в). Како је тензија остајала ниска трећег дана примењен је Intralipid®20% након чега се значајно коригује поремећај показујући нормалне вредности крвног притиска. Истог дана долази и до побољшања стања свести.

Накнадне компликације у виду развоја плеуропнеумоније условиле су примену двојне антибиотске терапије, али се пацијент стабилизаних виталних функција након петног дана лечења отпушта из болнице.

Пацијент стар 50 година, због самотровања антипсихотиком, антиепилептиком и бензодиазепинима при пријему је коматозан без реакције на грубе дражи, афебрилан, интубиран, инсуфицијентног дисања. ТА 80/40 mmHg, ЕКГ на пријему показује синусну тахикардију (109/мин) и неспецифичне сметње спровођења.

Спроведена конвенционална терапија инфузионим растворима у циљу хемодинамске стабилизације. Због уочених промена на плућима уведена је двојна антибиотска терапија. У наставку лечења, пацијент постаје изразито хипотензиван, респираторно инсуфицијентан због чега је укључена допаминска стимулација и започета механичка вентилација.

Како пацијент није опорављао свест, четвртог дана примењен Intralipid®20% по протоколу. Након интравенске примене емулзије масти долази до постепеног опоравка стања свести, срчане фреквенце, крвног притиска и повољног исхода лечења.

Пацијенткиња старости 30 година, због попијене велике количине антидепресива и антиепилептика на пријему је стања свести до нивоа коме без реакције на дражи ТА 115/80 mmHg. ЕКГ на пријему показује синусну тахикардију, и блок леве гране. Одмах након пријема примењена је парентерална терапија растворима за инфузију.

Следећег дана пацијенткиња и даље у коми, интубирана због извођења терапијских процедура, а убрзо због респираторне инсуфицијенције прикуључена на механичку вентилацију.

Због изразите хипотензије примењена је допаминска стимулација и Intralipid®20% без адекватног резултата. Истог дана јавља се серија епилептичких напада за које је примењена предвиђена терапија. Након 15 минута наступа изразита брадикардија и терминална асистолија. Предузете мере кардиопулмоналне реанимације, у току 20 минутанису дале резултат па је константован летални исход.

Пацијенткиња у животној доби од 38 година услед тровања бензодиазепинима и антиепилептицима, који су као узрочници интоксикације утврђени токсиколошко-хемијским анализама, на пријему је стања свести плиће коме. ТА 130/70mmHg, акција срца ритмична, фреквенце од 80/min.

Консолидација уочена радиографским прегледом плућа условило је примену антибиотске терапије уз адекватну терапију растворима за инфузију. Спровођење терпијских процедура захтевало је интубирање.

Одсуство позитивне реакције на примењену терапију представљало је индикацију за давање Intralipid®20% међутим без значајнијег опоравка стања свести. Развој респираторне инсуфицијенције доводи до механичког вентилирања пацијенткиње. Због повећања концентрације отрова у токсиколошким анализама спроведена је и хемоперфузија. И поред низа компликација у току лечења, након 18 дана код пацијенткиње су успостављени стабилни витални параметри.

Пацијенткиња стара 37 година, због акутне полимедикаментозне интоксикације, при пријему стање свести нивоа коме без реакције на грубе дражи. Забележена тензија 105/65 mmHg. Токсиколошке анализе показале су присуство бензодиазепина, антиепилептика и β-блокатора у биолошком материјалу.

Започета терапија инфузионим растворима глукозе и електролита уз специфичну антидотску терапију глукагона, и допаминску стимулацију није довела до адекватног повећања крвног притиска, те је примењен Intralipid®20%, што је имало повољан терапијски одговор.

Из претходно наведеног произилази да од 6 посматраних пацијената код једног није било одговора на примењени терапијски протокол. Смртни исход је забележен код једног пацијента, док је за њих 4 односно 67 %, исход лечења био позитиван (слика 2). С обзиром на то да је интравенска емулзија масти примењена код релативно малог броја болесника, није могла бити учињена адекватна статистичка анализа ефикасности.



Слика 7 Фармаколошки одговор на интралипид пацијената отрованих психотропним лековима

6. ДИСКУСИЈА

Тровања су велики здравствени проблем који проузрокује морталитет и морбидитет, посебно уколико се не третирају на адекватан начин и правовремено. Тачне размере овог проблема још увек нису у потпуности дефинисане у развијеним индустријским земљама. У земљама у развоју, подаци везани за овај проблем су још скромнији и недостају поуздана сазнања о низу параметара неопходних за процену инциденце и исхода тровања што је од есенцијалног значаја за разумевање овог проблема, и његовог рангирања међу осталим здравственим приоритетима једне нације.

При тражењу решења неког проблема неопходни ресурси су одређени, поред осталог, и његовом учесталости и озбиљности. За ово изучавање важно је идентификовати тровања која треба да буду испитивана, у неком временском периоду, нарочито када се има за циљ имплементација у неки вид едукације, превенције и лечења.

У ово истраживање укључена су тровања психофармацима, пестицидима и корозивима који су регистровани као најчешћи токсични агенси код нас. Литературни подаци показују да су и у другим светским истраживањима они најчешћи предмет изучавања [97, 98, 99, 100].

У посматраном периоду најзаступљенији узрочници су психотропни лекови (38%). Корозиви су други по заступљености (8%) а трећу позицију заузимају пестициди (4%). Резултати овог истраживања су показали да су седативи и њихове комбинације са антипсихотицима и антидепресивима били доминантни међу узрочницима тровања психотропним лековима. Тровање корозивним супстанцама било је углавном подједнако распоређено између тровања сирћетном и хлороводоничном киселином. У оквиру анализираних група тровања пестицидима инхибитори холинестеразе су били заступљени са највећим процентом.

Идентификација услова под којима је дошло до излагања, клиничке манифестације, примењени терапијски протоколи и лабораторијски резултати посматрани су како би ризик од подцењивања или прецењивања значајности појединачних фактора за исход тровања био сведен на минимум.

У највећем броју случајева, дијагноза акутног тровања се заснива на анамнестичким подацима које даје сам пацијент или пратиоци, или на неки начин присутним доказима. Понекад, сами клинички знаци довољно сугестивно указују на одређену врсту тровања.

У неким случајевима клиничка слика је атипична, подаци у вези времена протеклог од ингестије, врсте и количине унетог агенса, разлога и околности под којима је тровање извршено су непознати или непоуздани и тада може бити тешко да се утврди дијагноза тровања без специфичније лабораторијске дијагностике уз брижљиво сагледавање техничких могућности доступних биохемијских и токсиколошких лабораторија. У

сваком случају, стечена сазнања треба интерпретирати заједно са одговором пацијента на терапију и свим познатим аспектима акутних тровања.

6.1 ТРОВАЊЕ ПСИХОТРОПНИМ ЛЕКОВИМА

Разматрањем демографских карактеристика посматраних пацијената који су отровани психофармацима установљено је да подаци који произилазе из других публикованих студија, указују на већи проценат жена које приступају тровању лековима психоактивног карактера у односу на мушку популацију [101, 102]. Најчешће је тај однос 2:1 у корист жена [103], што је у складу и са у овом истраживању добијеним резултатима. У неким земљама у развоју, бележи се однос 1:1, што се може образложити тиме да економски и социјални проблеми (запошљавање, брачни статус и слично), очигледно утичу на облике понашања, па тако и на полну структуру пацијената који прибегавају само-отровању [103,104]. Другачији однос показан је у Индији, Шри Ланки, Оману и Шпанији, где су мушкараци у предности међу отрованима у односу на жене, што опет указује на другачији социо-економски миље [105-107].

Старосна структура отрованих у свету се донекле разликује од података добијених у овој студији. Наиме, у свету највећи је проценат оних у животној доби до 40 година. С обзиром на то да је уочено да млађа популација нижег образовног и социјалног статуса, најчешће приступа тровању лековима из суицидалних разлога, логична је оваква дистрибуција према животној доби. Пацијенти посматрани у овој студији припадају старосној групи пете и шесте деценију живота.

У зависности од популације, уочавају се и разлике везане за мотиве и околности под којима долази до акутних тровања лековима. Процентуална заступљеност тровања у циљу суицида се према светским извештајима креће у распону од 29% до 85% [101,108]. Из тог разлога суицидна намера начешће фигурира у истраживањима која се баве овом проблематиком и неодвојиво је повезан са разматрањима фактора који карактеришу акутна тровања свим врстама узрочника [109,110].

Посматрано по полу и старости, доступни подаци указују да иако је млађа женска популација заступљенија међу отрованима, јер је за жене по природи њиховог бића овакав приступ суициду прихватљивији од других опција, ипак су старији мушкараци ти који у већем проценту реализују своју намеру да изврше суицид, те се ризик за смртни исход у низу студија показао као већи са старошћу и мушким полом [111-113].

Када су у питању узрочници ових акутних тровања, у Западној Европи, Северној Америци, Турској, лекови представљају главни токсични агенс али је категоризација међу њима врло различита и варира од регије до регије [114-116].

У укупном скору тровања психотропним лековима као узрочници у Турској доминирају антидепресиви (17,5%), затим антипсихотици (3,8%), и на крају

антиепилептици (2,9%). [102]. Други подаци из Турске показују да трициклични антидепресиви у чак 64,2% случајева узрокују акутно тровање [117]. У Финској бензодиазепини узрокују 43%, антипсихотици 19% а антидепресиви 17% тровања лековима из ове фармаколошке групе [118]. Слична је ситуација и у Аустралији. Бензодиазепини узрокују 37%, а антидепресиви 8% тровања психотропним лековима. У Кини су тровања трицикличним антидепресивима заступљена са 17%, бензодиазепинима са 25% а антипсихотима са 11% [110].

Ретроспективна анализа карактеристика акутних тровања психотропним лековима [105] показала је да су седативи најчешћи узрочници, затим антипсихотици, а антидепресиви више од десет пута ређе представљају токсични агенс. Слични резултати произилазе и из овог истраживања према којима су доминирали седативи као појединачни узрочници (45,2%) и комбинована тровања седативима, антипсихотима и антидепресивима (22,6%), али без статистичке значајности на клинички исход.

Оваква разноликост највероватније произилази из различите доступности појединих врста лекова у различитим земљама, различитости у едукативним системима и степену развоја превентивних мера тих земаља, као и социо-економских услова живота који се сиром света препознају као окидачи суицидалних актова.

Заједничко за све земље, а у складу са резултатима који су добијени у овом истраживању, је комбиновано тровање са две, три, или више врста лекова. И са овог аспекта је уочена разноликост у подацима које бележе поједине земље. Тако, на Тајланду 6,1% акутних тровања узрокује два или више узрочника [105]. У Турској је овај број око 6 пута већи- 36,3% [117], а Нордијске земље и Кина региструју од 50 до 60% тровања мултиплог карактера. Упркос томе да није потврђена статистичка значајност, подаци који су добијени у овој студији применом логистичке регресије указују на око 1,5 пута већи ризик да тровања проузрокована истовременом ингестијом више врста лекова имају летални исход. Тровање већим бројем узрочника може се објаснити импулсивним реакцијама пацијената или жељом да се оствари јачи токсични ефекат, а самим тим и сигурнији летални исход при суицидној намери. Према истраживању Универзитетске болнице у Ослу, 62,5% тровања са више агенаса су била резултат ингестије лекова у комбинацији са бензодиазепинима. И друга истраживања говоре у прилог овом налазу (59-63%). Иако су према њиховим резултатима отровани са мултиплим токсичним агенсима имали сличну учесталост компликација као и отровани са појединачним агенсима, такве ситуације додатно компликују, како евалуацију епидемиолошких података о акутним тровањима, тако и установљавање параметара од релевантног значаја за смртни исход.

У основи клиничких карактеристика отрованих је наглашено испољавање фармаколошких ефеката лекова у мери већој него што је пожељно, као и нежељених ефеката који се не јављају приликом употребе терапијских доза. Тако се као типичан симптом тровања психофармацима јавља поремећај стања свести од седације до нивоа коме.

Коматозно стање, као један од водећих фактора који повећавају ризик за летални исход акутног тровања психофармацима такође наводе и аутори других студија у свету, што се поклапа са резултатима добијеним у току овог истраживања. У Финској се бележи инциденца коме од 36% у тровањима лековима. Међу њима је значајно више мушкараца него особа женског пола, што потврђује претходно наведено запажање да је мушка популација изгледа одлучнија када приступи намерном тровању. Са тим у вези је и податак да су мушкарци чешће коматозни у односу на жене [119-121]. Такође је примећено да су пацијенти коматозни већ на самом пријему склонији накнадним компликацијама и да одсуство медицинске потпоре у прва два сата након излагања токсичном агенсу, посебно код таквих пацијената, последично значајно утиче на повећање морталитета [122].

Насупрот овом становишту, постоји и ретроспективни приказ искуства у току једногодишњег праћења који указује на повезаност поремећаја свести са тровањем антидепресивима, посебно трицикличне структуре, али без одлучујућег ефекта на исход. Овде је заступљена теза да правовремена примена свих предвиђених терапијских протокола, чак и у случају мултиорганске дисфункције, пресудно утиче на реверзибилност насталих поремећаја резултујући повољним исходом [123]. Са овог аспекта, мултидисциплинарни приступ лечењу је неопходан и најчешће довољан за санирање негативних последица акутног тровања психофармацима. Не треба изгубити из вида да су и промене у терапијским протоколима који се односе на напуштање трицикличних депресива и увођење ССРИ, повезани са мање озбиљним компликацијама, па тако и бољим исходом тровања антидепресивима.

Очигледно је да се учесталост поремећаја свести до нивоа коме током година праћења овог аспекта акутних тровања психофармацима значајно не смањује, али се мења врста лека који га узрокује, па самим тим и терапија и клинички исход акутног тровања, из чега произилазе разлике у подацима који су доступни у различитим земљама. У Шпанији и Грчкој је око четири пута мањи број пацијената отрованих лековима у коми, било да се она региструје на пријему или се развије касније услед компликација и мултиорганских оштећења, него што је то случај у Скандинавским земљама [124].

Иако се дисфункција централног нервног система у различитим разматрањима фактора ризика посматра као један од општих симптома тровања лековима, резултати овог истраживања показују да је 71% пацијената који су преминули имало тежак поремећај свести- кому, што је логистичком регресијом утврђено као 22 пута већа вероватноћа за леталан исход.

Препознавање ризика за неповољан исход није тако једноставно, тим пре што се одређен број смрти догоди и пре него се омогући пацијенту здравствено збрињавање у болници [125]. Често пацијенти у специјализовану здравствену установу стигну након указане прве помоћи чији је обим сходан могућностима у појединачним околностима, а који је неадекватан и неретко одложен у односу на правовремено реаговање свим расположивим средствима [126]. Неки извештаји указују да је време протекло од ингестије отрова до примене терапијских протокола од великог утицаја на степен

морталитета пацијената у ургентним стањима, јер пролонгирано збрињавање доприноси настанку компликација. Чини се да је превенирање и изостанак компликација током болничког лечења уско повезано са преживљавањем акутно отрованих, па је јасно од каквог је значаја спровођење прехоспиталних и хоспиталних мера.

Према резултатима овог истраживања, поремећај респираторне функције, кардициркулаторног статуса, промене у радиолошком налазу и лабораторијским анализама које указују на функционалност појединих органских система, повишена температура и њена повезаност са позитивним урино- и/или хемокултуром и применом антибиотика, као показатељима развоја компликација показали су се као фактори удружени са леталним исходом акутног тровања.

Респираторна депресија, хипотензија, пнеумонија, и аритмија најчешћи су проблеми са којима се сусрећу и друге здравствене институције које збрињавају акутно отроване психофармацима широм света [127]. Ниво компликација варијабилан је и у односу на врсту агенса, мултиплост узрочника, суицидалне околности. Са тим у вези је и опсег процентуалног удела пацијената који су отровани лековима, а који захтевају интензивну негу (3% до 13%), како би се применом третмана елиминације токсичних супстанци и поступака за стабилизацију респираторних, кардиоваскуларних и компликација стања свести, пацијенти у физиолошком смислу компензовали [128].

Иако није у потпуности испитано спровођењем рандомизованих клиничких студија, постоје јасни показатељи да адекватно збрињавање у респираторном смислу представља сегмент који значајно утиче на крајњи исход акутног тровања психофармацима [129]. Логистичком регресијом резултата који су добијени у овом испитивању, утврђен је 41,53 пута већи ризик за леталитет респираторно декомпезованих у односу на болеснике са очуваном респирацијом. Тахипнеја и диспнеја, поремећаји су који се посебно издвајају по статистичкој значајности у групи умрлих у односу на групу преживелих болесника, док због мале фреквенце није било могуће израчунати параметре за интубиране пацијенте, која је предмет других истраживања у свету. Наиме, ради одржавања проходности дисајних путева и одржавања нормалне функције дисања, што дугорочно усмерава исход болести у повољном смеру, око 12% отрованих захтева прехоспиталну интубацију [129]. Показало се да се аспирациона пнеумонија у 28,4% случајева јавља код коматозних пацијената као резултат ниске вредности Глазгов кома скале и неадекватног прехоспиталног респираторног збрињавања. Уколико ни детоксикациони режими нису спроведени ризик за аспирациону пнеумонију се повећава [130,131]. Компромитовање овог органског система непобитно је удружено са неповољним исходом током болничког лечења, те произилази да се опасност од развоја респираторне пнеумоније може редуковати прехоспиталном интубацијом и тако утицати на стопу смртности. Посебан проблем представља утицај на даље компликације уколико ту процедуру не спроведе специјалиста анестезиолог, што је у прехоспиталним условима скоро немогуће чак и у развијеним и богатим друштвима, те су контроверзна мишљења око

ризик-беневит односа уколико се процедура интубације изведе недовољно стручно [132].

У циљу одржавања функције дисања најтежим пацијентима у јединицама интензивне неге неопходно је применити поступак механичке вентилације. Од укупног броја праћених пацијената у овом истраживању њих око 30% је било механички вентилирано, од којих се 96,8% случајева завршила летално, док је међу преживелима само код 1,6% пацијената спроведена ова процедура. Очигледна је ванредна повезаност између примене механичке вентилације и смртног исхода ($OR=1830$). Поставља се питање њене ефикасности у посматраној групи болесника с обзиром да није повољно преусмерила ток лечења. Претходне студије су показале да потреба за механичком вентилацијом у прва два дана, посебно ако је придружена и хипотензија, отежава опоравак, а самим тим повећава ризик да евентуално развијене компликације доведу до смртног исхода [133]. Према тим резултатима, водећу индикацију за примену механичке вентилације чини депресија ЦНС и респираторног центра за око 6% таквих пацијената, проузрокујући морталитет од 1,4% на укупно посматрани узорак. С обзиром на то да и други аутори фаворизују озбиљност обољења, односно развој компликација, у које се свакако убрајаи потреба спровођења механичке вентилације, као факторе од значаја за неповољан исход, овим истраживањем добијени резултати би се могли тумачити сагласно светским ставовима [134].

Фактори повезани са развојем пнеумоније су промене уочене радиолошким прегледом плућа и последично повишена телесна температура. У групи болесника који су уврштени у ово посматрање, међу онима са неповољним исходом било их је 58,1% са променама у РТГ ($p<0.001$). Повећана учесталост потврђених радиолошких налаза показала се и као значајан предиктор леталног исхода акутног тровања психофармацима, који преко 6 пута повећава ризик да се тровање неповољно заврши. Ретроспективна анализа једногодишњег праћења етиологије и клиничке слике акутно отрованих лековима у здравственој установи терцијерног карактера у Оману потврдило је у око 24,1% пацијената унилатералне и код 41,4% пацијената билатералне промене на плућима, које се повезују са аспирационом пнеумонијом. Такође је код 10,4% пацијената дијагностификован поремећај респираторне функције, што је за око 7% више од резултата који су добијени у оквиру овог истраживања. Међутим, овај извештај не сврстава развој пнеумоније у факторе који опредељују исход болести, за разлику од других студија које указују на значајност веће учесталости абнормалних радиографских налаза и према којима се стопа леталитета у болницама са 0,2 - 5,8% подиже на 4,3 - 8% услед плућних компликација [101,135,136].

Очигледно је врло тешко установити појединачно делујуће ризик факторе који апсолутно самостално без инволвирања других утицаја мењају слику и однос неповољних и повољних исхода лечења.

Логично проистекло из претходно наведеног је да и повишена телесна температура са скоро истом вредношћу повећава вероватноћу за леталан исход у односу на болеснике са нормалном телесном температуром.

Треба узети у обзир да повишену температуру могу да произведу и уринарне инфекције или сепса (позитивне урино- и хемокултуре), које у овој студији саме по себи не показују значајну повезаност са исходом тровања. Међутим, и у таквим условима се уочава да је ризик за развој леталног исхода више од девет пута већи уколико је хемокултура позитивна. Преглед доступне литературе не указује на фокусираност истраживача да и ове варијабле као самосталне уврсте у своја истраживања, али је могуће је да их сагледавају у оквиру посматрања органских инсуфицијенција, имунокомпромитације и инфекције као комплексних показатеља тежине поремећаја здравља.

Сви облици компликација за чији је третман индикована примена антибиотика уочени код скоро 60% од пацијената који су летално завршили. Повезаност примене антибиотика и клиничког исхода тровања утврђивањем ($OR= 3,38$) јасно указује да је примена антибиотика у позитивној корелацији са леталним исходом и заправо се може посматрати само у светлу терапије пратећих инфекција у току лечења акутних тровања.

Напори који се чине за превенирање компликација у смислу нормализације хемодинамског статуса, корекције хомеостазе и кардиоциркулаторних поремећаја, говоре у прилог томе да су ови параметри такође од круцијалног значаја за исход акутног тровања [137]. У овој студији добијени резултати са умереном статистичком значајношћу бележе повишене вредности пулса и ниже вредности средњег артеријског крвног притиска код болесника који су имали неповољан исход лечења.

Спознаја врсте и количине токсичног агенса истовремено указује и на терапијске процедуре које је неопходно применити. С обзиром на то да клиничка слика и резултати основних лабораторијских анализа често нису у корелацији и не дају поуздану информацију о дози или концентрацији узрочника тровања, потребно је спровести све расположиве лабораторијске и токсиколошке тестове ради утврђивања токсичног агенса. Познато је да тровања трицикличним антидепресивима и антипсихотицима доводе до поремећаја у ЕКГ-у проузрокујући срчане аритмије услед деловања на пролазност ћелијских канала за калијум, натријум и калцијум [138,139]. Узимајући у обзир животну доб, пол и електролитски статус који се имплементирају у овај систем, лакше је тумачити добијене резултате. Две трећине посматраних пацијената са леталним исходом је имало поремећај ритма у виду тахикардије, са или без других поремећаја ЕКГ-а, откривајући високу статистичку значајност између групе преживелих и преминулих. Даље изведеном логистичко-регресионом анализом показан је 11,65, односно 10,88 пута већи ризик за неповољан исход у случају тахикардије и комбинованих поремећаја у односу на пацијенте код којих није регистрован поремећај у ЕКГ-у. У складу са описаним су и резултати приказани у другим студијама[140].

Када су у питању вредности биохемијских параметара у крви који указују на очуваност функције јетре и бубрежног система, а у односу на клинички исход тровања, овде спроведено истраживање је показало статистички значајно више вредности свих

регистрованих варијабли (АЛТ, АСТ, уреја и креатинин) већ на пријему, што недвосмислено говори да су у групи пацијената са неповољним исходом дијагностицирани озбиљни метаболички поремећаји. Претходно објављене студије, у највећем броју литературних података, су акцентовале респираторне и поремећаје стања свести уз које се у току даљег лечења могу констатовати и оштећења других органских система. Lissanti и сарадници, као „новину” сврставају реналну дисфункцију на пријему у рани знак развоја мултиорганског оштећења које доприноси повећању морталитета у болничким условима [141]. С обзиром на сагласност њихових и резултата који су добијени у овом узорку посматраних пацијената, може се са високим степеном сигурности и овај ризик уврстити у ред фактора који су у позитивној корелацији са неповољним исходом акутних тровања психофармацима.

Након збрињавања акутно отрованих диригованог ургентним стањима у медицини у смислу одржавања виталних функција респираторног и хемодинамског карактера, у најкраћем року је неопходно спровести терапеутске поступке за елиминацију и прекид контакта са узрочником тровања.

Деконтаминација обухвата гастричну лаважу и употребу активног угља као моћног адсорбенса. Мишљења ауторитета су подељена у вези делотворности гастричне лаваже изведене изван „златног сата”. Ограничавајући фактор за спровођење овог поступка је и губитак свести, а са тим у вези респираторни застој, осим уколико пацијент није интубиран. Превенција апсорпције токсичног агенса и продуката његове разградње дугогодишњим протоколима поверена је активном угљу који својом великом активном површином привлачи низ супстанци велике молекулске тежине и тако им смањује концентрацију у ентерохепатичном циклусу. И његова ефикасност је временски зависна од излагања отрову до примене протокола. Ове две технике се и комбинују тако што се након гастричне лаваже примењује активни угаљ у једнодозним или мултиплим дозним режимима. Без обзира на дугогодишњу примену овог третмана, нема апсолутно утврђених доказа о бенефиту примене било једне било друге или комбиноване терапијске процедуре, посебно када је у питању став о дозирању и временским интервалима апликације активног угља [142-145]. На основу овде показаних резултата према којима су у 50% случајева примењени ови поступци међу умрлима и у око 90% међу преживелима, регресионом анализом утврђено је да се са гастричном лаважом 8,71 пута, а са применом активног угља 4,85 пута повећава шанса за повољан клинички ефекат.

Антидотска терапија доступна је за веома ограничен број токсичних супстанци. И сами антидоти могу произвести нежељене нус-појаве, те захтевају врло пажљиво давање уз праћење ефеката ове терапије. У сваком случају, код нас се примењу у најтежим облицима тровања, тако да није тешко интерпретирати добијени резултат према коме је 74% пацијената, иако су били третирани на овај начин ипак преминуло. Применом логистичке регресионе анализе утврђен је три пута већи ризик за неповољан исход код болесника који су добили антидотску терапију у односу на оне код којих није коришћена. Други аутори повезују давање антидота у оквиру ране интервенције као пут за смањење стопе смртности [102]. Постоје подаци да се антидоти некада

примењују без апсолутне сигурности у узрочник или узрочнике тровања, када попримају својства дијагностичког средства. У случају заблуде, неадекватан одговор на терапију постаје путоказ за елиминацију токсичног агенса на кога се сумњало да је условио акутно тровање [146,147]. Међутим, поједине студије овакав приступ са аспекта цена коштања- ефекат не подржавају [148].

Екстракорпоралне методе за повећања елиминације из организма узрочника тровања хидросолубилне ниско-протеин везујуће структуре су хемодијализа и хемоперфузија од којих је код повећане концентрације отрова у крви са већим бенефитом оцењена хемодијализа [149]. Резултати овог истраживања нису показали статистичку значајност између групе преживелих и умрлих пацијената који су били подвргнути овој детоксикационој техници.

Липосолубилност лекова из групе психофармака регрутује интравенске емулзије масти у ред новијих протокола чији механизам деловања није у потпуности откривен, али постоји низ извештаја студија спроведених на животињама и приказа случајева у хуманој медицини који указују да у одсуству ефеката других препоручених терапеутских протокола интравенска примена 20%-тног Интралипида, може успешно кориговати настале поремећаје који витално угрожавају отроване [150-155]. Према нашим искуствима интравенске емулзије масти су од драгоцене помоћи с обзиром на то, да је њихова примена код близу 70% пацијената отрованих психотропним лековима, код којих конвенционални терапијски протоколи у најкритичнијим стањима нису дали адекватан одговор, условила опоравак и стабилизацију хемодинамских неуролошких и кардиографских поремећаја.

Фактори за које ово истраживање није показало да су у статистички значајном обиму удружени са неповољним исходом током болничког лечења, али свакако заслужују пажњу јер су у више наврата забележени и могу бити од значаја за експлоатацију у циљу формирања стратегије превенције су поновљена тровања, претходно регистроване хроничне незаразне и малигне болести, психијатријски поремећаји. С обзиром на то да нису у потпуности истражени, другачије конципирана истраживања могу бити од драгоцене помоћи за прецизније установљавање повезаности ризика за смртни исход акутних тровања са другим поремећајима здравља. Осврт у оваквом контексту на различите популације становништва додатно би допринело прикупљању епидемиолошких података.

6.2 ТРОВАЊЕ СУПСТАНЦАМА СА КОРОЗИВНИМ СВОЈСТВИМА

Тровања хемикалијама са корозивним ефектом су, на посматраном узорку, друга по учесталости међу пацијентима хоспитализованим због тровања. Анамнестички подаци о врсти и количини ингестираног корозивног отрова су од великог значаја, али су често недовољно поуздани. Стога је у нашем испитивању идентификован само токсични агенс, али не и унета количина. Испоставило се да се у већини случајева радило о ингестији широко доступних препарата за чишћење санитарнија на бази хлороводоничне киселине, или пак концентрованог раствора сирћетне киселине („есенција“) који се користи за конзервисање хране. Податак да су ови пацијенти углавном захтевали хоспитално лечење се може објаснити тежином насталих поремећаја, али и непоузданошћу физикалног налаза приликом пријема, те потребом за додатним дијагностичким процедурама. Непосредан увид у стање слузница једњака и желуца омогућен је увођењем флексибилних фиброоптичких ендоскопа у клиничку праксу, а ендоскопија је постала стандардна метода у дијагностици опсега и степена оштећења дигестивних слузница услед ингестије корозивних материја [156].

Бројна испитивања су показала да се на само основу иницијалних симптома и знакова не може проценити тежина тровања услед ингестије корозивних супстанци. Бројне студије [157-161], указују да када се ради о ингестији корозивних течности, а нарочито киселина, нормални клинички параметри, укључујући и недостатак промена у усној дупљи не искључују постојање значајних, па чак и леталних оштећења у нижим партијама дигестивног тракта. Други клинички параметри, у зависности од испољености, такође могу да укажу на тешка оштећења, али их њихово непостојање не може искључити. Тако, на пример, ретроспективна анализа која је обухватала 378 деце [162], није указала на постојање било којег симптома и знака који би био сигуран показатељ значајног корозивног оштећења једњака. У складу са тим, ни у овом испитивању, и ако би се могло очекивати с обзиром на природу тровања, нису уочени хемодинамски поремећаји који би указали на повећан ризик од леталног исхода.

Не постоје карактеристични биохемијски параметри који би могли са сигурношћу да укажу на постојање корозивних оштећења. Активност трансминаза (АЛТ, АСТ) и лактичке дехидрогеназе (ЛДХ) може да укаже на постојање оштећења јетре и хемолизу, што је у нашем испитивању, као и у предходним обсервационим студијама

пацијената хоспитализованих у ВМА редовно запажано код тешких тровања услед ингестије концентроване сирћетне киселине [162].

Повишене вредности креатинина и уреје у серуму у тровањима корозивима се јављају у склопу поремећаја бубрежне функције. Ова појава може бити пререналног типа, услед хиперфузије у стањима шока, или је последица развоја мултиорганске дисфункције у тешким тровањима и терминалним стањима, независно од врсте ингестираног корозива. У нашој популацији болесника се много чешће запажа поремећај бубрежне функције који настаје када у тровањима киселинама долази до хемоллизе и хемоглобинске нефропатије, односно тубуларне некрозе [162]. Наведени поремећај се може испољити само на биохемијском нивоу, али се може развити и типична олигурична/аурична акутна бубрежана инсуфицијенција, што све доприноси фаталном исходу.

Респираторни поремећаји у тровањима течностима са корозивним ефектом се могу јавити услед аспирације у плућа приликом повраћања. Тахипнеја, без радиографских промена на плућима може бити и компензаторни механизам у случајевима постојања ацидозе након ингестије киселина [163]. У нашем испитивању, респираторни поремећаји (тахипнеја, брадипнеја, диспнеја) су такође идентификовани као значајан предиктор леталног исхода.

Резултати радиографских испитивања у тровањима корозивним материјама пружају низ веома значајних информација, али могу бити и непоздани, па их увек треба тумачити у контексту целокупног клиничког стања пацијента. Најчешћа инфекција у тровањима корозивним супстанцама је пнеумонија, која је у предходним студијама дијагностификована код скоро половине болесника са тешким тровањем [164]. Међутим, интересантна је чињеница, да упркос позитивног радиографског налаза, није нађена значајна повезаност са другим праћеним параметром који указује на инфекцију, а то је повишена телесна температура. Овакав налаз се може објаснити чињеницом да је до леталног исхода долазило практично непосредно након тровања, или у у првих 24 часа после иницијалне реанимације, те није било времена да дође до пуног развоја инфективног синдрома.

Методe деконтаминације као што су провоцирање повраћања, лаважа желуца и примена активног угља су контраиндиковане у тровањима корозивним материјама, те, логично, није разматран њихов утицај на исход тровања.

У тешким повредама, понекад упркос свим предузетим мерама није могућа адекватна реанимација, те стање доводи до развоја синдрома мултиорганске дисфункције и фаталног исхода. У прилог томе говори и чињеница о екстремно јакој повезаности потребе за механичком вентилацијом и леталног исхода код наших болесника.

У нашем испитивању, тровања корозивним материјама су довела до значајно веће смртности него што је то у случајевима ингестије психоактивних лекова или пестицида. Ако се има у виду да су у тешким случајевима све мере агресивног лечења, укључујући и хируршку интервенцију, недовољно ефикасне, може се закључити да постоји потреба за интензивирањем превенције. У том погледу, од највећег значаја би била забрана продаје раствора сирћетне киселине у концентрованом облику.

6.3 ТРОВАЊЕ ПЕСТИЦИДИМА

У циљу идентификације могућих прогностичких факторе за смртни исход у вези са тровањем пестицидима, а на основу укупно анализирана 93 пацијента, од којих су 62 особе преживеле, а 31 летално завршила, проистекла су следећа запажања.

Просечна старост у посматраној групи преживелих је 57,51 година, а у групи умрлих 57,77 година, што је за безмало целу деценију већа вредност од просечне старости свих лечених пацијената, који су били жртве тровања пестицидима. Међу преживелима је 69% жена и 65% мушкараца. Сличан однос је и међу умрлима. Од свих жена 31% је преминуло, а од мушкараца 35%, што у односу на укупан смртни исход износи 45% жена и 55% мушкараца. С обзиром на то да су „мечоване“ групе „случајева“ и „контрола“, према полу и узрасту, логично није могла бити уочена статистички значајна разлика између ове две групе. Неке студије као резултате својих истраживања која се односе на године живота и/или пол пацијената, наводе да су значајно старијег животног доба припадници групе умрлих пацијента [165] и да су у предности мушкарци у односу на жене међу умрлима [166]. Друге студије, не бележе статистичку значајност ових варијабли [167].

Тровање се у огромном броју случајева развија након оралног уноса токсичне супстанце. Анамнестички подаци о врсти отрова и унетој количини су врло често непоуздани или непознати те као такви нису уврштени у статистичку обраду података у овој студији. Наведено представља ограничавајућ фактор и у бројним другим студијама посебно ретроспективног карактера какво је и ово истраживање.

Студије спроведене ради утврђивања потенцијалних ризика за смртни исход бележе статистичку значајност ингестије у односу на друге путеве уноса [166,168]. С обзиром на то да су аутори ових студија становишта да реално није могућа процена поузданости података о врсти и количини унетог отрова, сугеришу установљавање посредних показатеља у виду утврђивања концентрације отрова у крви или урину. Успостављањем корелације између тих вредности и времена од ингестије отрова до започињања протокола лечења путем формирања нормограма не могу се идентификовати деликатнији подаци о брзини наступа смрти, али се може значајно приближити процени прогностичких фактора за смртни исход конкретног тровања [169-171].

У овом истраживању приближно једна половина пацијената већ на пријему је оцењена као тешко отрована особе. Испоставило се да је 61% од њих летално завршило. Посматрајући групу са смртним исходом, уочава се да је код 97% пацијената клиничка слика одговарала тешком тровању. У укупном броју умрлих само 3% није било тешко отровано. Од 45% акутно отрованих које није одликовала тешка клиничка слика, само 3% је и преминуло. Логистичком регресионом анализом показан је 61,58 пута већи ризик за смртни исход уколико је тровање окарактерисано као тешко. Добијени резултати су у корелацији са гледиштем да тровање класификовано као

тешко, представља значајан фактор ризика за смртни исход. Према наводима других аутора смрт отрованих углавном наступа са развојем мултиорганских оштећења у току лечења.

Закључци произашли из низа сродних истраживања у свету, према којима стање поремећене свести представља статистички значајан показатељ високог ризика да отровани умру одмах или током лечења од последичних стања, у складу су са резултатима добијеним у овој студији [172,173]. Поремећаји стања свести уочени су код 53% отрованих пацијената. Највећи проценат међу њима (40%), био је у коми. Од њих је преминуло 65% чинећи 77% од свих умрлих. Резултати статистичке обраде добијених података логистичком регресијом указују да постоји 14 пута већи ризик да умре пацијент у коми у односу на друге. Различити литературни извори наводе да се овај ризик још више повећава уколико су пацијенти витално угрожени, у стању шока и са поремећајем стања свести на самом пријему [174]. Хемодинамска нестабилност рефлектује се и на развој хипоперфузије ЦНС чији је резултат погоршање стања свести до нивоа коме [175,176].

Депресија ЦНС у високом степену повећава компликације на нивоу респираторног система и тако значајно утиче на повећање ризика од смртог исхода [177].

Наведено недвосмислено опредељује овај прогностички фактор у категорију варијабли које је неопходно узети у обзир при евалуацији услова за морталитет. Посебан аспект представља праћење дужине трајања коме повезивањем њене пролонгираности са вероватноћом да ће се тровање у том случају летално завршити [178].

Неподељено је мишљење да је један од водећих узрока морталитета респираторна инсуфицијенција која доводи до интубирања пацијента и у даљем току болести до примене механичке вентилације. У овом истраживању добијени статистички значајни резултати потврђују овакав став великог броја аутора, како у земљама у којима је висока стопа морталитета услед тровања пестицидима, тако и у регионима који бележе мањи број тровања и смртних исхода у вези са њима. Респираторни поремећаји су запажени у 44% посматраних пацијената. Брадипночних је било 12%, од којих је половина преминула чинећи 17% од свих умрлих. Тахипноичних је било 7%, од којих је 66% преминуло чинећи 14% од свих умрлих. Диспноа забележена у 9% отрованих пацијената резултовала је четвртином преминулих, представљајући 7% од свих умрлих. Интубирано је 16% отрованих. Њих, 57% је преминуло и тако обухватило приближно једну трећину свих смртних исхода. Логистичком регресијом добијених резултата утврђен је код тахипноичних и интубираних пацијената 7,8 односно 5,2 пута већи ризик за летални исход тровања.

Приказани резултати спроведених студија указују на разноликост у процентуалним вредностима интубираних пацијената. Иако је респираторни дистрес иницијалног карактера наглашен међу ризик-факторима за летални исход тровања, постоји мишљење да правовремена интубација супримује касније компликације. Тако је, у

студији спроведеној у Немачкој од 33 отрована пацијента 58% интубирано, од којих је 36% реинтубирано [165].

У деветогодишњој ретроспективној студији, у коју је укључено 82 акутно отрована пацијента Универзитетске болнице на Тајвану, због респираторних поремећаја интубирано је 44% болесника од којих је 44% преминуло [166]. Упоредом наведених вредности са вредностима добијеним у нашем испитивању, може се уочити значајно мањи проценат интубираних међу отрованима у нашој студији. Иако је мањи број интубираних, разлике у преживљавању нису значајне у односу на друге студије које наводе знатно већи проценат интубираних отрованих пацијената.

Свакако је доступност институција које су својом опремљеношћу и едукационом спремношћу да збрину тешко акутно отроване, фактор који може утицати на доношење коначног закључка о чиниоцима који се интерполирају у добијене резултате истраживања. Из наведеног произилази да је тумачење и упоређивање резултата различитих истраживања деликатно и оптерећено низом пропратних фактора који својим утицајем на спровођење потребних терапијских протокола моделирају исход лечења.

Тровање са високим леталитетом, каквим се сматра тровање пестицидима захтева прецизну дијагнозу и адекватан третман. Снижење алвеоларне вентилације услед тровања, до тог нивоа да се развије респираторна ацидоза, значајно чешће доводи до леталног исхода него код пацијената код којих није примећен било који облик ацидозе. Наиме, респираторна ацидоза провоцира респираторне и кардиолошке поремећаје, док су последице метаболичке ацидозе углавном ограничене на кардиолошке сметње у већој или мањој мери. Комбиновано присуство оба поремећаја повећава степен морталитета са приоритетним учинком респираторне ацидозе у том смислу [179,180].

Није тешко закључити да би прецизна формулација начина и динамике праћења, као и интерпретације ацидо-базног статуса отрованих пацијената, била од драгоцене помоћи у дијагностици, лечењу и прогнозирању даљег тока болести.

Недостатак прецизних података који често прати ретроспективне студије условио је изостанак резултата ацидобазног статуса отрованих пацијената и у овом истраживању.

Анализом података које су добијени у вези са кардиоциркулаторним статусом не може се закључити да постоји статистичка значајност.

Наведено није у складу са другим опсервацијама проспективног или ретроспективног карактера где се срчани рад и појава аритмија у групи умрлих и преживелих одликује ризичношћу за смртни исход тровања [165,181,182]. Регистровање ЕКГ поремећаја у виду аритмија и других кардиолошки испровоцираних епизода манифестованих као хипотензија и хипоперфузија доприносе развоју метаболичке ацидозе која не имплицира смртност попут респираторне али захтева кардиопулмоналну реанимацију у току лечења. [166,183,184].

Земље у развоју због недостатка довољно ефикасне превенције и заштите погађа у већој мери рана смртност услед тровања пестицидима, често и пре пристизања у здравствену установу. Бројни су разлози за овакво стање. Што се тиче богатијих друштава знатно је већи број смртних исхода као последице компликација у току лечења.

Компликације се утврђују кроз радиографске прегледе и налазе (РТГ), нефизиолошку температуру, потврду позитивне урино- и хемокултуре.

Промене у РТГ налазу од свих 93 отрованих имало је 41% пацијената од којих је 51% преминуло чинећи 61% од свих умрлих и показујући 3,6 пута већу вероватноћу за смртни исход од пацијената код којих није регистрован дефицит ове врсте.

Студија спроведена у високо развијеној земљи као што је Немачка, показала је немогућност да спречи чак 82% компликација због пнеумоније које су исходовале морталитет од 15% [165]. Пестициди који као таргет орган препознају плућа оштећују интерцелуларне мембране, развија се алвеолитис који ако прогредира до фиброзе и последично хипоксемије леталног карактера, једино може бити спречен трансплантацијом плућа [185,186]. С обзиром на степен друштвеног и социјалног развоја, земаље значајно нижег националног дохотка, немогућност да коригују пнеумонију и кардиоваскуларни колапс који воде у респираторно оштећење, региструју више пута већи морталитет. Плућна инфекција, инфламација у комбинацији са поремећајем свести и наступањем интермедијарног синдрома непобитно захтевају примену механичког вентилирања отрованог пацијента што се у великом постотку смртно завршава [187-189].

Као један од параметара који указује на развој пнеумоније али и других компликација у овој студији је у ред испитиваних варијабли уврштена и телесна температура. Истраживањем се за телесну температуру није утврдила статистичка значајност између група случајева и контрола. Повишена телесна температура је регистрована је у 5% отрованих од којих је 80% окончано смртним исходом. Од преосталих 95% код којих није забележена 31% пацијената је преминуло. У односу на све „случајеве“ само 13% је имало повишену температуру и летално завршило. Интересантно је ове резултате упоредити са резултатима студије која прати повезаност овог показатеља и исхода лечења. Према неким литературним подацима, абнормална температура (хипотермија) се сврстатава у групу раних прогностичких параметара. На тај начин може бити од драгоцене помоћи за утврђивање узрочника акутног тровања – пестицид , што би, с обзиром на већ познату чињеницу да најчешће не постоје потпуна сазнања о врсти и количини ингестираног отрова, омогућило благовременог започињања предвиђених терапијских протокола [168].

Развој сепсе у току лечења акутног тровања врло дискретно се помиње у разматрањима везаним за њихов исход, и аутори се углавном не позивају на позитивну хемокултуру као фактор од прогностичког значаја за исход. Сличан резултат је и овде добијен. Код 10% од свих смртних исхода била је дијагностикована сепса, док 90%

преминулих није имало позитивну хемокултуру. Треба евидентирати да је 75% пацијената са сепсом летално завршило, док код оних, чија хемокултура није била позитивна је забележен смртни исход у само 3% случајева.

Модалитети у лечењу компликација, у циљу позитивног исхода акутних тровања условио је примену антибиотика и кортикостероидних лекова [190,191]. Ова студија није показала статистичку значајност повезану са исходом лечења код пацијената који су их примили и оних за које нису били индиковани. Од свих отрованих 40% пацијената је било на антибиотској терапији. Од њих је 35% преминуло, а 32% пацијената је летално завршило иако нису примали антибиотску терапију. Без статистичке значајности показала се и примена кортикостероидних лекова. Мишљења других аутора у вези терапије кортикостероидима су подељена. Има оправдања да се јаки антимиоцитотоксички агенси користе за супресију леталне хипоксије код фиброзе плућа и тако повећа утицај на стопу преживљавања [192,193]. Међутим, могуће је да муњевита тровања без обзира на адекватност пружене респираторне подршке и интензивне терапије, летално завршавају чинећи степен тежине тровања независним предиктором умирања. Са тог аспекта разумљиво је непрепознавање примене ове терапије као статистички значајног параметра [185].

Једна од варијабли на коју се у низу истраживачких радова аутори фокусирају је неопходност примене механичке вентилације код отрованих и утицај овог поступка на исход лечења. У овде описаној студији, од укупног броја отрованих пацијената потреба за вентилирањем је била индикована у 53% ситуација. Међу вентилираним пацијентима њих 61% је летално завршило, док је међу невентилираним само 2% преминуло. Гледано у контексту свих који нису преживели за 97% пацијената било је неопходно применити ову терапијску процедуру. Даљом статистичком обрадом утврђен је OR-о од 67 што говори у прилог великом ризику да пацијенати чије је лечење захтевало укључивање механичке вентилације летално заврше.

Ови резултати су у сагласности са извештајем других аутора у свету. Изгледа да има основа и сагледавање дужине примене ове терапије, као и додатне компликације код дуготрајног механичког вентилирања. Наиме показано је да се код 6% пацијената на продуженом механичком вентилирању морало приступити трахеотомији, што додатно повећава ионако висок ризик за смртни исход [165]. Сазнање да је код свих акутно отрованих код којих је за корекцију хипоксије била неопходна механичка вентилација, дошло до смртог исхода ставља овај показатеља у ред најзначајнији прогностичких фактора за смртни исход [178,30,31].

Висок степен леталитета, у овом истраживању уочен је и код пацијената код којих је манифестација ефеката акутног тровања захтевала кардиопулмоналну реанимацију. Код 36% пацијената, чији су узрок тровања били пестициди спроведен је овај поступак. У 91% тих случајева био је неуспешан чинећи 97% од свих смртних исхода. Међу онима који нису били животно угрожени на пријему, само 2% је летално завршило. У групи преживелих 5% пацијената је током лечења због виталне угрожености било подвргнуто кардиопулмоналној реанимацији. У складу са овим

бројчаним вредностима је и резултат логистичке регресионе анализе који показују 590 пута већи ризик од смртог исхода уколико је било неопходно спровести мере кардиопулмоналне реанимације. Друге студије уочавају да се нико од преживелих пацијената није у потпуности опоравио уколико је током лечења реанимиран [165].

У до сада спроведеним светским студијама везаним за ризик факторе при тровању пестицидима, концентрација холинестеразе у крви показује различиту значајност улоге коју има међу прогностичким параметрима. Неки аутори наводе повишену вредност бутирил - холинестеразе код умрлих већ на пријему, али без статистичке значајности за исход тровања [165]. У другим студијама, корелација између морталитета и нивоа плазма- холинестеразе огледа се у томе што се не препознају разлике у њеним вредностима на пријему, али је уочено смањење нивоа еритроцитне холинестерзе код пацијената са поремећајем свести до нивоа коме. Исти аутори доказују директну повезаност између активности еритроцитне холинестеразе и неуролошких и хемодинамских поремећаја идентификованих у клиничкој слици [177,196,197]. У другој проспективној клиничкој студији је утврђена поузданост повезивања нивоа холинестеразе и степена тровања са образложењем да у сврху постављања дијагнозе ниво ацетилхолинестеразе може бити од драгоцене помоћи [166,198]. За процену степена тровања улога нивоа холинестерзе компромитована је самим хемијским својствима пестицида јер и врста и особине токсичног агенса утичу на њену вредности у крви у зависности од времена које је протекло од ингестије [199]. Наиме као високо липофилна једињења они се везују за ткива и њихово накнадно отпуштање резултује у поновном јављању симптома. Са тим у вези је предмет различитих полемика стручне и научне јавности дужина, укупна количина и ефикасности примењене антидотске терапије.

У овом истраживању нису уочени статистички значајни показатељи који би указали на корелацију између на пријему одређене вредности серумске и еритроцитне холинестеразе и исхода акутног тровања.

Као директни индикатор органске токсичности, неки аутори обележавју поремећену вредност креатинина у крви отрованих пестицидима, доводећи је у везу са прогресивним реналним оштећењем. Као такав представља предиктор од значаја за процену стопе смртности. Аутори који акутну бубрежну инсуфицијенцију сагледавају као значајан показатељ вероватноће за смртни исход, упориште за своје резултате заснивају на томе да неки пестициди изазивају акутну цевасту некрозу до проксималних тубула и нешто дискретнију до дисталних. Хипотензија, хиповолемија, хиперфузија додатно компромитују ренални систем што за последицу има значајне поремећаје у концентрацији креатинина у крви. Уколико би праћење концентрације креатинина у првих 12-24 сата, посебно код узрочника који су у литературним подацима већ познати као посебно токсични за овај органски систем, било од користи за доношење клиничких одлука у смислу укључивања терапијских протокола који би позитивно утицали на исход, онда би се пуно прецизније могла проценити улога ове лабораторијске анализе [169,200]. Резултати произашли из овог истраживања су у

складу са наведеним с обзиром на то да је у посматраном узорку вредност креатинина показала статистичку значајност у односу међу две групе пацијената.

Уочене очигледне системске последице интоксикације које обухватају бубреге, јетру, плућа, кардиоваскуларни систем, осим већ наведених разматрања определио је и уврштавање спровођење дијализе и трансфузије у ред посматраних варијабли.

У овде описаном истраживању од 93 отрована пацијента, само један је био подвргнут дијализи, и исход његовог лечења је био леталан. Од отрованих пацијената који нису дијализирани, приближни једна трећина је умрла, што представља 97% од свих преминулих. Неки аутори сугеришу да пацијенти код којих је индиковано спровођење дијализе спадају у прогностички лошу групу [168,201]. Без обзира на сопствене резултате истраживања о статистичкој значајности дијализе у предвиђању исхода акутног тровања, сви су сагласни да пестицидима изазвана тешка тровања подразумевају и акутно ренално оштећење само или у склопу мултиорганских оштећења која у великом степену одликују смртни исход. Извесно је да несигурност и неизвесност исхода практично прати све примењене терапијске процедуре. Ово представља разлог више за идентификацију и опсежнија праћења свих фактора чији утицај на летални исход може бити благовременим уочавањем коригован или елиминисан.

Трансфузија као терапијски протокол при тровању пестицидима не помиње се широко у студијским истраживањима. Ни у нашем узорку се статистичка значајност њене примене не оучава између групе умрлих и групе презивелих пацијената. Од свих отрованих 5% је примило трансфузију и 80% таквих је умрло. Од оних за које није постојала индикација за ову процедуру 31% је летално завршило. Гледано укупно међу умрлима 87% пацијената није подвргнуто трансфузији. Да ли би примена крви или крвних деривата смањило стопу смртности код овог тровања може бити предмет нових истраживања у која би биле укључене варијабле од релевантног значаја за ову проблематику.

Учинак лаваже није опредељивао даљи ток и исход посматраних акутних тровања у статистички значајном смислу. Код 81% отрованих је учињена, од којих је трећина преминула. Међу свима са смртним исходом лавирано је 74% пацијената. Лечење 44% пацијената код којих није примењена лаважа окончало се смртним исходом. Релативно сличана однос запажа се и у другим радовима. Од 33 посматрана пацијената 61% је лавиран а 15% их је умрло [165].

Примена активног угља и антидота такође није процењена као значајна за исход тровања у смислу леталитета. Примењен је ипак већи проценат умрлих у групи која није добила активни угљ него у групи у којој је примењен. Од укупног броја отрованих код 61% је евидентирана употреба активног угља, а код 72% антидот. У току лечења које се завршило смртним исходом половина пацијената је третирана активним угљем а чак 83% их је било под антидотском терапијом. Од укупног броја оних за које нема података да су примили ову детоксикациону терапију преминуло је 43% отрованих у

односу на активни угљ и 19% у односу на антидот. Само трећина их је било међу преминулима који су лечени активним угљем и 38% лечених антидотском терапијом. Друге студије организоване са циљем овог испитивања показале су примену активног угља у 91% а антидота 82% отрованих. Када је у питању антидотска терапија, и дужина давања и евалуација података о количини примењене терапије би била од драгоцене помоћи у спровођењу правовремене и ефикасне терапије као предуслова супресије каснијих компликација [165,166].

Многобројни аутори повезују суицид са високим морталитетом при акутном тровању пестицидима. Наши резултати не показују статистичку значајност између групе „случајева“ и „контрола“. Од целог посматраног узорка 90% је било у циљу самоотровања. Од свих регистрованих суицида преминуло је 38% а преживело 64%. Посматрајући у односу на све са смртним исходом 97% отрованих је остварило суицидну намеру.

Годишње се у руралним пределима отрује 200 000 људи. Више од 15% умре чинећи 60% од укупног броја самоубистава у областима земаља у развоју [3]. Висок морталитет (27%), показала је код различитих аутора [2]. Иако није доказана статистичка значајност, тумачење овако високе стопе смртности старијим животним добом и самим тим лошијим здравственим стањем жртава ове интоксикације, могло би бити од користи у формирању смерница за превенцију тровања. Акумулација проблема самотровања не стагнира, па се поставља питање препознавања од стране друштвених и здравствених структура.

Из добијених резултата у вези са узрочно-последичним значајем за исход рецидивантних тровања пестицидима произилази да је од свих отрованих чак 85% први пут интоксицирано. Ако се узме у обзир да је 90% преминуло при првом покушају самотровања, стиче се утисак да се поновљена тровања могу приписати „анел“ синдрому у коме заправо не постоји права одлука да се изврши самоубиство, већ се породичном или социјалном окружењу ставља до знања сва озбиљност психо-физичког стања у коме се налази лице у покушају суицида.

Посматрајући евентуални значај присуства придружених незаразних болести, психијатријских поремећаја и болести зависности није утврђен повећан ризик за смртни исход уколико је неки од ових поремећаја здравља присутан. Међу преминулим пацијентима 29% је оних са хроничним незаразним болестима што је и највећи скор у групи пацијената којима су у анамнестичким подацима наведене претходне здравствене тегобе овог типа. За 65% отрованих нема података о претходно утврђеним обољењима. Психијатријске болести регистроване су код 29% свих отрованих од којих је 30% преминуло и тако заузело приближно једну четвртину „случајева“.

7. ЗАКЉУЧАК

Испитивање фактора ризика за смртни исход у акутним тровањима је обављено на 6220 хоспитално лечених болесника. На основу разматрања бројних фактора ризика који су укључивали демографске карактеристике пацијената, појединачне врсте узрочника, клиничке манифестације акутних тровања, лабораторијске анализе, примењене терапијске мере, добијени су резултати који указују да поједини од њих представљају значајне предикторе леталног исхода. У целини, може се закључити следеће:

1. Тешка акутна тровања, која захтевају хоспитално лечење у Србији најчешће су проузрокована ингестијом психотропних лекова, корозивних супстанци или пестицида.
2. Наше испитивање је показало да корозивне материје најчешће доводе до леталног исхода (18%), следе пестициди (11%) и психотропни лекови (1,5%).
3. У оквиру ингестије психотропних лекова, доминирала су појединачна тровања седативима и комбиноване интоксикације различитим врстама психоактивних лекова. Врста лека није била од статистички значајног утицаја на исход болести.
4. Када се ради о корозивима, идентификована су два најчешћа узрочника тровања, сирћетна и хлороводонична киселина. Статистичка анализа није указала да било који од наведених агенаса значајно утиче на исход, односно постоји подједнака шанса за развој леталног ефекта без обзира на корозивни агенс.
4. Анализа тровања пестицидима је указала да доминирају тровања инхибиторима холинестеразе од којих премине приближно половина болесника (44%), иако је доступна антидотска терапија као најефикаснији начин лечења акутних тровања.
5. Старија животна доб се показала као високо статистички значајан фактор ризика за летални исход у тровањима свим посматраним групама узрочника.
7. Код тровања психотропним лековима, поремећај стања свести, респираторни поремећаји, абнормалности у ЕКГ-у, повишена телесна температура, неопходност примене механичке вентилације и кардиопулмоналне реанимације са великом вероватноћом указују на летални исход тровања, повећавајући ризик да се лечење неповољно заврши између 2 и 1830 пута.
8. Код тровања корозивним супстанцама, респираторни поремећаји, потврди радиолошки налази, примењена механичка вентилација и кардиопулмонална реанимација представљају значајне предикторе исхода тровања, повећавајући ризик да се лечење неповољно заврши између 2 и 128 пута. Такође је уочено да су пацијенти подвргнути детоксикационом режиму применом дијализе, 8 пута чешће умирали.

Оцена тежине тровања на самом пријему као „тешко“ 41 пут чешће је исходовала смрћу болесника.

9. Код тровања пестицидима, поремећај стања свести, респираторни поремећаји, потврдни радиолошки налази, примена механичке вентилацике и кардиопулмоналне реанимације представљају значајне показатеље исхода болести, повећавајући ризик да се лечење неповољно заврши између 4 и 590 пута.

10. Фактори ризика за летални исход тровања заједнички за све узрочнике тровања су респираторни поремећаји, потврдни радиолошки налази, потреба за применом механичке вентилације и кардиопулмоналне реанимације.

11. Код свих узрочника тровања, примена механичке вентилације и кардиопулмоналне реанимације указују на изузетно велики ризика (између 68 и 1830 пута) да се лечење заврши леталним исходом.

12. Код свих посматраних група агенаса поремећај реналне функције регистрован на самом пријему је представљо значајан рани предиктор смртног исхода.

13. Лаважа желуца се показала као терапијска процедура која значајно смањује ризик од леталног исхода у тровањима психотропним лековима, за разлику од тровања пестицидима у којим није уочен утицај на исход болести.

14. Интравенске емулзије масти су примењене само у случајевима најтежих тровања, код којих конвенционална терапија није дала резултате. У таквим околностима, оне су показале изванредну ефикасност и добру подношљивост. Међутим, број болесника код којих је примењена ова терапија није био довољан да би се са статистичком значајношћу доказала њихова супериорност у односу на до сада примењене модалитете лечења. На основу добијених резултата, предлаже се њихово укључивање у терапијске протоколе за третман тровања липосолубилним агенсима.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Smith KR, Korvalan CF, Kjelstrom T. How Much Global Ill Health Is Atributable to Environmental Factors? *Epidemiology* 1999; 10(5): 573-84.
2. Janković S, Prostran M, Todorović Z. *Farmakologija i toksikologija*. Kragujevac: Medicinski fakultet; 2007. p. 439
3. Goldfrank L, Flomenbaum N, Lewin N, Weisman R, Howland M. *Goldfrank's Toxicological Emergences*, 4th edition, New York, Prentice-Hall International Inc.; 1990.p. 831-51.
4. Jokanović M. *Toksikologija*. Nis: Milan Jokanović; 2010.p.11
5. Vojvodić V. *Toksikologija bojnih otrova*. Beograd: Vojnoizdavački zavod; 1981.p.32
6. Gašparović V, Duraković Z. *Bolesti uzrokovane kemijskim i fizickim ciniocima*. U Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelic B. *Interna medicina* Zagreb: Naklada Ljevak; 2003.
7. Joksović D, Segrt Z, Vucinić S. *Akutna trovanja hemijskim materijama*. Novi Sad: BV Komerc AD; 2006
8. Hayes A.: *Principles and Methods of Toxicology*, sec edition, New York, Raven Press, 1989, 1-75
9. Chapman K, Creton S, Kupferschmidt H, Bond GR, Wilks WF, Robinson S. The value of acute toxicity studies to support the clinical management of overdose and poisoning: A cross-discipline consensus. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2010; 58: 354-9.
10. Mauri MC, Cerveri G, Volonteri LS, Fiorentini A, Colasanti A, Manfrei S et al. Parasuicide and drug self-poisoning: analysis of the epidemiological and clinical variables of the patients admitted to the Poisoning Treatment Centre (CAV), Niguarda General Hospital, Milan. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2005; 1(1): 5.
11. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena JR, Green JL, Rumack BH, Heard SE, 2008 annual report of the American Association of Poison Control Centers National Poison Data System (NPDS): 26th annual report. *Clin. Toxicol* 2009; 47: 911- 1084.
12. *Bulletin of the World Health Organization*. 2012; 90:436-443.
13. Kopjar B, Dieserund G, Wilk J. Deliberate self poisoning treated in hospitals. 2005; 125(13) 1798-1800
14. Greene S L, Dargan P, Jones A. Acute poisoning: understanding 90% of cases in a nutshell. *Postgrad Med J* 2005; 81(954): 204-216.
15. Chen F, Wen J, Wang X, Lin Q, Lin C. Epidemiology and characteristics of acute poisoning treated at an emergency center. *World J Emerg Med* 2010; 1(2) :154-6.
16. Khdair IF, Jassim Z, Hanssens Y, Alsaad WA. Characteristics and determinants of adult patients with acute poisoning attending the accident and emergency department of a teaching hospital in Qatar. *Hum Exp Toxicol* 2013; 32(9): 921-9.
17. Senarathna L, Buckley NA, Jayamanna SF, Kelly PJ, Dibley MJ, Dawson AH. Incidence of poisoning Validity of referral hospitals for the toxicovigilance of acute poisoning in Sri Lanka. *Bulletin of the World Health Organisation* 2012; 90: 436-443.

18. Godišnjak Centra za kontrolu trovanja VMA. Beograd, 2013.
19. Flanagan RJ, Ronney C. Recording acute poisoning deaths. *Forensic Science International* 2002; 128: 3-19.
20. Satar S, Seydagaoglu G. Analysis of acute adult poisoning in a 6-year period and factors affecting the hospital stay. *Advanced in therapy* 2005; 22(2): 137-147
21. Khodabandex F, Emamhadi MA, Mostafazadeh B. Epidemiological Assessment of Acute Poisoning Death - One year survey. *International Journal of Medical Toxicology and Forensic Medicine* 2012; 2(3):103-9.
22. Frithsen IL, Simpson WM . Recognition and management of acute medication poisoning. *Am Fam Physician* 2010; 81(3):316-323.
23. Malgorzata K, Czerczak S. Acute poisoning registered since 1970: Trends and characteristics. Analysis of the files collected in the National Poison Center, Lodz, Poland. *International Journal of Occupational Medicine and Enviromental Health* 2007; 20 (1): 38-43.
24. Dorđević S, Brajković G, Rančić D, Stojšić D, Zlatković M, Ćirić B. Toksikološko-hemijske analize biološkog materijala u Odeljenju za toksikološku hemiju CKT VMA u periodu 2006-2009. V Kongres Farmaceuta Srbije sa međunarodnim učešćem 2010.
25. Exiara T, Movrakanas AT, Papazoglou L, PapazoglouD, Christakidis D, Maltezos E. A prospective study of acute poisonings in a sample of Greek patients. *Cent Eur J Public Health* 2009; 17(3) 158-160. ГПЦКА
26. Avsarogullari L, Senol V, Akdur O, Akin A, Durukum P, Ozkan S. Characteristics of acute adult poisoning in a university hospital emergency department in central Turkey: a three-year analysis. *JPMA* 2012; 62(2): 129-133 ТУРСКА
27. Clark D, Murray DB, Ray D. Epidemiology and outcomes of patients admitted to critical care after self poisoning. *JICS* 2011; 12(4): 268-273. ИИКОТСКА2011
28. Matovic V, Buha A. Akutna trovanja lekovima. *Arhiv za farmaciju* 2012; 62: 83-91.
29. Srivastava A, Peshin SS, Kaleekal T, Gupta SK. An epidemiological study of poisoning cases reported to the National Poisons Information Centre, All India Institute of Medical Sciences. *Hum Exp Toxicol* 2005; 24(6):279-285.
30. Marikov P, Zlateva S, SobevaY, JovchevaM. Epidemiological analysis of acute intoxications in Varna region for a 15-years period. *Journal of IMAB-Annual procceding (Scientific papers)* 2007; 13(1): 96-7.
31. Jokanović M. Toksikologija. Nis: Milan Jokanović; 2010.p.348-349.
32. Joksović D. Основи фармакологије и токсикологије
33. Henry J, Volans G. ABC of poisoning. *British Medical Journal* 1984; 289: 1291-4.
34. Goldfrank LR. et al. Sedative-hypnotics. In: *Goldfrank's Toxicological Emergences*. 11th ed. Appleton Lange, Stamford, Connecticut. 2011; 1060-71.
35. Goldfrank LR. et al. Geriatric principles. In: *Goldfrank's Toxicological Emergences*. 11th ed. Appleton Lange, Stamford, Connecticut. 2011; 461-7.
36. Goldfrank LR. et al. Flumazenil. In: *Goldfrank's Toxicological Emergences*. 11th ed. Appleton Lange, Stamford, Connecticut. 2011; 1072-77.

37. Nordentoft M, Breum L, Munck LK, Nordestgaard AG, Hunding A, Laursen B, Brixler PA. High mortality by natural and unnatural causes: a 10 year follow up study of patients admitted to a poisoning treatment centre after suicide attempts. *British Medical Journal* 1993; 306:163
38. Jović-Stošić J. Trovanja korozivnim tečnostima dijagnostika i terapijske nedoumice. *Vojnosanitetski Pregled* 2006; 63(6): 593-9
39. Brusin MK, Krayeva Y. Highly concentrated acetic acid poisoning: 400 cases reviewed. *Asia Pacific Journal of Medical Toxicology* 2012;1(1): 3-9.
40. Jović Stošić J. Trovanja korozivnim materijama. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2009. p.8-16
41. Penner GE. Acid ingestion-toxicology and treatment. *Ann Emerg Med* 1980; 9:374-9
42. Cello JP, Fogel RP, Boland R. Liquid caustic ingestion. *Arch Intern Med* 1980; 40:501
43. Rumack BH, Bunington JD. Caustic ingestions: A rational look at diluents. *Clin Toxicol* 1977;11:27-34
44. Jović Stošić J. Trovanja korozivnim materijama. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2009.p.32-39
45. Goldfrank LR. et al. Caustic and batteries. In: *Goldfrank's Toxicological Emergences*. 6thed. Norwalk: Apellton & Lange. 1998; 1401-26
46. Di Costanzo J, Noirclerc M, Jouglard J. New therapeutic approach to corrosive burns of the upper gastrointestinal tract. *Gut* 1980; 21:370-5
47. Joksović D, Trovanja korozivima: prva pomoć, dijagnoza i lečenje. U: *Stručni dani SHMP. Zbornik radova*, 1989.
48. Padovan I, Balogh M, Nikšić-Ivančić M. Otorinolaringološke hitne mjere kod teških trovanja korozivnim sredstvima. U: *Akutna trovanja i njihov tretman, Treći somborski medicinski dani, Sombor*, 1978; 59-63.
49. Jović Stošić J, Babić G, Todorović V, Janković S, Doder R, Lukačević S. Hydrochloric acid ingestion-clinical and endoscopic study. *Toxicolo Letters* 2002;77-8.
50. van der Hoek W, Konradsen F. Risk factors for acute pesticide poisoning in Sri Lanka. *Tropical Medicine and International Health* 2005; 10(6): 589-596
51. Jeyaratnam. Acute pesticide poisoning; A major global Health problem. *World Health Statistics Quarterly* 1990; 43(3):139-144.
52. DHHS (NIOSH) Publication No. 2006-102 (2006).
53. Mitić M, Kecman I. Pesticidi u poljoprivredi i šumarstvu u Srbiji 2010. Beograd : Društvo za zaštitu bilja Srbije, Privredni pregled; 2010.

54. Marković M. Uticaj natrijum bikarbonata i standardnih antidota na acido-bazni status pacova akutno trovanih malationom. Doktorska disertacija, Univerzitet u Kragujevcu Fakultet medicinskih nauka; 2012.
55. Calvert GM, Plate DK, Das R, Rosales R, Shafey O, Thomsen C, et al., et al. Acute occupational pesticide-related illness in the US, 1998-1999: surveillance findings from the SENSOR-pesticides program. *Am J Ind Med* 2004; 45: 14-23.
56. Alarcon WA, Calvert GM, Blondell JM, Mehler LN, Sievert J, Propeck M, et al., et al. Acute illnesses associated with pesticide exposure at school. *JAMA* 2005; 294: 455-65.
57. Eddleston M, Sudarshan K, Senthilkumaran M, Reginald K, Karalliedde L, Senarathna L, et al., et al. Patterns of hospital transfer for self-poisoned patients in rural Sri Lanka: implications for estimating the incidence of self-poisoning in the developing world. *Bull World Health Organ* 2006; 84: 276-82.
58. Bertolote JM, Fleischmann A, Eddleston M, Gunnel D. Death from pesticide poisoning global response. *Br J Psychiatry* 2006; 189: 201-3.
59. Henao S, Arbelaez MP. Epidemiological situation of acute pesticide poisoning in the Central American Isthmus, 1992-2000. Pan American Health Organization (PAHO) PLAGSALUD. *Epidemiol Bull* 2002; 23: 5-9.
60. Establishment of pesticide poisoning database on human pesticide exposure: internal report. Thai Food and Drug Administration, Nakorn-Pathom Provincial Health Office; 2003.
61. Epidemiology of pesticide poisoning: harmonized collection of data on human pesticide exposure in selected countries. Geneva: International Programme on Chemical Safety/WHO; 2004.
62. Jokanović M. Toksikologija. Nis: Milan Jokanović; 2010. p.207
63. Soldatović D. Priručnik o važnijm otrovima. Beograd: Grafičko preduzeće "Slobodan Jović";1973.
64. Dreisbach H, True BL. (2005) Trovanja - Prevencija, dijagnoza i lečenje. Beograd: data status; 2005.
65. Ecobichon D. Toxic effects of pesticides. In Cassaret&Doulls toxicology. The Basic Scienca of Poisonings (C.D.Klaassen, Ed) 6th ed. New York: McGraw-Hill; 1995. p. 763-810
66. Murphy SD.Toxic effect of pesticides.In: In Cassaret&Doulls toxicology. The Basic Scienca of Poisonings. New York: Macmillan publishing Co.Inc; 1986. p. 519-581
67. Ellenhorn, M. Pesticides. u: Ellenhorn's Medical toxicology, Baltimore, itd: Williams and Wilkins; 1997. 1614-1629
68. Vučinić S. Akutna trovanja pesticidima. *Urgentna medicina, "Obeležja"*, 2002; 1174-1184.

69. Bošković B. Organofosforni insekticidi. u: Pesticidi, toksikologija i terapija trovanja, Beograd: Institut zaštite na radu; 1987.
70. Ballantyne B, Marrs TC. Pharmacology and toxicology of organophosphates. USA 1992.
71. Vojvodić V. Clinical picture, diagnosis and treatment of poisoning by organophosphate insecticides. Arh Hig Rada Toksikol, 1973; 24(4): 341-55
72. Minton NA, Murray VS. A review of organophosphate poisoning. Med Toxicol, 1988; 3(5): 350-75
73. Namba N. Cholinesterase inhibition by organophosphorus compounds and its clinical effects. Bull World Health Organ 1971;44 (1-3): 289-307.
74. Babić, G., Jović-Stošić, J., Todorović, V., Janković, S. (2002) Procena kliničke težine akutnih trovanja pesticidima prema skali težine trovanja. u: Beogradska konferencija sa međunarodnim učešćem o kontroli štetnih organizama u urbanoj sredini, (V), Beograd, Zbornik radova
75. Toit PW, Muller FO, Tonder WM, Ungerer MJ. Experience with the intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. S Afr Med J 1981; 60(6): 227-9
76. Jamil, H. Organophosphorus insecticide poisoning. J Pak Med Assoc, 1989; 39(2): 27-31
77. Levine RS, Doull J. Global estimates of acute pesticide morbidity and mortality. Rev Environ Contam Toxicol, 1992; 129: 29-50
78. Potrebić O, Jović Stošić J, Vučinić S, Todić J, Radulac M. Akutno trovanje glifosfat-surfaktantom sa neurološkim sekvelama i letalnim ishodom, 2009; 66(9):758.
79. Knežević A, Vurdelja N. Akutne intoksikacije rodenticidima u: Akutna trovanja I njihov tretman, Treći Somborski medicinski dani, 1978; 165-8
80. Ćurčić M, Dadasović J. Pokušana i izvršena samoubistva rodenticidima od 1968. do 2000. Godine. Medicinski pregled, 2001; 56(5-6): 256-260.
81. Jamaty C, Bailey B, Larocque A, Notebaert E, Sanogo K, Chauny JM. Lipid emulsions in the treatment of acute poisoning: a systematic review of human and animal studies 2010;48:1-27.
82. Putić V, Jović-Stošić J. Intravenous fat emulsion in clinical practice: nutrient and antidote. VSP prihvaćen rad za štampu (potvrda).
83. Marwick P, Levin A, Coetzee A. Recurrence of cardiotoxicity after lipid rescue from bupivacain- induced cardiac arrest. Anesth Analg 2009;108(4):1344-1346.
84. LipidRescue. Guy Weinberg. <http://www.lipidrescue.org>. Accesed 1 June 2009.
85. Jović-Stošić J, Putić V, Babić G, Đorđević S, Brajković G. Primena intravenske emulzije masti u lečenju trovanja antagonistima kalcijuma i beta blokatorima. 13. Kongres karmakologa I 3. Kongres kliničke farmakologije Srbije sa međunarodnim učešćem 2011; p.244.

86. Harchelroad FP, Palma A, Efficacy and safety of intravenous lipid therapy in a B-blocker overdose. *Clin. Toxicol* 2008; 46(7): 620.
87. Young AC, Velez LI, Kleinschmidt KC. Intravenous fat emulsion therapy for the intentional sustained-release verapamil overdose. *Resuscitation* 2009;80:591-593.
88. Kilibarda V, Đorđević S, Jović-Stošić J, Putić V, Jovanović M, Mihajlović D. Primena Intralipida u akutnom trovanju verapamilom- prikaz slučaja. *Timočki medicinski glasnik* 2011; 36(1):137
89. Jović-Stošić J, Gligić B, Putić V, Brajković G, Spasić R. Severe propranolol and ethanol overdose with wide complex tachycardia treated with intravenous lipid emulsion: A case report. *Clinical Toxicology* 2011; 49:426-430.
90. Kilibarda V, Jović-Stošić J, Đorđević S, Brajković G, Vučinić S, Putić V at all. Akutno trovanje propranololom i etanolom- prikaz slučaja. *Timočki medicinski glasnik* 2011; 36(1):136
91. Al-Duaij N, George M, O'Donnell K, Burns Ewald M. Lipid emulsion in massive imipramine overdose. *Clin Toxicol* 2009; 47: 460.
92. Harvey M, Cave G, Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity. *Ann Emerg Med* 2007;49(2):178-185.
93. Finn SDH, Uncles DR, Willers J, Sable N, Early treatment of a quetiapine and sertraline overdose with Intralipid, *Anesthesia* 2009;64(2):191-194.
94. US Patent 7261903- Lipid emulsions in the treatment of systemic poisoning
95. Picard J, Harrop-Griffiths W. Lipid emulsion to treat drug overdose: past, present and future. *Anaesthesia* 2009; 64(2): 119-21.
96. Cave G, Harvey M, Graudins A. Review article: Intravenous lipid emulsion as antidote: A summary of published human experience. *Emerg Med Australas* 2011; 23(2): 123-41.
97. Chapman K, Creton S, Kupferschmidt H, Randall Bond G, Wilks M, Robinson S. The value of acute toxicity studies to support the clinical management of overdose and poisoning; A cross-discipline consensus. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2010; 58: 354-9.
98. Vougiouklakis T, Boumba V, Mitselou A. Fatal poisoning in the region of Epirus, Greece, during the period 1998-2004. *Journal of Clinical Forensic Medicine* 2006; 13: 321-5.
99. Satar S, Seydaoglu G. Analysis of acute adult poisoning in a 6-year period and factors affecting the hospital stay. *Advances in Therapy* 2005;22(2): 137-147.
100. Koylu R, Dundar Z, Koylu O, Akinci E, Alkilli N, Gonen M at all. The experiences in a toxicology unit: A review of 623 cases. *J Clin Med Res.* 2014; 6(1):59-65.
101. Hovda KE, Bjornaas MA, Skog K, Opdahl A, Drottning P, Ekberk O, at al. Acute Poisonings Treated in Hospitals in Oslo: A One- Year Prospective Study (I): Pattern of Poisoning *Clinical Toxicology* 2008; 469 (1): 35-41.
102. Kavalci C, Demir A, Arslan ED, Yilmazi F, Durdu T, Yel C at al. Adult Poisoning Cases in Ankara: Capital City of Turkey. *International Journal of Clinical Medicine* 2012; 3:736-9
103. Liisanantti JH, Ala-Kokko TI, Dunder TS, Ebeling HE. Contributing factors in self-

- poisoning leading to hospital admission in adolescent in Northern Finland.
104. Chow P, Tierney MG, Dickinson GE. Acute In-toxications: Cases Presenting to an Adult Emergency Department. *Canadian Family Physician* 1992; 38(38):1379-1382.
 105. Limjindaporn C. Acute Poison Exposure in the Emergency Department: a 2-Year Study in University Hospital. *J Med Assoc Thai* 2010; 93(7): S41-S49
 106. Burillo-Putze G, Munne P, Duenas A, Pinillos MA, Naveiro JM, Cobo J, et al. National multicentre study of acute intoxication in emergency departments of Spain. *Eur J Emerg Med* 2003; 10: 101-4.
 107. Fernando R. The National Poisons Information Centre in Sri Lanka: the first ten years. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; 40: 551-5.
 108. Hawton K, Harriss L. Deliberate selfharm in people aged 60 years and over: characteristics and outcome of a 20-year cohort. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21(6): 572-581.
 109. Heyerdahl F, Bjornas MA, Hovda KE, Skog K, Opdahl A, Wium C et al. Acute Poisonings Treated in Hospitals in Oslo: A One-Year Prospective Study (II); clinical outcome. *Clinical toxicology* 2008a; 46(I):42-49.
 110. Lam SM, Lau AC, Yan WW. Over 8 years experience on severe acute poisoning requiring intensive care in Hong Kong. *Hum Exp Toxicol* 2010; 29(9): 757-765.
 111. Langlois S, Morrison P. Suicide deaths and suicide attempts. *Health Rep* 2002; 13(2):9-22.
 112. Townsend E, Hawton K, Harriss L, Bale E, Bond A. Substances used in deliberate self poisoning 1985-1997: trends and associations with age, gender repetition and suicide intent. *Soc Psychiatr Epidemiol* 2001; 36: 228-234.
 113. Hawton K. Sex and suicid. *Brit J Psychiat* 2000; 177: 484-5.
 114. Backman J, Ekman CJ, Alsen M, et al. Use of antidepressants in deliberate self-poisoning: psychiatric diagnoses and drugs used between 1987 and 1997 in Lund, Sweden. *Soc Psychiatry Epidemiol* 2003; 38(12): 684 – 689.
 115. Camidge DR, Wood RJ, Bateman DN. The epidemiology of self-poisoning in the UK. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56 (6):613-619.
 116. Cabo Valle M, Marti Lloret JB, Miralles Gisbert S, Marti Ciriquian JL. Etiology of intoxication: a study of 557 cases. *Eur J Epidemiol* 1993; 9(4):361-7.
 117. Seydaoglu G, Satar S, Alparslan N. Frequency and mortality risk factors of acute adult poisoning in Adana, Turkey, 1997-2002. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 2005; 72(6): 393-401.
 118. Lapatto-Reiniluoto O, Kivisto KT, Pohjola-Sintonen S, Luomanmaki K, Neuvonen PJ. A prospective study of acute poisoning in Finnish hospital patient. *Hum Exp Toxicol* 17(6): 307-311.
 119. Byard RW, Klitte A, Gilbert JD. Changing patterns of female suicide: 1986 – 2000. *J Clin Forensic Med* 2004; 11(3):123 – 128.
 120. Camidge DR, Wood RJ, Bateman DN. The epidemiology of self-poisoning in the UK. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 56(6):613 – 619.

121. Sayil I, Devrimci-Ozguven H; WHO/EURO Multicentre Study of Suicidal Behaviour Suicide and suicide attempts in Ankara in 1998: results of the WHO/EURO Multicentre Study of Suicidal Behaviour. *Crisis* 2002; 23(1):11 – 16.
122. Satar S, Seyadogly G, Akpikor A, Sebe A, Karakoc E, Gumusay U at all. Trends in acute adult poisoning in a ten-year period in Turkey: factor affecting in hazardous outcome. *Bratisl Lek Listy* 2009; 110(7): 404-411.
123. Jayakrishnan B, Al Asmi A, Al Qassabi A, Nandhagopal R, Mohammed I. Acute drug overdose: Clinical profile, etiologic, spectrum and determinants of duration of intensive medical treatment. *Oman Medical Journal* 2012; 27(6): 501-504
124. Burillo-Putze G. National multicentre study of acute intoxication in emergency department of Spain. *European Journal of Emergency Medicine* 2003; 10(2): 101-4.
125. Bjornas MA, Teige B, Hovda KE, Ekeberg O, Heyerdahl F, Jacobsen D. Fatal poisoning in Oslo: one year observational study. *BMC emerg med* 2010; 10:13.
126. Pohjola-Sintonen S, Kivisto KT, Vuori E, Lapatto-Reiniluoto O, Tiula E, Neuvonen PJ. Identification of drugs ingested in acute poisoning: correlation of patient history with drug analyses. *Ther Drug Monit* 2000; 22(6): 749-752.
127. Soar J, Perkins GD, Abbas G, Alfonzo A, Barelli A, Bierens JJ at all. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: Electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation* 2010; 81(10):1400–1433.
128. Cengiz M, Baysal Z, Ganidagli S, Altindag A. Characteristic of poisoning cases in adult intensive care unit in Sanliurfa, Turkey. *Saudi Med J* 2006; 27(4):497-502.
129. Adnet F, Minadeo JP, Finot MA, Borron SW, Fauconnier V, Lapandry C at all. A survey of sedation protocols used for emergency endotracheal intubation in poisoned patients in the French prehospital medical system. *European Journal of Emergency Medicine* 1998b; 5(4):415-9.
130. Adnet F, Borron SW, Finot MA, Lapandry C, Baud FJ. Intubation difficulty in poisoned patients: association with initial Glasgow Coma Scale score. *Acad Emerg Med* 1998a; 5(2): 123-7.
131. Alaspaa AO, Kuisma MJ, Hoppu K, Neuvonen PJ. Out-of-hospital administration of activated charcoal by emergency medical services. *Ann Emerg Med* 2005; 45(2): 207-212.
132. Berlac P, Hyldmo PK, Kondstad P, Kurola J, Nakstad AR, Sandberg M. Prehospital airway management; guidelines from a task force from the Scandinavian Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52(7): 897-907.
133. Erdogan M, Aydogan M, Ozgul U, Ulcar M, Colac C, Gedik E at al. Characteristics and outcomes of adult patients receiving mechanical ventilation due to acute poisoning. *Turk Yogun Bakim Dernegi Dergisi* 2013; 11:54-9.
134. Cretikos MA, Parr MJ. Drug related admissions to intensive care: the role of illicit drugs and self poisoning. *Crit Care Resusc* 2003; 5(4):253-7.

135. Christ A, Arranto CA, Schindler C, Klima T, Hunziker PR, Siegemund M, et al. Incidence, risk factors, and outcome of aspiration pneumonitis in ICU overdose patients. *Intensive Care Med* 2006;32(9):1423-7.
136. Isbister GK, Downes F, Sibbritt D, Dawson AH & Whyte IM Aspiration pneumonitis in an overdose population: frequency, predictors, and outcomes. *Crit Care Med* 2004; 32(1): 88–93.
137. Mokhlesi B, Leiken JB, Murray P & Corbridge TC Adult toxicology in critical care: part I: general approach to the intoxicated patient. *Chest* 2003; 123(2): 577–592.
138. Caravati EM, Bossart PJ. Demographic and electrocardiographic factors associated with severe tricyclic antidepressant toxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991;29(1):31-43.
139. Carillo-Esper R, Carillo-Cordova D, Carillo-Cordova DM, Carillo-Cordova CA, Vilena Lopez EL. Electrocardiographic changes in acute tricyclic antidepressant overdose. *Rev Invest Med Mex* 2012; 19(3): 180-3.
140. Balit C, Isbister G, Hackett LP, White I. Quetiapin poisoning: A case series. *Annals of Emerg Medicine* 2003; 42(6): 751-8.
141. Liisanantti JH, Ohtonen P, Kiviniemi O, Laurilla JJ, Ala-Kokko TI. Risk factors for prolonged intensive care unit stay and hospital mortality in acute drug poisoned patients: An evaluation of the physiologic and laboratory parameters on admission. *Journal of Critical Care* 2011; 26:160-5.
142. Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, Vale JA. Single-dose activated charcoal. *Clin Toxicol (Phila)* 2005; 43(2): 61–87.
143. Cooper GM, Le Couteur DG, Richardson D, Buckley NA. A randomized clinical trial of activated charcoal for the routine management of oral drug overdose. *QJM* 2005a; 98(9): 655–660.
144. Merigian KS & Blaho KE Single-dose oral activated charcoal in the treatment of the self-poisoned patient: a prospective, randomized, controlled trial. *Am J Ther* 2002; 9(4):301–8.
145. Eddleston M, Juszczak E, Buckley NA, Senarathna L, Mohamed F, Dissanayake W et al. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371(9612): 579–587.
146. Longmire AW, Seger DL. Topics in clinical pharmacology: Flumazenil, a benzodiazepine antagonist. *Am J Med Sci* 1993; 306: 49-52.
147. Weinbroum A, Rudick V, Sorkine P, Nevo Y, Halpera P, Geller E et al. Use of Flumazenil in the treatment of drug overdose: A double blind and open clinical study in 110 patients. *Crit Care Med* 1996; 24: 199-206.
148. Barnett R, Grace M, Boothe P, Latozek K, Neal C, Legatt D et al. Flumazenil in drug overdose: Randomized, placebo-controlled study to assess cost effectiveness. *Crit Care Med* 1999; 27: 78-81
149. de Pont AC. Extracorporeal treatment of intoxications. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13(6): 668–673.
150. Weinberg GL, VadeBoncouer T, Ramaraju GA, Garcia-Amaro MF, Cwik MJ.

- Pretreatment or resuscitation with a lipid infusion shifts the dose-response to bupivacaine-induced asystole in rats. *Anesthesiology* 1998; 88(4): 1071–5.
151. Harvey M, Cave G. Intralipid outperforms sodium bicarbonate in a rabbit model of clomipramine toxicity. *Acad Emerg Med* 2007; 49(2): 178–85.
 152. Harvey M, Cave G, Hoggett K. Correlation of plasma and peritoneal dialysate clomipramine concentration with hemodynamic recovery after intralipid infusion in rabbits. *Acad Emerg Med* 2009; 16(2): 151–6.
 153. Van de Velde M, Wouters PF, Rolf N, Van Aken H, Flameng W, Vandermeersch E. Long-chain triglycerides improve recovery from myocardial stunning in conscious dogs. *Cardiovasc Res* 1996; 32(6): 1008–15.
 154. Di Gregorio G, Schwartz D, Ripper R, Kelly K, Feinstein DL, Minshall RD, et al. Lipid emulsion is superior to vasopressin in a rodent model of resuscitation from toxin-induced cardiac arrest. *Crit Care Med* 2009; 37(3): 993–9.
 155. Sirianni AJ, Osterhoudt KC, Calello DP, Muller AA, Waterhouse MR, Goodkin MB. Use of lipid emulsion in the resuscitation of a patient with prolonged cardiovascular collapse after overdose of bupropion and lamotrigine
 156. Lowe JE, Graham DY, Boisaubin EV, Lanza FL. Corrosive injury to the stomach: The natural history and role of fiberoptic endoscopy. *Am J Surg* 1979; 137:803-6.
 157. Todorovic V, Jovic-Stosic J, Babic G, Vucinic S, Joksovic D. Treatment of acute intoxications at National Poison Control Centre in Belgrade. EAPCCT XXIII International Congress Programme and Abstracts, Rome, 2003, a.154.
 158. Jović-Stošić J. Procena težine i ishoda trovanja korozivnim tečnostima primenom skora sistemskog inflamatornog odgovora (doktorska disertacija). Beograd: Vojnomedicinska akademija; 2004.
 159. Estrera A, Taylor W, Mills LJ. Corrosive burns of the esophagus and stomach: A recommendation for an aggressive surgical approach. *Ann Thorac Surg* 1986; 41:276-83.
 160. Crain EF, Gershel JC, Mezey, AF. Caustic ingestions - Symptoms as predictors of esophageal injury. *Am J Dis Child* 1984; 138:863-5.
 161. Gaudreault P, Parent M, McGuigan MA. Predictability of esophageal injury from signs and symptoms: A study of caustic ingestion in 378 children. *Pediatrics* 1983; 71:767-70.
 162. Jović-Stošić J, Babic G , Todorovic V, Jovanovic M. Acetic acid ingestion-corrosive injury and systemic toxicity. *Clinical Toxicology* 2007; 45:358.
 163. Fulton JA, Rao RB. Caustics. In: , Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hofman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8th ed. Norwalk: Apellton&Lange; 2006.p. 1405-16.
 164. Jović-Stošić J. Trovanja korozivnim materijama. Zadužbina Andrejević, 2009.

165. Hrabetz H, Thierman H, Felgenhauer N, Zilker T, Haller B, Nahrig J. at al. Organophosphate poisoning in the developed world – A single centre experience from here to millenium. *Chemico-Biological Interactions* 2013; 206: 561-8.
166. Liu JH, Chou CY, Liu JY, Liao PY, Lin PW, Lin HH at al. Acid-base interpretation can be predictor of outcome among patients with acute organophosphate poisoning before hospitalization. *American Journal of Emergency Medicine* 2008; 26: 24-30.
167. Eddleston M, Buckley, Eyer P, Dawson AH. Managment of acute organophosphorus pesticide poisoning. *Lancet* 2008; 371:597-607.
168. Hsu CF, Tsai MJ, Chen KC, Wu RC, Hu SC. Can mortality from agricultural pesticide poisoning be predicted in the emergency department? Findings from a hospital-based study i eastern Taiwan.
169. Roberts D, Wilks M, Roberts M, Swaminathan R, Mohamed F, Dawson A at al. Changes in cocentrations of creatinine, cystatin C and NGAL in patients with acute paraquat self-poisoning. *Toxicology Letters* 2011; 202: 69-74.
170. Gil HW, Kang MS, Yang JO, Lee Y, Hong SY. Association between plasma paraquat level and outcome of paraquat poisoning in 375 paraquat poisoning patients. *Clin. Toxicol.* 2008; 46:515-8.
171. Senarathna I, Eddleston M, Wilks MF, Woollen BH, Tomenson JA, Roberts DM at al. Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration. *Q J Med* 2009; 102: 251-9.
172. Kang EJ, Seok SJ, Lee KH, Gil HW, Yang JO, Lee EY, at al. Factors for determining survival in acute organo phosphate poisoning. *Korean J Intern Med* 2009; 24: 362-7.
173. Lee HL, Lin HJ, Yeh ST, Chi CH, Guo HR. Presentation of patients of poisoning and predictors of poisoning- related fatality: findings from a hospital based prospective study. *BMC Public Health* 2008;8:7.
174. Munidosa UA, Gawarammana IB, Kularatne SA, Kumorasiri PV, Goonasekera CD. Survival patern in patiens with acute organophosphate poisoning receiving intensive care. *J Toxicol Clin* 2004; 42:343-7.
175. Grmec S, Mally S, Klemen P. Glasgow Coma Scale score and QTc interval in the prognosis of organophosphate poisoning. *Acad Emerg Med* 2004; 11: 925-930.
176. Sugur M, Guven M. Intensive care management of organophosphate insectide poisoning . *Crit Care* 2001; 5: 211-5.
177. Brahmi N, Mokline A, Kouraiichi N, Ghorbel H, Blel Y, Thabet H, at al. Prognostic value of human erythrocyte acetyl cholinesteraze in acute organophosphate poisoning. *American Journal of Emergency Medicine* 2006; 24: 822-7.
178. Lee P, Tai DY. Clinical features of patients with acute organophosphate poisoning requiring intensive care. *Intensive Care Med* 2001; 27: 694-9.
179. Setlur R, Sharma RM. Severe metabolic acidosis secondary to organophosphate poisoning. *Anesth Analg* 2005;101: 1894.
180. Ballali-Mood M, Ayati MH, Ali-Akbarian H, Effects of high doses of sodium bicarbonate in acute organophosphate pesticide poisoning. *Clin Toxicol* 2005; 43:571-4.

181. Chacko J, Elangovan A. Late onset, prolonged asystole following organophosphate poisoning: a case report. *J Med Toxicol.* 2010; 6: 311-4
182. Vijayakumar S, Fareedullah M, Ashok Kumar E, Mohan Rao K. A prospective study on electrocardiographic findings of patient with organophosphorus poisoning. *Cardiovasc Toxicol* 2011; 11:113-7.
183. Wang MH, Tseng CD, Bair SY. Q-T interval prolongation and pleomorphic ventricular tachyarrhythmia in organophosphate poisoning: report of case. *Hum Exp Toxicol* 1998; 17: 587-590.
184. Karki P, Ansari JA, Bhandary S. Cardiac and electrocardiographical manifestations of acute organophosphate poisoning. *Singapore Med J* 2004; 45: 385-9.
185. Tsai JP, Lee RP, Wang CH, Fang TC, Hsu BG. A clinical study of prognosis and glucocorticoid pulse treatment in patient with acute Paraquat intoxication. 2009; 21(2):156-160.
186. Sittipunt C. Paraquat poisoning. *Respir care* 2005;50:383-5
187. Noshad H, Ansarin K, Ardalan MR, Ghaffari AR, Safa J, Nezami N. Respiratory failure in organophosphate insecticide poisoning. *Saudi Med J* 2007;28:405-7.
188. Gaspari RJ, Paydarfar D. Pathophysiology of respiratory failure following acute dichlorvos poisoning in a rodent model. *Neurotoxicology* 2007; 28: 664-670.
189. Lin TJ, Jiang D, Chan HM, Hung DZ, Li HP. Prognostic factors of organophosphate poisoning between the death and survival groups. *Kaohsiung J Med Sci* 2007; 23 (4): 176-181.
190. Yen TH, Lin JL, Lin-Tan DT, Hsu CW, Weng CH, Chen YH. Spectrum of corrosive esophageal injury after intentional paraquat ingestion. *American Journal of Emergency Medicine* 2010; 28:728-733.
191. Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, Huang WH. Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. *Crit Care Med* 2006; 34:368-373.
192. McMaster A, Ray DW. Modeling the glucocorticoid receptor and producing therapeutic agents with anti-inflammatory effects but reduced side-effects. *Exp Physiol* 2007; 92: 299-309.
193. Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Remiao F, Sanchez-Navarro A, Bastos ML, Carvalho F. Single high dose dexamethasone treatment decrease the pathological score and increase the survival rate of paraquat-intoxicated rats. *Toxicology* 2006; 227:73-85.
194. Tsao TC, Juang YC, Lan RS. Respiratory failure of acute organophosphate and carbamate poisoning. *Chest* 1990; 98:631-6.
195. Yamashita M, Tanaka J. Human mortality in organophosphate poisonings, *Vet Hum Toxicol* 1997;39:84-5.
196. Bissbort SH, Vermaak WJH, Elias J. Novel test and its automation for the determination of erythrocyte acetylcholinesterase and its application to organophosphate exposure. *Cli Chim Acta* 2001; 303: 139-145.
197. Thiermann H, Szinicz L, Eyer P. Correlation between red blood cell acetylcholinesterase activity and neuromuscular transmission in organophosphate poisoning. *Chem Biol Interact* 2005; 157-158:345-7.

- 198.** Kamal AA, Elgarhu MT, Maklady F. Serum choline esterase and liver function among a group of organophosphate pesticides sprayers in Egypt. *J Toxicol Clin Exp* 1990;10:427-435.
- 199.** Worek F, Thierman L, Szinicz L, Eyer P. Kinetic analysis of interactions between human acetylcholinesterase, structurally different organophosphorus compounds and oximes. *Biochem Pharmacol* 2004; 68:237-248.
- 200.** Walkar SS, Bonventre JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:672-9.
- 201.** Lee HL, Chen KW, Chi CH, Huang WH, Tsai. Clinical presentation and prognostic factors of a glyphosate-surfactant herbicide intoxications: a review of 131 cases. *Acad Emerg Med* 2000; 7: 906-910.