

Oksijen Kullanılmaması Gereken Bir Olgu: Paraquat Zehirlenmesi

A Case Which Oxygen is Contraindicated: Paraquat Intoxication

Birdal GÜLLÜPINAR,¹ Neşe ÇOLAK ORAY,¹ Aydın SARIHAN,¹
Hasan GÜNEŞ,¹ Sinem EVCİM,² Yeşim TUNCOK²

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, İzmir;

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Paraquat yüksek derecede toksik bir herbisitdir. Ülkemizde kullanımı kısıtlandıktan sonra paraquat zehirlenmeleri nadir görülmektedir. Kliniğimizde ilk defa karşılaştığımız ve kısa sürede ölüme sonuçlanan olgumuzu sunarak diğer zehirlenmelere göre daha farklı olan tedavi yaklaşımını gözden geçirmeyi istedik. Kırk üç yaşında erkek hasta, özkıyım amaçlı 1/2 çay bardağı paraquat içtikten sonra acil servise başvurdu. Muayenesi orofarenks hiperemisi dışında normaldi. Hastaya akciğer fibrozisini önlemek için metilprednizolon ve siklofosfamid tedavisi başlandı. İzlemede solunum sıkıntısı nedeniyle entübe edildi ve düşük tidal volümlü ventilasyon başlandı. Entübasyon esnasında hipofarenks ve kord vokallerde ülsere lezyonlar gözlemlendi. Başvurusunun ilk 24 saati içinde çoklu organ yetmezliği gelişen hasta izleminin 3. gününde aniden bradikardi ve asistoli gelişerek kaybedildi.

Anahtar sözcükler: Çoklu organ yetmezliği; paraquat; zehirlenme.

SUMMARY

Paraquat is a highly toxic herbicide. Poisoning with paraquat is rare in our country since its use is restricted. We would like to review the treatment approach which is quite different from other poisonings by presenting the case we came across for the first time in our clinic and resulted in death in a very short time. A 43 year old patient was presented to emergency room after ingestion of a half cup of paraquat in a suicide attempt. His examination findings were normal except hyperemia in oropharynx. The patient was started on methylprednisolone and cyclophosphamide to avoid pulmonary fibrosis. He was intubated and started on low tidal volume ventilation due to respiratory distress. Ulcerated lesions were observed on hypopharynx and vocal cords during intubation. The patient developed multiple organ failures in the first 24 hours of admission, died to suddenly developed bradycardia and asystole in the third day of follow up.

Key words: Multiple organ failure; paraquat; poisoning.

Giriş

Paraquat yüksek toksisite gösteren ve içeriği dipyridium bileşiği (1,1'-dimethyl-4,4'-dipyridylum) olan bir herbisittir.^[1,2] Asya ve Pasifik ülkeleri ile İspanya paraquat zehirlenmelerinin sık görüldüğü ülkelerdendir.^[3-5] Ülkemizde kullanımı kısıtlandığı için zehirlenme olgularına nadiren rastlanmaktadır. Yüksek dozda alındığında kısa sürede akciğer, karaciğer, kalp ve böbrekleri etkileyen çoklu organ yetmezliğine, son-

rasında da sıklıkla ölüme neden olur. Ayrıca oral mukoza ve özefagusta kostik etki ile yanık oluşturur. Düşük dozda alındığında ise geç dönemde akciğer fibrozisine neden olur.^[1,2]

Özkıyım amaçlı paraquat içtikten dört saat sonra başvuran ve kısa sürede ölüme sonuçlanan olgumuzu sunmak ve farklı tedavi yaklaşımı gerektiren bu zehirlenmeyi tartışmayı amaçladık.

Geliş tarihi (Submitted): 18.03.2011 **Kabul tarihi (Accepted):** 30.05.2011

İletişim (Correspondence): Dr. Neşe Çolak Oray, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı, 35320 İzmir, Turkey

e-posta (e-mail): nese.oray@deu.edu.tr

Olgu Sunumu

Kırk üç yaşında erkek, eşiyle tartışma sonrası özkıyım amaçlı yarım çay bardağı (yaklaşık 10 gr kadar, 125 mg/kg) paraquat içeren Gramoxone® isimli ilacı içtikten 4 saat sonra, bulantı ve kusma yakınmasıyla acil servise başvurdu. Özgeçmişinde penisilin alerjisi dışında herhangi bir hastalık yoktu. Gelişte kan basıncı 126/76 mmHg, nabız 78/dk, solunum sayısı 18/dk, ateş 36.8°C, oda havasında oksijen satürasyonu %94 idi. Hastanın bilinci açık, kooperasyon ve oryantasyonu tamdı. Fizik muayesinde, anormal bulgu olarak sadece orofarenks hiperemisi saptandı.

Hastanemizin ilaç ve Zehir Danışma Merkezinin önerisiyle, paraquat alımından yaklaşık 4 saat sonra başvurduğu için hastaya gastrointestinal sistem dekontaminasyonu uygulanmadı. Monitörlü gözleme alınan hastanın EKG'si normal sinüs ritmindeydi, QRS genişliği ya da QT uzaması yoktu. Akciğer grafisi normal olarak değerlendirildi. İzlem sırasında paraquat alımının 18. saatinde hastanın ateşi 38.4°C'ye yükseldi. Ateş yüksekliği intravenöz metamizol ve parasetamol tedavisine yanıt vermedi. Tekrarlayan fizik muayene, akciğer grafisi ve tam idrar tahlilinde ateşe yol açabilecek herhangi bir odak bulunamadı. Paraquat alımının 23. saatinde anestezi yoğun bakıma alınan hastaya akciğer fibrozisini önlemek için 1 gr/gün metilprednizolon ve 15 mg/kg/gün siklofosamid, 3 saatte gidecek şekilde intravenöz yolla uygulandı. Hastanın acil servis ve yoğun bakım izleminde akciğer ödemeine ait muayene ve radyolojik bulguları gelişmedi. Başvuru sırasında oksijen satürasyonu %90'ın altına düşmediği için hastaya oksijen verilmedi. Paraquat alımının 30. saa-

tinde, solunum yetmezliği gelişen hasta entübe edildi. Entübasyon sırasında hipofarinks bölgesinde ve kord vokallerde ülsere lezyonlar gözlemlendi. Hasta Kontrollü Mekanik Ventilasyon (Controlled Mechanical Ventilation-CMV) modunda, düşük tidal volümde, 0.35 FiO₂ ile, inspiratuvar volüm 480 ml, inspiriyum ekspiriyum oranı ½ olacak şekilde, +5 ekspiriyum sonu pozitif basınç (Pozitif end expiratuvar pressure - PEEP) açılarak solutuldu.

Başvurusundan itibaren idrar çıkışı olmayan hastanın izleminde böbrek yetmezliği ve metabolik asidoz (arteriyel kan gazında pH 7.2, HCO₃: 17.4) gelişti. Hasta başvurusunun 47. saatinde acil hemodiyalize alınabildi. Ayrıca izleminde ilk 24 saatte tepe değerine ulaşan kan amilaz düzeyi yüksekliği ve ikinci günde tepe değerine ulaşan karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme de görüldü (Tablo 1).

İzleminde taşikardi için 3 mg/kg/saat dozunda esmolol hidroklorür infüzyonu, sonrasında da hipotansiyon için 20 mcg/kg/dk dozunda dopamin infüzyonuna uygulandı. Hipotansiyonun dopamine yanıt vermemesi üzerine noradrenalin (5 mcg/kg/dk) tedavisine geçildi. İdrar çıkışı olmayan ve ateşi düşürülemeyen hasta çoklu organ yetmezliği olarak değerlendirildi. İzlemin üçüncü gününde, paraquat alımından sonraki 68. saatte aniden bradikardi ve asistoli gelişen hasta kardiyopulmoner resüsitasyona yanıt vermedi.

Tartışma

Paraquat hızlı etkili, ucuz ve etkin bir herbisit olmasına karşın insanlarda ciddi zehirlenmelere yol açmaktadır. Herbi-

Tablo 1. Hastanın başvurusu ve izlemi sırasındaki laboratuvar sonuçları

	Başvuru	1. gün	2. gün	2. gün	3. gün	Normal sınırlar
		Hemodiyaliz sonrası				
Üre azotu (mg/dL)	15	41	38	30	44	9.8 - 20.1
Kreatinin (mg/dL)	1.1	4.6	6.7	5.7	6.9	0.6 - 1.3
Na (mmol/L)	138	127	128	131	133	136 - 145
K (mmol/L)	3.8			5.2	5.5	3.5 - 5.1
AST (U/L)	44		508	415		5 - 34
ALT (U/L)	76		681	565		0 - 55
Amilaz (U/L)	164	2294	1630	1439		25 - 125
Kreatin kinaz (U/L)		4555	4002	4267		30 - 200
Total bilirubin (mg/dL)	1.2	5.1	6.7	6.7	7.1	0.2 - 1.2
APTT	24.9	32.6	45.5	51.2	48.5	25.9 - 36.6
Beyaz küre	27.7	24.6	34.7	29.5	23.3	4 - 10.3
Hemoglobin	16.3	16.7	15.4	16.5	18.0	13.5 - 17.5
Trombosit	328	256	259	180	159	156 - 373

sit amaçlı sprey halinde kullanıldığında dahi deriden, gözden ve üst solunum yolundan az da olsa emilerek bölgesel doku hasarı oluşturabilir.^[6,7] İlk piyasaya çıktığı 1962 yılından beri, çoğunu özkıyım amaçlı paraquat alan erişkinlerin oluşturduğu zehirlenmelere bağlı binlerce ölüm bildirilmiştir.^[1] Türkiye’de kullanımı kısıtlanmış olan paraquat zehirlenmesine ilişkin veriler birkaç olgu sunumuyla sınırlıdır.^[8] Olgumuz Türkiye’den bildirilen ve ulaşabildiğimiz ölümle sonuçlanan ikinci olgudur.

Paraquat, bitkilerde fotosentez sırasında NADP ve NADPH üretimini azaltıp, serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olarak direk toksik etki gösterir. Böylece hücre membranındaki lipid yapıların etkilenmesiyle membran bütünlüğü bozulur. İnsanda da benzer mekanizmayla oksijenlenmenin en fazla olduğu akciğerlerde geri dönüşümsüz fibrozise neden olur.^[9]

Paraquat zehirlenmesi, klinik belirti ve bulguları alınan doz ile bağlantılı olarak hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırılır. Düşük dozda (<20 mg/kg) bulantı ve ishal gibi hafif gastrointestinal yakınmalar ve sıklıkla tam iyileşme görülürken, yüksek dozda (20-40 mg/kg) orofarinkste yanıklar, farinkste psödomembranlar, dudak, dil, farinks ve özefagusta ülserasyon, kusma, karın ağrısı, ishal, böbrek ve karaciğer yetmezliği görülür. Başlangıç belirtilerini kısa sürede ilerleyen akciğer fibrozisi ve 2-10 hafta içinde ölüm izler. Çok yüksek dozda (>50 mg/kg) alındığında ise 72 saat gibi kısa bir sürede ölüme ilerleyen çoklu organ yetmezliği görülür.^[1,2,4,10] Ölüm oranının %64-75’e kadar yükseldiği olgu serileri bildirilmiştir.^[1,11] Hastamız yaklaşık 125 mg/kg dozda paraquat içmişti ve öngörülebileceği gibi alımdan 68 saat sonra kaybedildi.

Paraquat zehirlenmesinin tanısında öykü ve klinik belirtiler yanı sıra, 24 saat içinde alınan idrar ya da kan örneğinde paraquat ölçümü tanı koydurucudur. Paraquat düzeyinin hastanın sağ kalımı, prognozu hakkında da fikir verdiği ileri sürülmektedir.^[1,11,12] Hastamızda kan ya da idrar paraquat düzeyi ölçülememesine karşın, hastanın içtiği paraquat içeren şişenin getirilmesi ve tipik klinik bulguları nedeniyle, paraquat zehirlenmesi dışında başka bir ayırıcı düşünülmedi.

Paraquat zehirlenmesinde alınan miktar, yaş, solunum hızı, PH, kan üre azotu, beyaz küre sayısı, amilaz seviyesi ve etkilenen organ sayısı arttıkça sağ kalım oranı azalmaktadır. Genç yaş, alınan miktarın az olması, deri ve inhalasyonla alım, asidoz ve organ yetmezliklerinin düşük derecede olması ise sağ kalım oranını artırır.^[6] Ağız yoluyla yüksek dozda paraquat alan hastamızın izleminde böbrek fonksiyon bozukluğu, nötrofil hakimiyeti olan beyaz küre yüksekliği, amilaz ve karaciğer fonksiyon testi yüksekliği mevcuttu. Bu bulgular ölüm riskinin yüksek olduğunun göstergesiydi.

Acil serviste, zehirlenen hastaya yaklaşımda oksijen tedavi-

si, standart bir “güvenlik çemberi” uygulamasıdır. Paraquat ve bleomisin zehirlenmeleri ise oksijen uygulanmaması gereken sıra dışı iki durumdur. Paraquat zehirlenmesinde, serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve akciğer fibrozisini arttıracak kaygısı ile, oksijen satürasyonu %90’ın altına düşmedikçe oksijen verilmemelidir. Paraquat zehirlenmelerinde %14 gibi düşük oksijen konsantrasyonlarının kullanılması (hipoksik ventilasyon) öneren çalışmalar da mevcuttur.^[13] Hastamızın acil servise başvurusu sırasında hipoksi saptanmadığından oksijen tedavisi verilmedi. Yoğun bakım izleminde solunum sıkıntısının başlaması üzerine oksijen tedavisine başlandı ve entübe edildikten sonra da düşük tidal volüm ve düşük FiO₂’li (6 ml/kg tidal volüm ve 0.35 FiO₂) ventilasyon uygulandı.

Paraquatın mide bağırsak kanalından emilen miktarının %90’ından fazlası 12-24 saat içinde böbreklerden atılır. Böbrek fonksiyonlarının normal olduğu durumda böbrekten atılımı yüksek orandadır.^[1,2] Tedavide hemoperfüzyon ve hemodiyaliz yeri tartışmalıdır. Hayvan çalışmaları ve insanlardaki olgu bildirimleri hemoperfüzyonun yararlı olduğunu bildirmekle beraber sağ kalımı arttırdığına ilişkin kontrollü çalışmalar yoktur. Yine paraquat alımından sonraki ilk 4 saat içinde hemoperfüzyona başlanması ve 6-8 saat sürdürülmesi önerilmektedir. Etkililiği konusunda yeterli kanıt olmamasına karşın, hemoperfüzyon yapılmadığı durumlarda hemodiyaliz tercih edilebilir.^[2] Hastamızın başvuru sırasında böbrek fonksiyonları normal olmasına karşın izlemde hızla böbrek yetmezliği gelişti. Hastanemizde hemoperfüzyon yapılmadığı için planlanan hemodiyaliz teknik nedenlerle ancak 47. saatte uygulanabildi. Zehirlenmenin bu kadar ciddi olması ve hızla ölümle sonuçlanmasında, böbrek fonksiyon bozukluğuna bağlı paraquatın atılamamasının ve erken hemoperfüzyon uygulanmamasının da etkili olduğunu düşünmekteyiz.

Paraquat zehirlenmesi olgularının çoğu akciğer fibrozisi nedeniyle yaşamını kaybetmektedir. Akciğerdeki inflamasyona bağlı hasarın tedavisinde pulse metilprednizolon ve siklofosamid tedavisinin inflamasyonun şiddetini ve indüklenmiş lökopeniyi azaltarak akciğer fibrozisini yavaşlattığı ileri sürülmekle birlikte etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Yapılan çalışmalar ve metaanalizlerde pulse metilprednizolon ve siklofosamid tedavisinin akciğer hasarını önlemede etkili olduğu ve ölüm oranlarını anlamlı oranda azalttığı saptanmıştır.^[4,5,9] Literatürde sınırlı sayıda paraquat zehirlenmesi olgusunda ciddi solunum yetmezliği tedavisinde akciğer transplantasyonu uygulanmıştır.^[14] Paraquat zehirlenmesine bağlı ciddi akciğer etkilenmesi durumunda transplantasyon bir seçenek olarak düşünülebilir. Hastamıza yoğun bakıma yatışından itibaren pulse metilprednizolon ve siklofosamid tedavisine başlanmasına karşın çoklu organ yetmezliği engellenemedi ve yaşamını kaybetti.

Sonuç

Paraquat zehirlenmesinin akciğer fibrozisi ve çoklu organ yetmezliği nedeniyle mortalitesi yüksektir. Acil servis hekimleri paraquat zehirlenmesinde düşük völümlü oksijen desteği, metilprednizolon ve siklofosamid gibi sıra dışı tedavi yöntemlerini ve hemoperfüzyonu erken dönemde planlamalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazar(lar) çıkar çatışması olmadığını bildirmiş(lerdir)tir.

Kaynaklar

1. Tominack RL. Herbicides. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, editors. Goldfrank's toxicologic emergencies. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2006. p. 1540-5.
2. Geller RJ. Paraquat and diquat. In: Olson KR, editor. Poisoning and drug overdose. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2004. p. 296-8.
3. Kim SJ, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Hong SY. The clinical features of acute kidney injury in patients with acute paraquat intoxication. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:1226-32.
4. Afzali S, Gholyaf M. The effectiveness of combined treatment with methylprednisolone and cyclophosphamide in oral paraquat poisoning. *Arch Iran Med* 2008;11:387-91.
5. 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;34:368-73.
6. Lee EY, Hwang KY, Yang JO, Hong SY. Predictors of survival after acute paraquat poisoning. *Toxicol Ind Health* 2002;18:201-6.
7. Soloukides A, Moutzouris DA, Kassimatis T, Metaxatos G, Hadjiconstantinou V. A fatal case of paraquat poisoning following minimal dermal exposure. *Ren Fail* 2007;29:375-7.
8. Demir A, Balcı G, Taşdöğen N, Aydoğdu Z, Çelikten E. Paraquat intoksikasyonu (Bir olgu nedeniyle). *Solunum Hastalıkları* 2001;12:309-12.
9. Winchester JF. Paraquat poisoning. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/paraquat-poisoning>. Accessed April 20, 2011.
10. Agarwal R, Srinivas R, Aggarwal AN, Gupta D. Immunosuppressive therapy in lung injury due to paraquat poisoning: a meta-analysis. *Singapore Med J* 2007;48:1000-5.
11. Jones AL, Elton R, Flanagan R. Multiple logistic regression analysis of plasma paraquat concentrations as a predictor of outcome in 375 cases of paraquat poisoning. *QJM* 1999;92:573-8.
12. Scherrmann JM, Houze P, Bismuth C, Bourdon R. Prognostic value of plasma and urine paraquat concentration. *Hum Toxicol* 1987;6:91-3.
13. O'Driscoll BR, Howard LS, Davison AG; British Thoracic Society. BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax* 2008;63 Suppl 6:vi1-68.
14. Licker M, Schweizer A, Hohn L, Morel DR, Spiliopoulos A. Single lung transplantation for adult respiratory distress syndrome after paraquat poisoning. *Thorax* 1998;53:620-1.