

OLGU SUNUMU / CASE REPORT

GEÇ BAŞLANGIÇLI FATAL PARAQUAT İNTOKSİKASYONU

LATE ONSET FATAL PARAQUAT INTOXICATION

¹Levent ÖZDEMİR, ²Mehmet ÇALIK, ³Handan BİRBİÇER¹Bayburt Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Bayburt, Türkiye²Mersin Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, İçel, Türkiye³Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İçel, Türkiye¹Bayburt State Hospital, Anesthesiology and Reanimation Clinics, Bayburt, Turkey²Mersin City Hospital, Anesthesiology and Reanimation Clinics, İçel Turkey³Mersin University Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology and Reanimation, İçel, Turkey

ÖZ

Paraquat, bilinen her türlü temas yolu ile ölümcül intoksikasyon vakalarına neden olabilen herbisid bir ajandır. Direk koroziv etkisi ile oral mukoza ve gastrointestinal sistemde ülserasyonlara neden olurken, serbest radikaller aracılığı ile ölümcül seyredebilen akciğer fibrozi ve hepatorenal yetmezlik geliştirebilmektedir. Semptomlarının atipik olarak geç başlangıçlı olması (5. gün) ve agresif seyrederek multiorgan yetmezliği gelişmesi nedeniyle, paraquat intoksikasyonu olan olgumuzun literatür eşliğinde tartışılması amaçlandı.

ANAHTAR KELİMELEER: Paraquat, İntoksikasyon

ABSTRACT

Paraquat is a herbicide that can cause fatal intoxication by any known contact. While the agent causes ulcers in the gastrointestinal tract and oral mucosa with its direct corrosive effect, determining the mortality is lung failure and hepatorenal damage by free radicals. It was aimed to discuss the case of paraquat intoxication in the light of the literature because its symptoms were atypically late onset and aggressively developed multiorgan failure.

KEYWORDS: Paraquat, Intoxication

GİRİŞ

Paraquat dipyrindium (1,1'-dimethyl-4,4'-dipyridyl) bileşiği olup, yüksek toksisite özellikleri olan bir herbisittir (1). Özellikle tarımsal faaliyetlerin yoğun olduğu ülkelerde kaza ile veya özkıyım amacıyla kontaminasyon vakaları bildirilmektedir (2,3). Ülkemizde kullanımı sınırlandırılmış olduğundan intoksikasyon olgularına nadir rastlanmaktadır.

Paraquat'ın bilinen her türlü temas yolu ile (dermal, inhalasyon, oral, oküler, intravenöz) toksik etkileri ortaya çıkabilmektedir. Alınan herbisit miktarı, başvuru süresi ve tedaviye başlama süresi prognozla yakın ve direkt olarak ilişkilidir. Toksik ve koroziv etkileri ile birçok sistemde farklı etkiler oluşturmaktadır. Direkt koroziv etkisi ile oral mukoza ve gastrointestinal sistemde ülserlere neden olmaktadır. Morbidite ve mortaliteyi belirleyen ise serbest radikaller ile oluşturduğu akciğer hasarı ve hepatorenal yetmezliktir.

Kliniğimizde ilk defa bu etken maddeye bağlı zehirlenme olgusuna rastlanılmıştır. Semptomlarının geç baş-

langıçlı olması (5. gün) ve agresif seyrederek multiorgan yetmezliği gelişmesi nedeniyle, olgunun literatür eşliğinde tartışılması amaçlandı.

OLGU

28 yaşında kadın hasta özkıyım amacıyla 1 şişe ka- pağı olarak tarif ettiği (yaklaşık 20-30 ml, 6-8 gr, 100-130 mg kg⁻¹) paraquat etken maddeli ilaçtan oral yol ile alımı sonrası dış merkezde 24 saat gözlem altında tutulduktan sonra vital bulgularının ve laboratuvar tetkiklerinin normal sınırlarda olması üzerine taburcu edilmiş. Hastaya ilaç alımından sonraki 3. günde yutma güçlüğü ve oral mukozada lezyonları olması nedeniyle çeşitli kliniklerde tedavi uygulanmış. Hasta merkezimize ilaç alımından sonraki 5. günde solunum sıkıntısı, yutma güçlüğü, ağız içinde ve boğazda multipl ülser lezyonlarla başvurdu.

Hasta acil serviste değerlendirildiğinde, bilinci açık, GKS:15, Nb:120 atım dk⁻¹, SpO₂:%88 (6 lt dk⁻¹ O₂ tedavisi

Çıkar çatışması/Conflict of Interest: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir./ Authors do not report any conflict of interest.

Geliş tarihi/Received: 15/02/2018

Kabul tarihi/Accepted: 26/03/2018

Yazışma Adresi (Correspondence):

Dr. Levent ÖZDEMİR, Bayburt Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği SingahMah. İbni Sina Cad. Bayburt, Türkiye

E-posta (E-mail): dr_leventozdemir@hotmail.com

almakta iken) TA: 130/85 mmHg, solunum sayısı: 18 dk⁻¹ idi. Yapılan fizik muayenesinde orofarenks hiperemik ağız içinde ve dudak mukozasında multipl ülserler, ses kısıklığı mevcut idi. Her iki hemitoraks solunuma eşit katılmakla beraber akciğer seslerinde ekspiryumda uzama mevcuttu ve ronküsler belirgindi. Acil serviste ilk alınan laboratuvar parametrelerinde arteriyel kan gazında (AKG) pH: 7.41, PO₂: 67.3 mmHg, PCO₂: 21.0 mmHg HCO₃⁻: 13.1 mmol L⁻¹, BE: -9.2, biyokimyasal parametrelerinde BUN: 241 mg dL⁻¹, Kreatinin: 12.94 mg dL⁻¹, ALT: 41 U L⁻¹, AST: 93 U L⁻¹, Total bilirubin: 8.1 mg dL⁻¹, Direkt bilirubin: 4.60 mg dL⁻¹, Na: 142 mEq L⁻¹, K: 4.6 mEq L⁻¹ idi. Akciğer grafisinde ise her iki akciğer bazallerinde hafif düzeyde diffüz infiltrasyonu mevcuttu.

Hastanın oksijen tedavisi kesilerek kliniğimize yatışı planlandı. Destek tedavileri başlanan hastaya siklofosfamid, (1 gr gün⁻¹), metilprednizolon 1000 mg gün⁻¹ tedavisi başlandı. Kliniğe kabulünden sonraki 2. saatte hasta hemodiyaliz programına alındı. Hemodiyaliz sonrası alınan biyokimyasal parametrelerinde BUN: 153 mg dL⁻¹, Kreatinin: 8.74 mg dL⁻¹, ALT: 36 U L⁻¹, AST: 69 U L⁻¹, Total bilirubin: 7.6 mg dL⁻¹, Direkt bilirubin: 6.1 mg dL⁻¹, Na: 144 mEq L⁻¹, K: 3.6 mEq L⁻¹ olarak izlendi (Tablo I). Hastanın yatışının 7. saatinde genel durumunda bozukluk gözlemlendi. Nb: 160 atım dk⁻¹, TA: 123/64 mmHg GKS: 13, ajite ve takipneik solunumu olan hastanın alınan kontrol AKG'de pH: 7.11, PO₂: 53 mmHg, PCO₂: 42 mmHg, HCO₃⁻: 12.9 mmol L⁻¹, BE: -13.9 olması üze-

rine entübe edildi. Hasta, kontrollü mekanik ventilasyon modunda ve FiO₂: 0.21 ile koruyucu ventilasyon stratejileri uygulanarak takip edilmeye başlandı. Eş zamanlı olarak ateş yüksekliği olan hastanın vücut ısı 38.8 °C'ye kadar yükseldi.

Hastaya takip eden günlerde günlük hemodiyaliz uygulandı. Uygun antibiyotik tedavisi, N-asetilsistein tedavisi, bronkodilatör tedavi ve diğer destek tedavilerine devam edildi. Siklofosfamid ve metilprednizolon tedavisi 1 gr gün⁻¹ olacak şekilde 3 gün uygulandı. Dördüncü gününde sıvı resüsitasyonuna dirençli hipotansiyon gelişen hastaya inotropik destek tedavi başlandı. Hemoglobin, hematokrit ve platelet sayılarında düşüş olan hastaya gerekli replasmanlar yapıldı. Takibinin 8. gününde akciğer grafisinde diffüz şekilde opasite artışı olan ve volüm kontrollü mekanik ventilasyonda % 100 FiO₂ ile mekanik ventilasyon desteği ile alınan AKG'da pH: 7.16, PO₂: 43 mmHg, PCO₂: 52 mmHg, HCO₃⁻: 18 mmol L⁻¹, BE: -9.0 olan hasta 8. günde eksitus oldu.

TARTIŞMA

Yüksek mortaliteye sahip olması nedeniyle, klinisyenler için paraquat intoksikasyon vakaları önem arz eder. Paraquat heksoz monofosfat yolunda nikotinamid adenin dinükleotid (NADH) oluşumunu, adenosin trifosfat (ATP) sentezini ve böylece hücrel enerji yapımını bozarak etkinliğini göstermekte ve serbest oksijen radikallerinin oluşumunu artırmaktadır (4,5). Serbest oksijen radikalleri ile tetiklenen inflamatuvar sürecin so-

Tablo I. Hastanın kabulünden itibaren tetkik edilen laboratuvar değerleri

Parametre	1. gün	1. gün hemodiyaliz sonrası	3. gün	3. gün hemodiyaliz sonrası	8. gün
Hb (g dL ⁻¹)	15.8	14.6	6.6	7.2	6.3
Htc (%)	43.4	40.3	19.4	21.5	18.8
Beyaz küre (x10 ³ m ⁻¹)	7.70	7.19	9310	7.20	0.39
Platelet (x10 ³ m ⁻¹)	263	263	151	125	35
BUN (mg dL ⁻¹)	241	153	204	202	>265
Kreatinin (mg dL ⁻¹)	12.94	8.71	8.67	7.64	7.41
AST (U L ⁻¹)	93	69	284	1384	277
ALT (U L ⁻¹)	41	36	67	182	63
Total bilirubin (mg dL ⁻¹)	8.1	7.6	7.1	7.5	20.8
Direkt bilirubin (mg dL ⁻¹)	4.60	6.13	5.79	5.80	>15
Total protein		6.8	4.6	4.3	3.8
Albumin		3.0	2.5	2.40	2.1
Potasyum (mEq L ⁻¹)	4.6	3.5	4.5	5.1	5.9
Protrombin zamanı (sn)	-	34.34	-	16.17	-
INR	-	2.98	-	1.40	-

nunda doku hasarı oluşmaktadır (5,6). Alveollar kollaps, tip 1 ve tip 2 hücrelerde nekroz, *clara* hücrelerinde hasar oluşmaktadır. Bu patofizyolojik süreç, geri dönüşümsüz akciğer fibrozisine ilerleyebilen ağır klinik sonuçlara neden olabilmektedir (7,8). Olgumuzda da solunum yetmezliği tablosu, hızla ilerleyen akciğer fibrozisi temel patolojiyi oluşturmaktadır.

Paraquat zehirlenmesi teşhisinde anamnez ve klinik belirtiler yanı sıra, 24 saat içinde alınan idrar ya da kan örneğinde paraquat ölçümü tanı koydurucudur. Paraquat düzeyi ölçümü sınırlı sayıda merkez tarafından yapılmakta olup hastanemizde bulunmamaktadır. Olgumuzda, ilaç alımının hasta ve yakınları tarafından doğrulanması, ilaç kutusunun getirilmesi ve bulguları bakımından tanı klinik olarak konulmuştur.

Paraquat dozu ile mortalite arasında doğru orantılı ilişki bulunmuştur. Paraquat zehirlenmesi, klinik belirti ve bulguları alınan doz ile bağlantılı olarak hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırılır. Düşük dozda ($<20 \text{ mg kg}^{-1}$) bulantı ve ishal gibi hafif gastrointestinal yakınmalar ve sıklıkla tam iyileşme görülürken, yüksek dozda ($20-40 \text{ mg kg}^{-1}$) 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 ölüm izler. Yüksek dozda ($>50 \text{ mg kg}^{-1}$) alındığında ise 72 saat gibi kısa bir sürede ölüme ilerleyen çoklu organ yetmezliği görülür (7-9). Ölüm oranının %64-75'e kadar yükseldiği olgu serileri bildirilmiştir (10,11). Hastamız yaklaşık $>100 \text{ mg kg}^{-1}$ dozda paraquat oral yoldan almış olup, oral ülserasyonları kısa sürede izleyen solunum yetmezliği ve akciğer fibrozisi takip etmiş, hasta takibinin 8. gününde eksitus olmuştur.

Paraquat zehirlenmesinde alınan miktar, yaş, solunum hızı, kan üre azotu (BUN), 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 artırmaktadır (12). Olgumuzda, alınan dozun yüksekliği, asidozun varlığı, BUN artışı, karaciğer fonksiyon testleri ile bilirubin seviyelerindeki artış ve oksijenizasyon bozukluğu gelişmesi literatürdeki yüksek mortalite belirteçleri ile paralel olup olgumuz mortalite ile sonuçlanmıştır.

Paraquat zehirlenmeleri, oksijen uygulanmaması gereken sıra dışı bir durum olup, serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve akciğer fibrozisini artıracak kaygısı ile, oksijen satürasyonu %92'nin altına düşmedikçe destek oksijen tedavisi uygulanmamalıdır. Paraquat zehirlenmelerinde %14-21 gibi düşük oksijen konsantrasyonlarının kullanılmasını (hipoksik ventilasyon) öneren ça-

lışmalar mevcuttur (13). Olgumuzda, başlangıç SpO_2 : %88 ($6 \text{ L dk}^{-1} \text{ O}_2$ tedavisi altında) olup kliniğe ilk kabulünde akciğer fibrozisini hızlandıracağı endişesi ile oksijen tedavisi sonlandırıldı. Ancak takiplerde oksijenizasyon bozukluğunun ağırlaşması ile oksijen tedavisi tekrar başlandı. İlerleyen günlerde mekanik ventilasyon gereksinimi olan hastada hedef SpO_2 değerini sağlayabilen düşük FiO_2 değeri (uygulamaya 0.21 ile başlandı) uygulanmış, hedef PaO_2 'nin ($\text{PaO}_2 >60 \text{ mmHg}$) sağlanmasında güçlük yaşanan hastada, akciğer koruyucu ventilasyon stratejileri eşliğinde FiO_2 : 1.0'e yükseltmek zorunda kalınmıştır. Hızla gelişebilen akciğer fibrozisi bu hastalarda mortaliteyi artırmaktadır. Aşırı sitokin salınımı ve inflamatuvar süreci kontrol altına alabilmek amacıyla siklofosamid ve metilprednizolon, paraquat intoksikasyonunda uygulanmakta olup olgumuzda da kliniğe kabulünden hemen sonra siklofosamid ve metilprednizolon tedavisi başlanmış ancak akciğerde hızla fibrozisle sonlanan patolojinin önüne geçilememiştir. Bu duruma hastanın 5 gün sonra kliniğe başvurusu ve bu nedenle de tedaviye geç başlanmasının katkısı olduğunu düşünmekteyiz.

Sonuç olarak; paraquat intoksikasyonun yönetiminde; hastanın izole edilmesi, kontaminasyonun sınırlandırılması, oral yoldan alımlarda mide lavajı ve aktif kömür uygulaması (ilk 8 saat), akciğer fibrozisi gelişme ihtimaline yönelik erken antiinflamatuvar-immünsupresif tedavi, hemodiyaliz gereksinimin belirlenmesi ile hiperoksiye izin vermeyen mekanik ventilatör desteği sunulması kritik önem taşır.

İlginç olarak olgumuzda, intoksikasyonun ilk 24 saatinde hiçbir patolojik bulgu gelişmez iken, günler sonra bile (3. gün) sadece koroziv kaynaklı oral mukoza bulguların ortaya çıkabilmesi ve sonrasında (5. gün) çoklu organ yetmezliği gelişebileceğine dikkat edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Bu durum, özellikle paraquat intoksikasyonlarında yoğun bakım gözlem süresinin uzun olması gerekliliğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Robey WC, Meggs WJ. Insecticides, Herbicides, Rodenticides In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, eds. Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide. 8th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2010: 1302-1303.
2. Onyema HP, Oehme FW. A literature review of paraquat toxicity. Vet Hum Toxicol 1984; 26: 494-502.
3. Sittipunt C. Paraquat poisoning. Respir Care 2005; 50: 383-385.
4. Gupta RC. Herbicides toxicokinetics, Veterinary toxicology 2nd edition, 630-650.

5. Gil HW, Hong JR, JangSH, Hong SY. Diagnostic and Therapeutic Approach for Acute Paraquat Intoxication. J Korean Med Sci 2014; 29: 1441-1449.
6. Kao CH, Hsieh JF, Ho YJ et al. Acute paraquat intoxication: Using nuclear pulmonary studies to predict patient outcome. Chest 1999; 116: 709-714.
7. Geller RJ. Paraquat and diquat. In: Olson KR, editor. Poisoning and drug overdose. 4th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2004. p. 296-298.
8. Vale, J.A., Meredith, T.J., Buckley, B.M., Paraquat poisoning: clinical features and immediate general management. Hum. Exp Toxicol 1987; 6: 41-47.
9. 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. 1540-1545.
10. Afzali S, Gholyaf M. The effectiveness of combined treatment with methyl prednisolone and cyclophosphamide in oral paraquat poisoning. Arch Iran Med 2008; 11: 387-391.
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: 573-578.
12. Lee EY, Hwang KY, Yang JO, Hong SY. Predictors of survival after acute paraquat poisoning. Toxicol Ind Health 2002; 18: 201-206.
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): 1-68.