

20313

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
GÖĞÜS HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

**TAVŞAN AKCİĞERİNDE
PARAQUAT'IN NEDEN OLDUĞU
FİBROBLASTİK YANITA RADİOTERAPİNİN
ETKİLERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Haluk Celalettin ÇALIŞIR

İZMİR - 1991



*Elemanı olmaktan onur
duyduğum kliniğimizin, başta
Prof. Dr. İlhan VİDİNEL
olmak üzere tüm öğretim
üyelerine yetişmemdeki
emeklerinden dolayı
teşekkür ederim.
Dr. Haluk Celalettin ÇALIŞIR*



İÇİNDEKİLER

2 - GİRİŞ

8 - AMAÇ

GEREÇ ve YÖNTEM

1. Aşama

2. Aşama

3. Aşama

13 - BULGULAR

Birinci Aşamaya Ait Bulgular

İkinci Aşamaya Ait Bulgular

Üçüncü Aşamaya Ait Bulgular

20 - TARTIŞMA

28 - SONUÇ

30 - ÖZET

32 - KAYNAKÇA

GİRİŞ

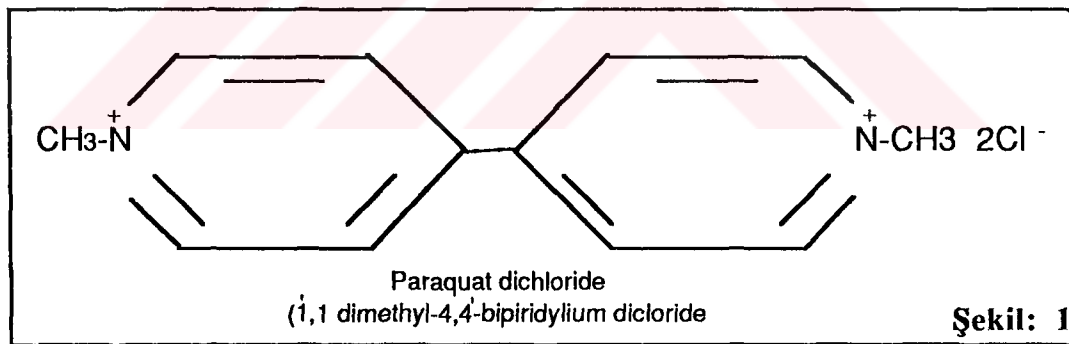
Paraquat ot öldürmek için kullanılan (herbisid) bir ilaçtır. Bu etkisi 1955'de keşfedilmiş olup, 1958'den beri de sık olarak kullanılmaktadır. (7) Özellikle bitkilerin yeşil kısımlarını öldürmektedir. Hasat sonunda, bir pulverizatörle tarım alanlarına sıkılmakta bitkilerin yeşil yapraklarına değdiğinde ve özellikle gündüzleri aydınlıkta bu yeşil kısımları öldürmektedir. Paraquat ile yeşil kısımları yok edilen bitkilerin kalan bölümleri toplandıktan sonra bir sonraki ekim dönemine tarlayı hazırlamaktadır. (5) Bitkilerde moleküler oksijeni hidrojen peroksid ve süperoksid radikallerine dönüştürerek lipid membranda peroksidasyona yol açıp, hücrenin, dolayısıyla dokunun ve bitkinin ölümüne neden olur. (1) Atmosferdeki oksijen konsantrasyonunun artması herbisid etkisini potansiyalize eder. (11) Paraquat toprağa değdiğinde, toprağın doğal komponentleri tarafından hızla inaktive edilir, bu nedenle kronik toksitite, teratojenik ve mutajenik etki görülmez. (3)

Tarımsal amaçlarla kullanılmaya başlanılmasından sonra, insanlarda da paraquatın neden olduğu hastalık ve ölüm olguları bildirilmeye başlanılmıştır. İnsanlarda en çok suisid amacıyla kullanılmaktadır. Genellikle oral alınmakta, ancak intravenöz, perkütan ve intravaginal yollardan da zehirlenmeye yolaştığı bildirilmiştir. (16, 18, 21) İnsanlar için zararlı olabileceği ileri sürülen bir diğer yol da marihuana içimi ile ilgilidir. Yasadışı olarak ekilen marihuana tarlaları ile mücadele eden Meksika hükümeti, uçaklardan bu ekim alanlarına paraquat ile ilaçlama yapmakta ve bu bölgelerden elde edilen marihuananın %20'sinin paraquat ile kontamine olduğu bildirilmek-

tedir. Bu kontamine yaprakları içenlerde kronik bir paraquat intoksikasyonu olabileceği ileri sürülmüştür. (8, 36, 10)

Paraquat intoksikasyonlarında ölüm %50-80 arasında olmaktadır. Japonya'da yılda 1200-1500 ölüm olduğu bildirilmekte. (3) Trinidadan Addo ve Poon-King 1983 ile 1984 yılları arasında 17 aylık bir periyotta çalıştıkları merkezden 72 olgu bildirmişlerdir. (1) Fransa'dan Bismuth ve arkadaşları kendi merkezlerinde altı yılda 92 olgu saptamışlardır. (3) Taiwan'da Talbot ve arkadaşları 1977 ve 1985 yılları arasında kendi merkezlerinde 321 olgu saptamışlardır. (32) Ülkemizde sıklığı bilinmemektedir.

İnsanlar için 5-15 mililitre ya da diğer bir söyleyişle "bir ağız dolusu" alınması ölümlü sonuçlanmaktadır. (23) Paraquat yapı olarak bir dipirydilyum bileşiğidir. (Şekil 1) Yüksek elektron afinitesi vardır. (35) Sistemik etki gösterir, ancak oksijen konsantrasyonunun yüksek olduğu yerlerde daha çok



hasara yolaçar. Bu nedenle paraquat intoksikasyonunda en çok etkilenen organ akciğerlerdir. (7, 3, 2)

Kesin etki mekanizması bilinmemekle birlikte patofizyolojide en çok ileri sürülen mekanizma toksik oksijen radikallerini oluşturmasıdır. Paraquat enerji bağımlı olarak akciğer hücrelerinde toplanır. (31) Burada bir elektron kaybederek serbest radikal haline geçer. Moleküler oksijen ile et-

kileşir ve süperoksid anyonunu oluşturur. (3) Süperoksid anyonu ve iki değerlikli demir varlığında dismutasyonla H₂O₂'ye dönüşür. Oluşan toksik oksijen radikalleri hücre membranındaki fosfolipidlerin peroksidasyonuna ve sonuçta hücrenin destüriksiyonuna yolaçar. (2, 25)

Bir başka görüş de paraquatın Glutathione Peroksidaz enzimi ile Pentose Fosfat yolunu sitümüle ettiğini ileri sürmektedir. Böylece akciğerde hücresel düzeyde yağasidi sentezi inhibe olmakta, pulmoner mikso disülfiterde hızlı bir artış ve NADPH'de azalma gözlenirken, uzun süre NADPH'nin fizyolojik seviyelerde tutulamaması nedeniyle de serbest radikallerin zararlı etkilerine karşı alveol epiteli daha duyarlı hale gelmektedir. Sonuçta hücre hasarı ortaya çıkmaktadır. Ortama dökülen hücre içeriğinin kemotaktik özelliği nedeniyle alveol makrofajlar ve nötrofiller bu bölgeye toplanmakta. Bu hücrelerden *Fibronektin* ve *Alveol Makrofaj Kökenli Büyüme Faktörü* gibi mediatörler salgılanmakta bunlar profibroblastlar üzerine uyarıcı etkide bulunmakta ve onları fibroblastlara dönüştürmekte. Fibroblastlar da kolla-gen sentezi yaparak fibrozise neden olmaktadır. (29, 25)

Ortaya çıkardığı klinik tablo özellikle doz ile ilgilidir. Paraquatın ticari olarak %5'den 20'ye değişen preparatları satılmaktadır. %20'lik solüsyonundan içenlerde mortalite daha yüksektir. Morbidite ve mortaliteyi etkileyen diğer faktörler şunlardır: Parquatın aç karnına alınması. Paraquat eğer tok karnına alınırsa mide içeriği ve gıda artıkları tarafından absorbe edilmekte ve nötrale edilmektedir. Midede kostik lezyonlara yolaçmışsa ve renal yetmezlik gelişmişse tablo daha ağır olmaktadır. (3)

Eğer lethal dozlarda ya da daha fazla alınmışsa (50 mg/kg ve/veya daha yüksek) ilk birkaç gün içinde böbrek yetmezliği, toksik myokardit, kara-

ciğer nekrozu, gastrointestinal hasar, adrenal nekroz gibi nedenlerle ölüme yolaçar. Daha düşük dozlarda alınmışsa, önce bir iyilik hali gözlenir ve ardından ilerleyen günlerde progressif bir akciğer fibrozisi ile hasta kaybedilir. (3)

Paraquatın yaptığı hasar alınan doz ile çok yakından ilgilidir. Alınan paraquat daha önce sözedilen nedenlerden dolayı etkilenmiş olsa bile, emilimi çok hızlıdır. Genellikle oral alınımından iki saat sonra plazmada pik değerine ulaşır. Daha sonra, ilerleyen saatlerde hızla düşer. Ancak 15 ve 20. saatlerde düşme hızı çok yavaşlar. Alınan miktar ve preparatın içerdiği paraquat konsantrasyonuna göre plazma pik seviyesinin değişeceği açıktır. Paraquat preparatları %5 ve %20 konsantrasyonları arasında değişik oranlarda bulunmaktadır. Proudfoot ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, %20'lik solüsyondan içen olguların %78'i, %5'lik solüsyonundan içenlerin %10'unun fatal seyrettiği saptanmıştır. (23) Yine aynı araştırmacıların serisinde, yaşayan olgularda plazma paraquat konsantrasyonunu 5 mg/lt'nin altında bulmuşlardır. Sawada ve arkadaşlarının benzer bir çalışmasında ise yaşayan olgularda 3 µg/ml üzerinde plazma konsantrasyonuna rastlanmamıştır. (24) Plazma paraquat konsantrasyonu radioimmunoassey ve colorimetrik yöntemlerle ölçülebilir. Bir çalışmada plazma paraquat konsantrasyonları içimi izleyen dördüncü saatte 2 mg/lt'yi, altıncı saatte 0.6 mg/lt'yi, onuncu saatte 0.3 mg/lt'yi, onaltıncı saatte 0.16 mg/lt'yi, yirmidördüncü saatte 0.1 mg/lt'yi geçmemişse genellikle ölümlerle sonuçlanmadığı saptanmıştır. (26)

Hastalığın sağaltımında çok çeşitli yöntemler önerilmiştir. Öncelikle böyle bir olgu karşısında paraquat alımının doğrulanması gerekir. Bilinci

kapalı hastalarda ağızda, mukozalarda ülserasyonların olması yol gösterici olabilir. Yine şahsın giysilerinde, eğer kusmuşsa mide içeriğinde, koyu yeşil renk uyarıcı olabilir. Paraquat koyu yeşil renkte, sudan viskoz, kendine özgü kokusu olan bir preparattır. Türkiye'de *Gramaxone*® isimli preparatı bulunmaktadır. Anamnez ve içilen ilacın görülmesi ile tanıya gidilebilir. Eğer olanaklıysa prognoz tayini açısından ve kesin tanının konulması için plazma düzeyleri belirlenmelidir. Yine bu olguların idrarında *Alkaline Dithionate* yöntemiyle paraquat gösterilebilir.

Paraquat intoksikasyonu tanısı konulduktan sonra hemen mide lavajı yapılmalıdır. Böyle bir olgu karşısında Talbot ve arkadaşları yapılması gerekenleri sırasıyla aşağıdaki şekilde önermektedirler:

1-150 ml %20'lik Mannitol

30 gr Kayexalate

30 ml MgSO₄

Bu karışımdan bir hafta süreyle üç saatte bir, bir nazogastrik sondadan mideye enjekte edilir. Ardından 1000 ml İzotonik NaCl solüsyonu ile yıkanır.

2- *Forse Diürez*:: İdrar çıkışı saatte 300ml'nin üzerinde olmalıdır. Santral venöz basınç ölçülmelidir ve 9-12 cm H₂O arasında tutulmalıdır. Eğer idrar çıkışı düşer ve santral venöz basınç 9 cm H₂O'nun altına inerse, günde bir kez %20'lik Mannitol'den 150 cc verilir. Eğer idrar çıkışı düşer, ancak santral venöz basınç 9 cm H₂O'nun üzerinde olursa 20 mg Furasemid verilir. 20 dakika sonra yeterli idrar çıkışı yoksa 20 dakikalık aralarla 40 ve 80 mg'lık dozlar yinelenir. Bunlarla idrar çıkışı sağlanamazsa erken dönemde hemodialize başlanmalıdır. Elektrolitler sürekli kontrol edilmeli ve gerekli

ise potasyum verilmelidir. (40 mEq/gün) Sürekli hemoperfüzyon yapılmalıdır. Serum paraquat düzeyleri birbirini izleyen iki gün içinde saptanmayacak seviyelere ininceye kadar bu işleme devam edilmelidir. Trombositler izlenmeli, trombositopeni gelişirse trombosit süspansiyonları verilmelidir. Bunların yanında antioksidanlar (Vitamin C 4000 mg/gün ve Vitamin E 250 mg/gün); antifibrotik ajanlar (Kolşisin 2 mg/gün ve Prednizolon 10 mg/gün) verilebilir.

3- Semptomatik Sağaltım: Metoclopramide 10 mg, günde üç kez bulantı kusmayı önlemek için; orofarengeal ağrı için oxethazaine 20 ml ve %2'lik xylocaine karışımı ile günde dört kez gargara yaptırılmalıdır. (32)

Bunlardan başka paraquat intoksikasyonunun sağaltımında çeşitli yöntemler denenmiştir. Bunlar sıralanırsa:

Zorla kusturma ve gastrik lavaj, forse diürez, oral Fuller's Earth içirilmesi. Hemodializ, peritoneal dializ ve hemoperfüzyon, steroid sağaltımı, süperoksid dismutaz sağaltımı, alfa tokoferol ve askorbik asidin birlikte kullanılması, azothioprine ve potasyum amino benzoat sağaltımı, akciğer transplantasyonu, membran oksijenatörü, kolşisin denenilen yöntemlerden bazılarıdır.

Bir başka yöntem de 1984 yılında Webb ve arkadaşları tarafından önerilmiştir. Yazarlar, paraquat intoksikasyonu olan bir olgularında radioterapi uygulamışlar ve başarılı olmuşlardır. (35) Bu yöntemi seçmelerinin nedenini şöyle açıklamaktadırlar: Prolifere olan fibroblastlar üzerinde radioterapinin inhibisyon yapıcı etkisi olduğunu, bu nedenle bazı fibrotik olaylarda, örneğin keloid sağaltımında bu yöntemin kullanıldığını, paraquatın neden olduğu akciğerlerdeki fibroblastik proliferasyonu da kırabileceğini ve fibro-

zisi engelleyeceğini ileri sürmektedirler. Webb ve arkadaşlarının bu yayınından sonra bunu, benzer olgu sunuları izledi. (32, 28) Aralarında radioterapinin yararlı olduğu olgular yanısıra, yetersiz kaldığını bildiren makaleler de vardır. Bloodworth ve arkadaşları radioterapi uyguladıkları bir olguda iyileşme saptamamışlardır.

Paraquat ve radioterapi ilişkisi henüz aydınlatılmamış bir konudur. Bu nedenle üzerinde daha çok araştırma yapılması gerekmektedir.

AMAC

Tavşanlarda farklı dozlarda paraquatın neden olduğu akciğer hasarını incelemek ve paraquat ile fibroblastik değişimin başlatıldığı dozda radioterapinin etkilerini histolojik düzeylerde araştırmak.

Çalışma üç aşamada planlanmıştır. Bu aşamalar ve amaçları aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1- Paraquatın değişen dozlarda akciğerde oluşturduğu hasarı ve fibroblastik değişime neden olacak dozu bulmak.

2- Birinci aşamada bulunan fibroblastik değişime neden olacak dozda verilen paraquatın, zaman içinde akciğer histolojisinde yolaçtığı değişiklikleri incelemek.

3- Oluşan bu fibroblastik aktiviteye radioterapinin etkilerini incelemek.

GEREÇ ve YÖNTEM

1. Aşama

Çalışmaya 21 tavşan alındı. Bunlar üç'erli gruplara bölünerek 7 ayrı grup oluşturuldu. İlk altı gruba sırasıyla 10, 15, 20, 25, 30 ve 35 mg/kg

dozlarda paraquat intraperitoneal yoldan verildi. Paraquatın ticari olarak *Garamaxone*® (ICU. Imperial Chemical Industry) adlı %20'lik preparatı kullanıldı. Bu preparat steril serum fizyolojik ile sulandırılarak mililitresinde 10 mg paraquat içeren solüsyon hazırlandı. Bu solüsyondan kilolarına göre hesaplanarak, daha önce belirtilen dozlarda intraperitoneal yoldan aynı seansta enjekte edildi. 7. gruptaki son üç tavşana ise kontrol olmak üzere 3 cc steril serum fizyolojik aynı yoldan enjekte edildi.

30 ve 35 mg/kg dozda uygulanan gruplardan ikişer'den toplam dört tavşan ilk 24 saat içinde ölmüştü. 35 mg/kg verilen gruptaki son tavşan da üçüncü gün öldü. 10 mg/kg dozda verilen gruptan bir tavşan ise kafeslerdeki rutin temizlik işlemleri sırasında kazayla kaybedildi.

Ölen tavşanlara hemen otopsi yapılarak akciğerleri fiksasyona alındı. Yaşayanlar ise ilk enjeksiyondan sonraki 45. günde intrakardiyak yüksek dozda pentotal verilerek öldürüldü. Toraksları açılan tavşanların akciğerleri çıkarılıp %10'luk formalin içine konularak en az 3 gün süreyle fiksasyonda tutuldu. Daha sonra her lobdan en az ikişer parça olmak üzere tüm loblardan parçalar alındı, kesitler Hematoksilen Eozin ile boyanarak ışık mikroskopu ile incelendi.

2. AŞAMA

Bu bölümde birinci aşamada fibroblastik yanıtın oluştuğu dozu temsilen 23 mg/kg paraquatın intraperitoneal yoldan verildiği 40 adet sağlıklı tavşanda bu etkinin gelişimi incelenmiştir. Birinci aşamada kullanıldığı gibi %20'lik paraquat içeren *Gramaxone*®'dan steril serum fizyolojik ile karıştırılarak mililitresinde 10 mg paraquat içeren solüsyon hazırlandı ve 23

mg/kg dozunda intraperitoneal yoldan verildi. 7 tavşan ilk enjeksiyondan 24 saat sonra ölmüştü. 1 tavşan 48 saat sonra, 2 tavşan 4 gün sonra, 2 tavşan ise 5 gün sonra eks olmuştu. Yaşayan 28 tavşan ise 6 gruba bölündü. Bu gruplar ilk enjeksiyondan 15'er günlük aralarla öldürülmek üzere rastlantısal olarak önceden belirlendi. İlk dört grupta 5, kalan ikisinde ise 4'er tavşan vardı.

Böylece:

5 adet tavşan ilk enjeksiyondan 15 gün;

5 adet tavşan ilk enjeksiyondan 30 gün;

5 adet tavşan ilk enjeksiyondan 45 gün;

5 adet tavşan ilk enjeksiyondan 60 gün;

4 adet tavşan ilk enjeksiyondan 75 gün;

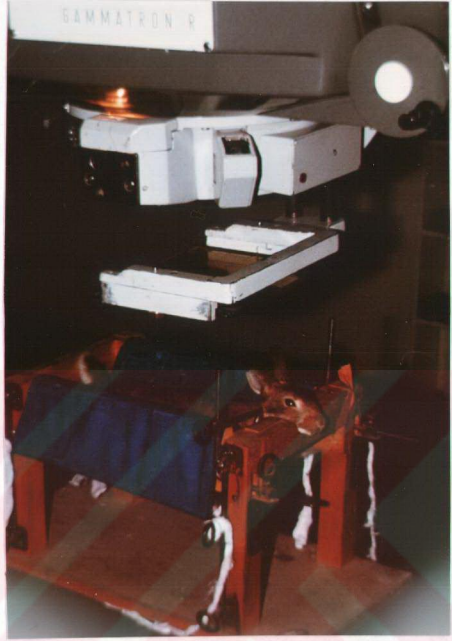
4 adet tavşan ilk enjeksiyondan 90 gün sonra intrakardiak yoldan yüksek dozda pentotal verilerek öldürüldü. Hemen otopsileri yapılarak akciğerleri %10'luk formalin tespitine alındı, en az üç gün süreyle bekletildi ve her lobdan en az ikişer parça olmak üzere takibe alındı. Kesitler Hematoksilin Eozin ile boyanarak ışık mikroskopuyla incelendi.

3. AŞAMA

Çalışmanın üçüncü bölümünde ise yine fibroblastik süreci başlatıcı dozda (23 mg/kg) paraquat enjekte edilen tavşanlarda radioterapinin etkileri incelendi.

Bu kez 30 adet sağlıklı tavşana 23 mg/kg paraquat intraperitoneal yoldan enjekte edildi. Paraquat daha önceki bölümlerde anlatıldığı gibi %20'lik solüsyonundan steril serum fizyolojik ile karıştırılarak hazırlandı. Birinci, ikinci ve üçüncü günlerde birer tavşan ölmüştü. Kalan 27 tavşan 13 ve

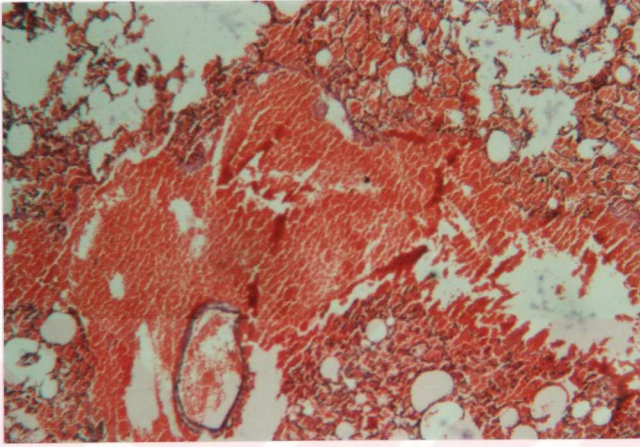
14'erlik iki gruba ayrıldı. 13 tavşanlık ilk gruba günün başında her seferinde 2.5 Gy olmak üzere toplam 7.5 Gy; diğer gruptaki 14 tavşana ise birbirini izleyen 4 gün süreyle günde 2.5 Gy olmak üzere toplam 10 Gy dozunda radioterapi uygulandı. Bu işlem Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı'nda *Cobalt⁶⁰ Cihazı (Siemens - Gamatron)* ile yapıldı. Radioterapi işlemi sırasında hareket-siz durmaları için tavşanlar, tesbit tahtalarına bağlanarak



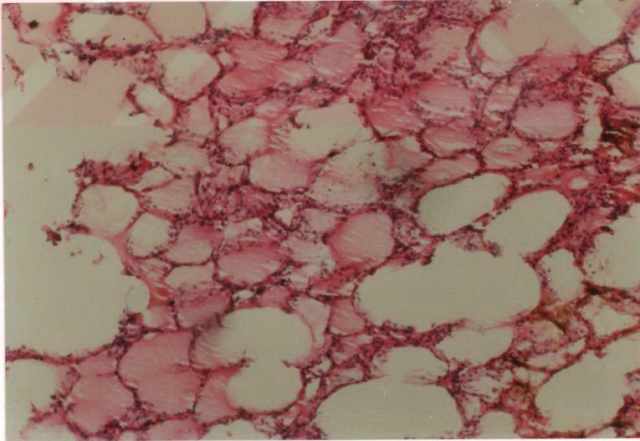
RESİM 1: Tesbit tahtasına bağlanan tavşana *Cobalt⁶⁰ cihazı ile radioterapi uygulaması.*

teker teker cihazın ışınlama bölgesine konuldu. 8x10 cm penceresinden 10 cm derinlikte, dorsal bölgeden ışınlama yapıldı. (Resim 1) 10 Gy uygulanan tavşanlardan birisi paraquat enjeksiyonundan 11 gün sonra, birisi 14 gün sonra 7.5 Gy uygulanan tavşanlardan birisi de 12. günde eks olmuşlardı.

Yaşayan tavşanlar paraquat enjeksiyonundan 20, radioterapi uygulamasının başlamasından 15 gün sonra intrakardiak yüksek dozda pentotal verilerek öldürüldü. Hemen otopsi yapılarak akciğerleri çıkarıldı, %10 formalin tespitinde en az üç gün süreyle bekletildi ve daha sonra her lobdan ikişer parça olmak üzere tüm akciğerler takibe alındı, kesitler hematoksilen



RESİM 2: 15 mg/kg dozda paraquat verilen bir tavşana alt akciğer kesitlerinde odaksal hemorajl. (Hematoksilen Eozlnx44)



RESİM 3: 10 mg/kg dozda paraquat verilen bir tavşana alt akciğer kesitlerinde alveol boşluklarında ödem. (Hematoksilen Eozlnx110)

cozin ile boyanıp ışık mikroskobunda incelendi.

BULGULAR

Birinci Aşamaya Ait Bulgular

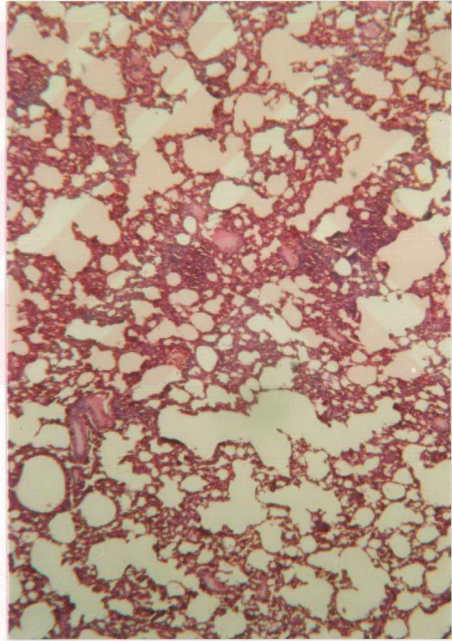
Kontrol grubundaki tavşanlarda normal akciğer histolojisi izlenmiştir. Bu tavşanların akciğer histolojileri dışında, ilaç verilenlerde, üç ana grupta değişiklikler saptanmıştır. Bu gruplar:

1- 10-15 mg/kg dozda paraquat verilenler;

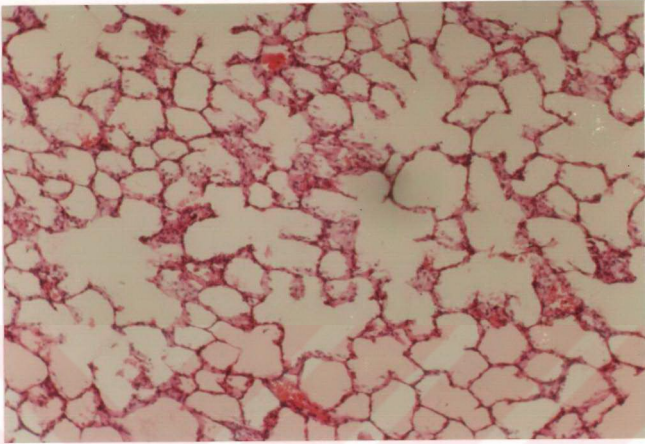
2- 20-25 mg/kg dozda paraquat verilenler;

3- 30-35 mg/kg dozda paraquat verilenler olarak sınıflandırılabilir.

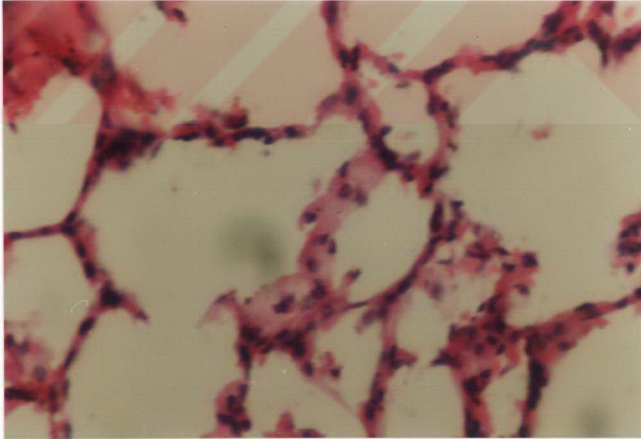
Elde edilen bulgulara göz atarsak 10-15 mg/kg dozda paraquat verilen grupta akciğer dokusu temel yapısını korurken, yer yer bazı odaklarda kanama saptandı. (Resim 2) Bazı bölgelerde alveol boşluğu içinde ödem sıvısı izlendi. (Resim 3) Bu grupta yer alan ve dokuzuncu günde kaza ile ölen tavşana ait akciğer histoloji-



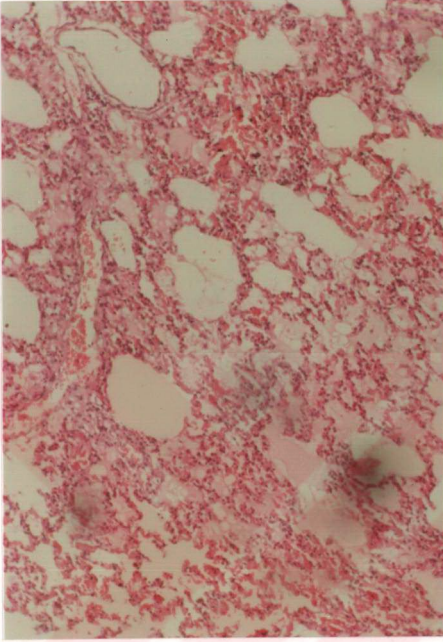
**RESİM 4: 25 mg/kg dozda paraquat verilen ve 45 gün yaşayan bir tavşana ait akciğer kesitlerinde alveol septumlarında kalınlaşma, ödem ve atelektazi.
(Hematoksillen Eozinx110)**



RESİM 5: 23 mg/kg dozda paraquat verilen ve 45 gün yaşayan bir tavşana alt akciğer kesitlerinde alveol boşluklarındaki geniş eozinofil stoplazmalı, koyu nükleuslu hücreler. (Profibroblastlar)(Hematoksilen Eozin x110)



RESİM 6: Resim 5'de görülen geniş eozinofilik stoplazmalı, koyu nükleuslu hücrelerin büyük büyütmede görünümü. (Hematoksilen Eozin x440)



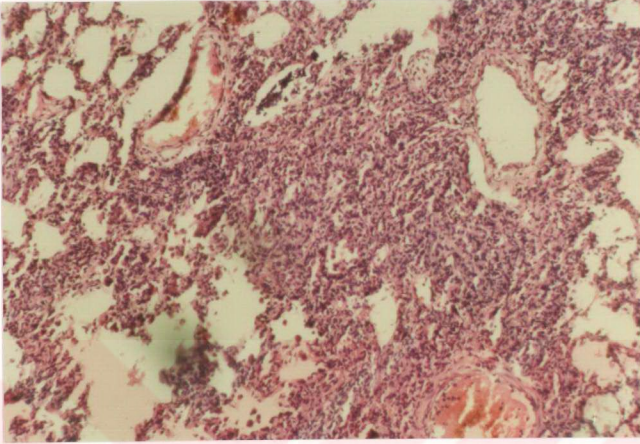
RESİM 7: 23 mg/kg dozda paraquat verilen ve ilk günlerde ölen bir tavşana ait akciğer kesitlerinde intraalveoler hemoraj ve ödem. (Hemotoksilen Eozinx110)

stoplazmalı, koyu oval ya da yuvarlak boyanan nükleuslu hücreler dikkati çekti. (Resim 5-6)

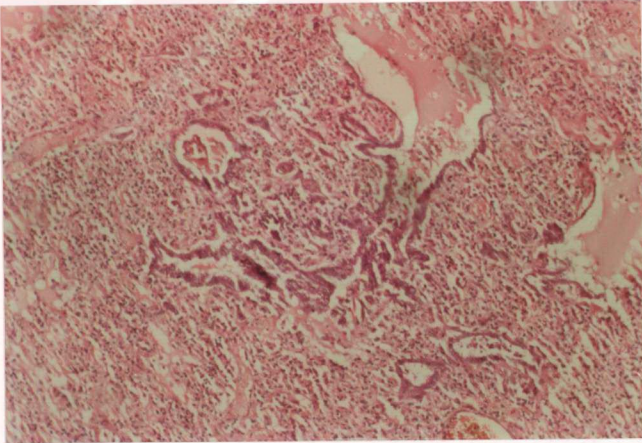
Üçüncü grupta ise 30 mg/kg doz uygulanan iki, 35 mg/kg doz uygulanan ve ilk 24 saat içinde ölen iki, üçüncü günde ölen bir, toplam 5 tavşan vardı. Bu olguların akciğer histolojilerinde yaygın kanama alanları vardı. Tabloya ödem, yer yer atelektazi, yer yer anfizem alanları eşlik etmekteydi. Alveol boşluklarında makrofajları içeren eksuda, bronş epitellerinde hiperplazi, bronşiyoller çevresinde yaygın hücresel infiltrasyon izlendi.

sinde ise odaksal, alveol içi hemoraji, ödem ve yer yer hücre infiltrasyonu saptandı.

İkinci grupta 20 mg/kg; 25 mg/kg dozda paraquat verilen 6 ve 30 mg/kg dozda verilip 45 güne kadar yaşayan bir tavşan olmak üzere toplam 7 olgu vardı. Bu grupta akciğer histolojisinde yer yer atelektazi alanları, damarlarda dolgunluk, alveol septumlarında kalınlaşma, bazı alanlarda alveoller içinde kanama, ödem izlendi. (Resim 4) Tüm bu bulgulara ek olarak alveol boşluklarına doğru gelişmiş, geniş asidofil



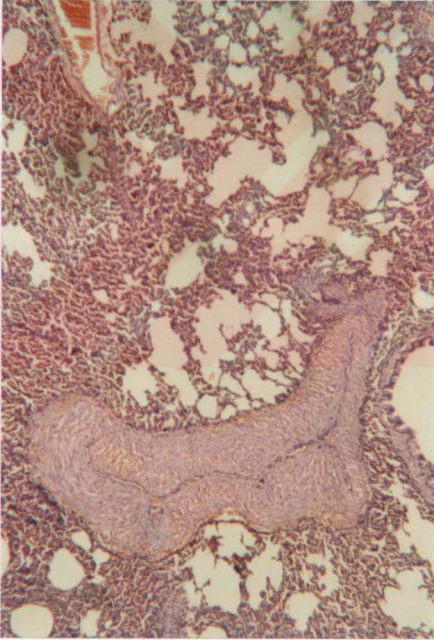
RESİM 8: 23 mg/kg dozda paraquat verilen ve 45. günde ölen bir tavşanın akciğer kesitlerinde belirgin fibrozis alanları.
(Hematoksilen Eozinx110)



RESİM 9: 23 mg/kg dozda paraquat verilen ve 45. günde ölen bir tavşana ait akciğer kesitlerinde fibrozis ve proliferasyon sonucu bronş kesitlerinin ufak adenoid yapılar oluşturması ile karakterize Lambertizasyon alanları.
(Hematoksilen Eozinx110)

İkinci Aşamaya Ait Bulgular

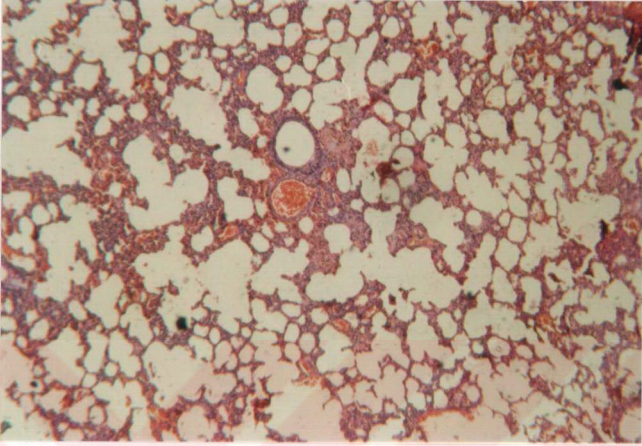
Bu bölümde ilk günlerde ölen toplam 12 tavşanda, akciğer histolojileri benzerlik göstermekteydi. Bunların yedisi ilk günde, birisi ikinci günde, ikisi dördüncü günde, ikisi beşinci günde ölmüşlerdi. Bu olguların akciğer histolojilerine bakıldığında alveol içlerinde hemoraji, ödem ve damar dolgunluğu dikkati çekmekteydi. (Resim 7) Alveol boşlukları içinde polimorf nüveli lokositler, mononükleer hücreler ve makrofajların oluşturduğu hücresel in-



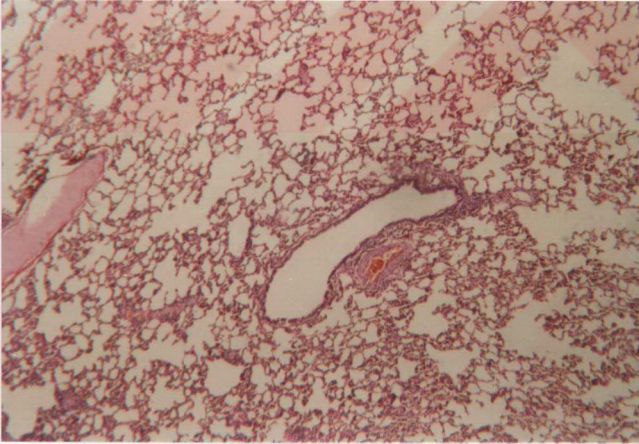
RESİM 10: 23 mg/kg dozda paraquat verilen ve 45. günde ölen bir tavşana ait akciğer kesitlerinde damar duvarında musküler hipertrofi ve alveol septumlarında kalınlaşma. (Hematoksilen Eozinx110)

filtrasyon vardı. Yer yer atelektazi, yer yer anfizem odakları görülmekteydi. Dört ve beşinci günde ölenlerde yer yer hyalen membranların bulunduğu ve bazı alanlarda yoğun fibrozis ve Lambertizasyon alanlarının olduğu saptandı. (Resim 8-9)

Bunların dışında yaşayan ve 15 ila 90. günler arasında 15'er günlük aralarla öldürülen tavşanların akciğer histolojilerine göz atıldığında ise ortak bulgular görüldü. Bunlar damar duvarlarında musküler hipertrofi, fokal olarak alveol



RESİM 11: 7.5 Gy radloterapi verilen bir tavşana alt akciğer kesitlerinde hafif hemoraji ve alveol septumlarında kalınlaşma. (Hemotoksilen Eozinx110)



RESİM 12: 10 Gy radloterapi verilen ve fibrozis göstermeyen bir tavşana alt akciğer histolojisi. (Hemotoksilen Eozinx44)

septumlarında kalınlaşma, fibrozis odakları alveol boşluklarında geniş soluk asidofilik stoplazmalı, yuvarlak ya da oval şekilli koyu boyanan hücrelerin yer aldığı görüldü. Tüm bunların yanında makrofajlara ve diğer yangısal hücrelere rastlanılmadı. (Resim 10)

Üçüncü Aşamaya Ait Bulgular

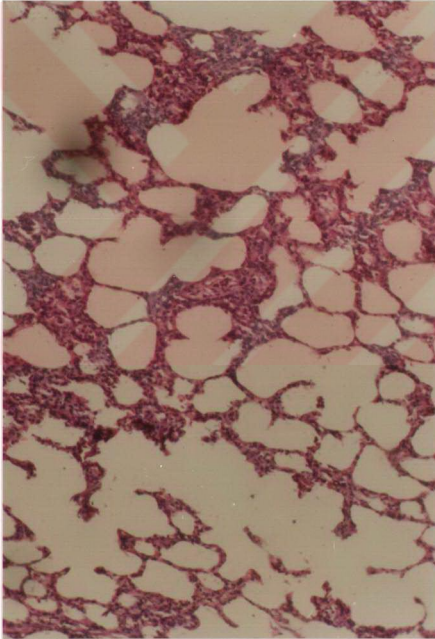
7.5 Gy verilen 13 tavşanın ikisinde (%15.3) akciğer histolojilerinde hafif kanama odakları ve normal akciğer histolojisi bir arada idi. Bu olgularda

fibrozis odakları izlenmedi. 7.5 Gy verilen üç tavşanda (%23.07) ise akciğerlerde hafif hemoraji, hücresel infiltrasyon yanısıra bazı odaklarda alveol septumlarında kalınlaşma dikkati çekmekteydi.

(Resim 11)

Kalan 8 tavşanda ise (%61.5) bulgular ortak idi. Bunlarda alveol septumlarında kalınlaşma, fibrozis odakları, intraalveoler hücre infiltrasyonu, bronş çevresinde hücresel infiltrasyon izlenmekteydi.

Fibrozisin hiç bulunmadığı olgular ve minimal fibro-



RESİM 13: 10 Gy radioterapi verilen bir tavşana alt akciğer kesitlerinde bazı alveol septumlarında kalınlaşma ve normal alveoler. (Hemotoksilen Eozlnx110)

tik değişikliklerin olduğu grupla, fibrozis bulgularının izlendiği 8 olgu istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, anlamlı bir ilişki bulunamadı.

10 Gy verilen 14 tavşandan üçünde (%21.42) bazı alanlarda hafif hemoraji odakları izlenmekteydi. Sözkonusu üç tavşanda fibrozise ait bulguya rastlanılmadı. (Resim 12) 10 Gy verilen dört tavşanda ise (%28.57) hafif hemoraji odaklarının yanında alveol septumlarında kalınlaşma ve ek olarak normal alveoler yapı izlendi. (Resim 13)

Bu grupta kalan 7 (%50) tavşanda izlenen histolojik görünüm ise fibrozis alanları, peribronşioler hücre infiltrasyonları, damar duvarı değişiklikleri ve alveol septumlarında kalınlaşmalardı.

Hiç fibrozis saptanmayan olgular ve minimal fibrotik değişikliklerin gözlendiği tavşanlar, fibrozis bulgularının izlendiği 7 olgu ile istatistiksel olarak karşılaştırıldığında, anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Radioterapi dozu açısından 7.5 Gy ve 10 Gy'nin etkileri karşılaştırıldığında istatistiksel bir fark olduğu görülmemiştir.

TARTIşMA

Çalışmanın ilk bölümüne göz atacak olursak üç sonuç ortaya çıkmaktadır.

20-25-30 mg/kg dozlarında paraquat enjekte edilen tavşanların tümünde fibrozis izlenmiştir. Buna karşın daha düşük dozlarda (10-15mg/kg) verilen olgularda ise fibrozise rastlanılmamış, ancak hafif derecede hemoraji, ödem izlenmiştir.

Yüksek doz verilenlerde (30-35 mg/kg) ise yaygın alveol içi kanama, ödem, yer yer atelektazi ve anfizem eşlik etmekteydi.

Bu üç gruba klinik olarak da incelerseniz yüksek doz verilenler hemen ilk günlerde ölmüşler, diğer iki gruba dahil olan tavşanlar ise deney süresince yaşamışlar ve deney sonunda tarafımızdan öldürülmüşlerdir. 20-25 mg/kg dozunda uygulananlarda fibrozisin eşlik ettiği bir süreç izlenmiş, daha düşük dozlarda ise anlamlı değişikliklere rastlanılmamıştır. Çalışmanın ikinci ve üçüncü aşamasında 23 mg/kg verilen tavşanlardan bir kısmı ilk günlerde ölmüşlerdir. Bunların akciğer histolojileri, yüksek doz verilip ilk günlerde ölen tavşanların histolojilerine benzemektedir. Burdan da anlaşılmaktadır ki bireysel bir tolerans söz konusudur. Belirli bir dozun üzerinde paraquat uygulaması ile bireysel faktörlerin de etkisiyle ilk günler içinde akut akciğer ödemi, başka bir deyişle *Erişkin Solunum Zorluğu Sendromu* tablosu içerisinde ölmektedirler. Bu tabloya diğer organ ve sistemlerdeki yetmezlikler de kuşkusuz eklenmektedir. (5, 4, 9, 34)

Bu dozlara dayanabilen olgularda ise özellikle beş ve altıncı günlerden başlamak üzere alveol septumlarında kalınlaşma, hücresel infiltrasyon, hyalen membran oluşumu, lambertizasyon alanları izlenmeye başlamakta ve çalışmanın ikinci bölümünde izleyebildiğimiz kadarıyla 90. güne kadar bu görünüm devam etmektedir. Yine bu dönemde alveol septumlarında eozinofilik geniş stoplazmalı hücrelere rastlanılmaktadır. Smith ve Heath, sıçanlarda yaptıkları deneysel çalışmalarda bu hücreleri tanımlamışlar ve elektronmikroskopik inceleme ile bunların *profibroblastlar* olabileceğini bildirmişlerdir. (30) Yineleyen dozlarda paraquat enjekte ettiklerinde söz konusu bu hücrelerin bazofil stoplazmalı *fibroblastlara* dönüştüğünü göstermişlerdir. Yine bu çalışmalarda transmisyon elektron mikroskobu ile her iki hücre arasındaki farklara dikkatleri çekmişlerdir.

Schoenberger ve arkadaşları maymunlarda yaptıkları çalışmada iki ile dört hafta arasında akciğerde yaygın alveolitis, makrofaj ve nötrofil infiltrasyonu saptamışlardır. Bunları hem alveol septumlarında hem de alveol boşluklarında izlemişlerdir. Dört - sekiz hafta arasında ise subplevral alanlarda daha belirgin olmak üzere fibrozis görmüşlerdir. Ayrıca interstisiyel kollajende artma saptamışlardır. (25) Aynı araştırmacılar yine maymunlarda yaptıkları bronkoalveoler lavajlarda nötrofil artışı saptamışlardır. Bu artış üçüncü haftaya kadar devam etmiş, daha sonra normale dönmüştür. Nötrofillerdeki artıştan başka bronkoalveoler lavaj sıvısında total hücre sayısında da artma saptamışlardır. Bunlardan başka zedelenme yapıcı etkiye ilk yanıtın göstergesi olabilecek *Nötrofil Kemotaktik Faktör* konsantrasyonlarını ilk birinci ve ikinci haftalarda bronkoalveoler lavaj sıvısında yüksek bulmuşlardır. Yine bronkoalveoler lavaj sıvısında ilk üç hafta boyunca *Fibronektin* düzeylerini, ilk bir hafta süresince de *Alveol Makrofaj Kökenli Büyüme Faktörü* düzeylerini yüksek bulmuşlardır. (25)

Clark ve arkadaşları 30 ile 75 mg/kg dozunda intraperitoneal ya da perkütan paraquat uyguladıkları ratlarda erken dönemlerde peribronşial ve perivasküler ödemle karakterize akciğer histolojisi izlemişler, üçüncü günden sonra hücresel proliferasyonun başladığını gözlemişlerdir. İlerleyen günlerde hücresel proliferasyonun alveoler duvarlara doğru yayıldığını saptamışlardır. Proliferasyondaki hücreleri küçük iğ şeklinde ya da elonge olarak tanımlamışlar ve çok sayıda mitozla rastlamışlardır. Bu hücrelerin fibroblastlara çok benzemediğine dikkati çekmişlerdir. (5)

Selman ve arkadaşları sıçanlarda hiperoksik ortamda paraquat ile yaptıkları bir çalışmada erken dönemde irreversible şiddetli endotelial ve

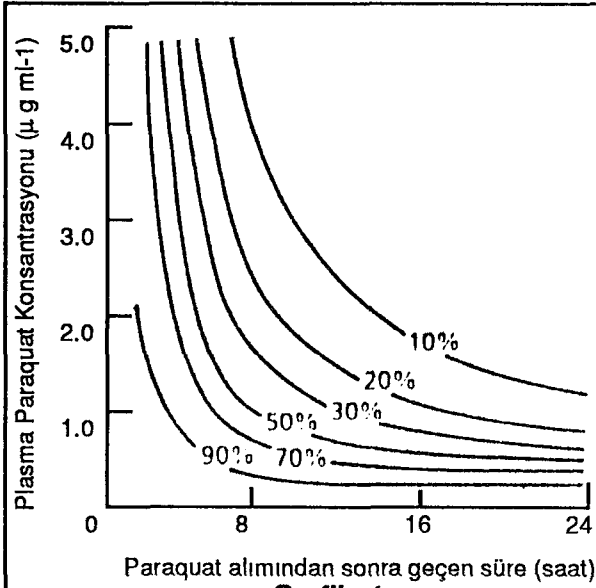
epitelyal hücre hasarı gözlemişler, daha sonra polimorfların hakim olduğu infiltrasyonun yerini ikinci haftadan başlayarak bozulan akciğer yapısının aldığını ve kollagen kontentinin giderek arttığını göstermişlerdir. Yazarlar paraquata bağlı akciğer fibrozisinin gelişmesinde kollagen metabolizmasındaki değişiklikleri başlangıçta sentezde bir artış, daha sonraki dönemlerde ise kollagen yıkımında azalma olduğu şeklinde değerlendirmişlerdir. (27)

Hampson ve arkadaşları ise paraquat verdikleri köpeklere bronkoalveoler lavaj yapmışlar, ilk 34 saatte alveoler makrofajlarda, nötrofil ve total hücre sayısında artış saptamışlardır. (14)

Ogata ve Manabe ise sıçanlarda beşinci ve yedinci günlerde akciğer lipid peroxide düzeylerinde artma saptamışlardır. Bu da bu dönemde hücre harabiyetin başladığının ve maksimuma yedinci günde çıktığının bir göstergesi olarak yorumlanabilir. (20)

Greenberg ve Reiner sıçanlarda 24 mg/kg dozunda intraperitoneal paraquat uygulamışlar ve birinci günde akciğerlerde perivasküler ödem ve asellüler sıvı infiltrasyonu ikinci günde özellikle damar duvarı çevresinde mononükleer hücre infiltrasyonu saptamışlardır. Altıncı günde ise alveoler yapının hücresel infiltrasyona uğradığı, genelde olaya tüm akciğerin katıldığı, çok az sayıda odakta normal akciğer dokusunun gözlenebildiğini bildirmişlerdir. İkinci ve üçüncü günden sonra kollagen miktarında da artma saptamışlar ve bu artışın daha çok peribronşial ve perivasküler ve subplevral alanlarda yoğunlaştığına dikkati çekmişlerdir. İntraseptal ve intraalveoler kollagene daha az yoğunlukta rastlamışlardır. (12)

Paraquat ile ilgili literatüre göz atılarsa; bu konudaki yayınların deney-



Grafik: 1

Paraquat alımından sonra geçen süre, plazma paraquat konsantrasyonu ve yaşama şansı olasılığı. (Yüzde olarak) Hart T.B., Nevitt A., Whitehead A. Lancet, 1984; II: 1222-1223

sel çalışmalara ve olgu sunumlarına dayandığı görülür. Yukarıda deney hayvanları ile yapılan çeşitli çalışmalardan alıntılar yapılmıştır. Olgu sunumlarında ise histolojik tablo daha farklıdır. Çünkü histolojik bulguların hemen tümü otopsilere aittir ve bunlar akut dönemde ölen olgulardır. Proudfoot (23) ve Sawada (24) paraquat intoksikasyonunda doz ile mortalite arasındaki ilişkiye dik-

kat çekmişlerdir. Hart ve Nevitt zaman ve doz ilişkisini bir grafik ile göstermişlerdir. (15) (Grafik 1)

Buna göre lethal dozlarda alanlar akut solunum yetmezliğiyle ölmekteler, lethal dozun altında alanlar ise yaşamaktadırlar. Yaşayan bu olguların akciğer histolojileri hakkında bilgi sahibi olamayacağımız açıktır. İnsanlardaki bulgular tamamen ölen ve otopsi yapılan olgulara dayanmaktadır.

Higenbottam ve arkadaşları beş paraquat intoksikasyon olgusu bildirmişlerdir. Bunlardan üçü yaşamış, ikisi ölmüştür. Paraquat alımından altı gün sonra ölen 56 yaşındaki bir kadın hastaya ait akciğer histolojisinden yaygın intraalveoler hemoraji ve hyalen membran formasyonu izlemişler, buna ek olarak alveoler duvarlarda ve boşluklarda mononükleer oval nükleuslu hücrelere rastlamışlardır. Bu hücrelerin Simith ve Heath'in özgün

çalışmalarında belirttikleri *profibroblastlar* olabileceğini bildirmişlerdir. Yazarlar bu akciğer değişikliklerine ek olarak diğer organlarda da patolojik değişiklikleri tanımlamışlardır. Diğer olguları paraquat alımından yedi gün sonra ölen, 28 yaşında bir erkek hastadır. Akciğer histolojisinde yaygın ödem, intraalveoler hemoloji, intraalveoler hyalen membranlar, sınırları iyi belirlenebilen iğ şeklinde alveoler duvarlarda ve boşluklarda yerleşmiş fibroblastlara ek olarak kollagen oluşumu ve fibrozis izlenmiştir. (17)

Jaros paraquatın kaza ile cilde teması sonucu üç günde ölen 44 yaşında bir erkek hastada akciğerlerde ödem ve nekrotizan alveolitis saptamıştır. (18)

Lemaire ve arkadaşları 15. günde ölen bir paraquat intoksikasyonu olgusunda akciğerlerde anfizematö alanlar izlenmiştir. Alveoler septumlar kalınlaşmış, retiküler tip konnektif doku ve inflamatuvar hücre artışı izlenmiştir. Bu hücreler daha iyi incelendiğinde bunların başlıca lenfosit, makrofaj, nötrofil ve çok sayıda dev hücrelerden oluştuğu saptanmıştır. Yazarlar bu olguda paraquatın yaptığı hasardan başka, sağaltımda kullanılan *PEEP* (*Ekspiryum Sonu Pozitif Basınç*) uygulamasının da özellikle anfizematö alanların oluşumuna katkıda bulunduğu inanmaktadırlar. (19)

Toner ve arkadaşları kaza ile paraquat ve diquat karışımından içen ve 17 gün sonra ölen 24 yaşındaki bir erkek hastaya ait akciğer histolojisinde ödem ile dolu alveoller, inflamatuvar hücreler ve proliferen olan fibroblastlar, kollagen toplanması ve çok sayıda fokal hemoraji odakları gözlenmiştir. (34)

Literatürdeki örneklerden gördüğümüz gibi paraquat intoksikasyonunda doza bağımlı bir yanıt gelişmektedir. Letal dozlarda yaygın alveoler

ödem, hemoraji ve hücrel infiltrasyon izlenmekte ve bu bulgular ilk günlerden başlayarak giderek yaygınlaşmakta ve şiddetlenmektedir. Bu klinikte *Solunum Yetmezliği* tablosu ve *Erişkin Solunum Zorluğu Sendromu* olarak karşımıza çıkmakta ve buna eşlik eden böbrek yetmezliği, kardiyomyopati ve karaciğer hasarı gibi patolojiler sonucu hasta kaybedilmektedir. Bu döneme ait hayvan deneyleri sonuçları ve insan otopsi bulguları bizim çalışmamızdaki ilk günlerde ölen tavşanların histolojileri ile benzerlik göstermektedir.

Dozun daha az olduğu olgularda ve deney hayvanlarında ise 5-7 günden başlayarak bir proliferatif yanıt ortaya çıkmaktadır. Bu dönemde fibrozisi gerçekleştiren fibroblastlardan kaynaklandığı düşünülen profibroblastlar çeşitli çalışmacılar tarafından tanımlanmışlardır. Bu dönem profibroblastlardan fibroblastların oluştuğu ve fibroblastların yoğun bir şekilde kollagen sentezlediği süreçtir. Proliferasyonun çok arttığı bu dönemde hücre çoğalmasını önleyecek herhangi bir ajan teorik olarak fibrozisin gelişmesini de önleyecektir. Bizim çalışmamızda da bu amaçla radioterapi kullanılmıştır.

Biyolojik dokularda radyasyonun en az iki hedefi vardır. Bunlar; Genetik materyal yani DNA'nın kendisi ve nongenetik makromoleküller yani proteinler ve polisakkaridlerdir. (13) Bu çalışmada hedef proliferatif olan profibroblastın DNA'sıdır. Ayrıca kollagen ve diğer proteinlerin sentezinin de bloke edilmesi ek bir etki yaratabilir.

Parkins ve Fowler isimli araştırmacılar farelerde paraquat intoksikasyonu oluşturmuşlar ve radioterapinin etkilerini incelemişlerdir. Yazarlar paraquat enjeksiyonundan 3 ile 6 gün sonra radioterapi uygulamışlar, ancak verilecek radyasyon için uygun bir doz ve süre bulamamışlardır. Çalışmalarını plan-

larken üçüncü ve altıncı günde radioterapi uygulamalarının gerekçesini iki nedene bağlamaktadırlar. Smith ve Heath'ın (30) yaptıkları çalışmada bu sürelerde fibroblastik proliferasyonun olduğunu ileri sürmüşler, ayrıca kendilerinin yaptıkları ön çalışmada bu sürede solunum hızında geçici bir azalma saptamışlar, bunun da destrüktif ve proliferatif faz arasındaki interval olduğunu ileri sürmüşlerdir. (22)

Smith ve Heath'ın yaptığı çalışmada profibroblast olarak niteledikleri hücrelerin 5-7 günde ortaya çıkması, Parkins ve Fowler'in sıçanlarda yaptığı çalışmalarda, hücresel proliferasyonun ve alveol septumlarında oluşan kalınlaşmaların diffuzyonu bozması bunun kliniğe 5-7. günlerde solunum hızında artma şeklinde yansması nedeniyle çalışmanın üçüncü bölümünde paraquat enjeksiyonundan 5 gün sonra radioterapi uyguladık.

Çalışmanın birinci bölümünde 20 ve 25 mg/kg dozda, ikinci bölümde 23 mg/kg dozda paraquat verilen tüm tavşanlarda akciğer histolojilerinde ücresel proliferasyon, alveol septumlarında kalınlaşma ve fibrozis izlenirken; radioterapi ile bazı tavşanlarda fibrozisin hiç gelişmediğini, bazılarında ise proliferatif değişikliklerin minimal düzeylerde kaldığını saptadık.

7.5 Gy verilen 13 tavşanın ikisinde hiç fibrozis saptanmadı (%15.3) üçünde ise minimal değişiklikler vardı (%23.07). Her ikisi birlikte değerlendirildiğinde %38.37 radioterapi ile iyilik hali sağlanmıştır.

10 Gy verilen 14 tavşandan üçünde (%21.2) hiç fibrozis saptanmamış, dördünde ise (%28.57) minimal değişiklikler izlenmiştir. Her iki olay birlikte değerlendirildiğinde %49.9 iyilik sağlandığı görülmektedir.

Lethal dozlarda paraquat alındığında genellikle olgular proliferatif döneme kadar yaşayamadıklarından, radioterapi uygulamasının yeri bu tür

olgulara tartışmalıdır. Ayrıca bu dönemde proliferasyondan çok hücresele infiltrasyon ve eksudasyon ön plandadır. Bu nedenle lethal dozlarda alan olgulara radioterapi uygulamasının, kanımızca yeri yoktur. Bizim çalışmamızda iki değişik dozda verilen radioterapi uygulamasında, doz açısından istatistiksel farklılık saptanamamıştır. Hiç fibrozis izlenmemesi ve minimal değişiklikler birlikte radioterapiye olumlu yanıt olarak değerlendirildiğinde bir grupta %38.37, diğer grupta %49.9 iyilik sağlanmıştır. Bunlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde istatistiksel bir fark bulunamamıştır. Bu nedenle sublethal dozlarda paraquat alanlarda radioterapi uygulanabilir. Ancak literatürde özgün bir yöntem kullanmadan, salt destek sağaltımla yaşatılan ve hemen çoğunluğu sublethal dozlarda alan olgular da vardır. Buradan da anlaşılacağı gibi, sublethal dozlarda alınmasında klinik tablonun kendine özgü bir seyri vardır ve bu genellikle iyileşme ile sonlanmaktadır. Radioterapi ile iyileştiği bildirilen literatürdeki olguların bir kısmı belki de bu seyri izlemişlerdir. Bir kısmı da bizim çalışmamızda radioterapi sonucu hiç fibrozis kalmayan olgularımız gibi bu özgün sağaltımdan yararlanmışlardır. Ancak bizim çalışmamızdaki sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde değildir.

SONUÇ

Paraquat intoksikasyonu insanlarda çoğunlukla ölümcül seyreden klinik bir tablo, hayvanlarda deneysel amaçlarla yapıldığında oksidan zedelenme modelidir. Bu çalışmadan çıkarılabilecek iki pratik sonuç vardır: İlki klinikte böyle bir zehirlenme olgusu karşısında bu sağaltım yönteminin seçilip seçilmeyeceği, diğeri ise oksidan zedelenme süreci ve radioterapinin buna etkileriyle ilgilidir.

Klinikte paraquat intoksikasyonu olguları karşısında radioterapi uygulaması etik olarak en son, olguyu izleyen hekim ve hekimler grubunun kararı ile seçilmesi sözkonusu olabilecek bir yöntemdir. Bu seçim yapılırken radioterapinin etkili olduğu yönündeki olgu sunumları, deneysel çalışmalar ve bunun tersi, radioterapinin etkisiz olduğu yönündeki olgu sunum ve deneysel sonuçlar gözönüne alınmalıdır.

Oksidan zedelenme modeli olarak incelendiğinde, *Ozon*, *Bleomisin*, *Oksijen* gibi, paraquat da toksik oksijen radikallerinin oluşumuna neden olmakta ve dokuda yaygın hasara yolaçmaktadır. Bu yüksek dozlarda ve akut dönemde daha çok eksudasyonla seyreden ve olasılıkla alveolekapiller membranda permeabilite artışına bağlı bir klinik tablo ortaya çıkarmaktadır. Daha düşük dozlarda ise bir proliferasyon olmakta ve bunun sonucunda fibrozis gelişmektedir. Tümör sağaltımı için kullanıldığında toksik oksijen radikallerinin oluşumuna yol açarak etki gösteren, radioterapi uygulaması kısa süreli ve düşük dozlarda uygulandığında DNA sentezini engelleyerek proliferatif yanıtı önleyebildiği düşünülebilir. Bu konuda yapılacak ultrastrüktürel, histokimyasal çalışmaların daha fazla aydınlatıcı olacağı kanısındayız.

ÖZET

Paraquat bitki öldürmekte kullanılan bir tarım ilacıdır. Klinikte özellikle suisid amacıyla içilmesi, cilde teması, intravenöz ya da diğer yollardan alınması ölümlü sonuçlanabilen tablolara yol açabilen zehirli bir maddedir. Bildirilen mortalite %60 ile 80 arasında değişmektedir. Ölüm alınan doz ile yakından ilgilidir. İnsanlar için öldürücü doz 10-15 ml'dir. Bu dozun altında alınması her zaman ölümlü sonuçlanmamaktadır. Etkisini, toksik oksijen radikallerini ortaya çıkarması ile gösterir. Bu nedenle en önemli hasar, oksijen konsantrasyonunun yüksek olduğu akciğerlerde oluşur.

Paraquatın akciğerde neden olduğu değişiklikleri gözlemlemek ve radioterapinin etkilerini araştırmak amacıyla üç aşamalı bir çalışma yapılmıştır.

İlk bölümde 10-15-20-25-30 ve 35 mg/kg dozunda intraperitoneal paraquat verilen tavşanlardaki değişiklikler incelenmiştir. Burada 10-15 mg/kg dozunda paraquat verilen tavşanların akciğerlerinde hafif değişiklikler olurken; 20-25 mg/kg dozunda verilenlerde hücresel proliferasyonun ve fibrozisin egemen olduğu gözlenmiş daha yüksek dozda verilenler ilk günler içinde ölürken bunların akciğer histolojilerinde yaygın ödem, hemoraji, atelektazi ve anfizem alanları izlenmiştir.

İkinci bölümde proliferatif ve fibrotik yanıtı neden olacak dozu temsilen 23 mg/kg dozda paraquat verilen 40 adet tavşanda proliferatif yanıtın gelişimi araştırılmış; bu bölümde de ilk günlerde bazı tavşanlar ölmüş, bunlarda çalışmanın ilk bölümünde yüksek doz verilen tavşanlarda izlenen akciğer histolojisine benzer görünüm saptanmıştır. Kalan tavşanlar 15'er günlük aralarla öldürülerek proliferatif yanıtın gelişimi 90. güne kadar izlenmiştir. Bu bölümde proliferatif ve fibrotik yanıtın 90 gün boyunca

sürdüğü zaman ile değişiklik göstermediği saptanmıştır.

Üçüncü bölümde ise proliferatif ve fibrotik yanıtı neden olacak dozda (23 mg/kg) paraquat verilen 27 tavşandan 13'üne 7.5 Gy; 14'üne 10 Gy dozunda radioterapi verilmiş ve etkileri araştırılmıştır.

Intraperitoneal paraquat verilmesinden 5 gün sonra radioterapi verilen ve 20. günde öldürülen tavşanlardan 7.5 Gy verilenlerde; %15.3 (2/13) hiç fibrozis izlenmemiş, %23.07 (3/13)'sinde minimal değişiklikler izlenirken kalan %61.5 (8/13)'unda fibrotik görünümde bir değişiklik saptanmamıştır.

10 Gy verilen grupta %21.42 (3/14) hiç fibrozis saptanmamış, %28.57 (4/14)'sinde minimal akciğer değişiklikleri izlenirken %50 (7/14)'sinde ise fibroze ait bulgular görülmüştür.

Sublethal dozda paraquat verilen tavşanlarda 7.5 ve 10 Gy dozunda toraks ışınlanması ile iyileşmeler saptanmış, ancak bunlar istatistiksel olarak anlamlı düzeylerde bulunmamıştır.

Klinikte paraquat intoksikasyonu olguları karşısında radioterapi uygulaması kararı verilirken bu konuda yapılan deneysel çalışmalar ve olgu sunumlarından yola çıkılarak, radioterapinin paraquat intoksikasyonunda hem etkili olduğu, hem de etkisiz olduğu yönünde bulguların var olduğu gözönünde tutulmalıdır.

KAYNAKÇA

- 1- Addo E, Poon-King T: Leucocyte suppression in treatment of 72 patients with paraquat poisoning. *The Lancet*, May 17: 1117, 1986
- 2- Andersen R A, Ingebrigten K, Nafstad I, Mikalsen A: Biochemical characteristics of rat superoxide dismutase and the effect caused by paraquat injection on the enzyme activity in various tissues. *Gen Pharmac* 15, 3: 205, 1984
- 3- Bismuth C, Baud F J, Devis M, Lafaso F: Paraquat poisoning: clinical presentation and treatment. *Hentiz yayımlanmamış makale.*
- 4- Bismuth C, Garnier R, Baud F J, Muszynski J, Keyes C: Paraquat poisoning. an interview of the current status. *Drug Safety* 5/4: 243-251, 1990
- 5- Clark D G, McElligott T F, Hurst E W: The toxicity of paraquat. *Brit J Indust Med* 23: 126, 1966
- 6- Condradi S E, Olanoff L S, Dawson W T: Fatalitiy due to paraquat intoxication: confirmation by postmortem tissue analysis. *Am J Clin Pathol* 80: 771-776, 1983
- 7- Copland G M, Kolin A, Shulman H S: Fatal pulmonary intraalveolar fibrosis after paraquat ingestion. *The New Eng J Med* 8: 290, 1974
- 8- Cross C E, Last J A: Paraquat goes to pot. *Chest* 74, 4: 358, 1978
- 9- Davies D S: Paraquat poisoning the rationale for current treatment regimes. *Hum Toxicol* 6/1: 37-40, 1987
- 10- Fairshter R D, Wilson A F: Paraquat and marihuana assesing the hazard. *Chest* 74/4: 357-358, 1978
- 11- Fisher H K, Clements J A, Wright R R: Enhancement of oxygen toxicity by the herbicide paraquat. *Am Rev Respir Dis* 107: 246, 1973
- 12- Greenberg D B, Reiser K M, Last J A: Correlation of biochemical and morphologic manifestations of acute pulmonary fibrosis in rat administered paraquat. *Chest* 74/4: 421-25, 1978
- 13- Gross N J: Pulmonary effects of radiation therapy. *Annals of Internal Medicine* 86: 81-92, 1977

-
- 14- Hampson E C, Eyles D W, Pond S M: Effects of paraquat on canine bronchoalveolar lavage fluid. *Toxicology and Applied Pharmacology* 98/2: 206-215, 1989
 - 15- Hart F B, Nevitt A, Whitehead A: A new statistical approach to the prognostic significance of plasma paraquat concentrations. *Lancet* 2: 1222-1223, 1984
 - 16- Hendy M S, Williams P S, Akrl P: Recovery from severe pulmonary damage due to paraquat administered intravenously and orally. *Thorax* 39: 874, 1984
 - 17- Higebottam T, Crome P, Parkinson C, Nunn J: Further clinical observation on the pulmonary effects of paraquat injection. *Thorax* 34: 161-165, 1979
 - 18- Jaros F: Acute percutaneous paraquat poisoning. *Lancet* 4: 275, 1978
 - 19- Lemaire F, Cerrina J, Lange F, Harf A, Carlet J, Bignon J: PEEP-induced airspace overdistention complicating paraquat lung. *Chest* 81/5: 654-657, 1982
 - 20- Ogata T, Manabe S: Correlation between lipid peroxidation and morphological manifestation of paraquat-induced lung injury in rats. *Arch Toxicol* 64/1: 7-13, 1990
 - 21- Ong M L, Glew S: Paraquat poisoning: per vagina. *Postgraduate Medical Journal* 65:835-836, 1989
 - 22- Parkins C S, Fowler J F: A cautionary note on the resolution of paraquat lung damage after radiotherapy. *British Journal of Radiology* 58: 1137-1140, 1985
 - 23- Proudfoot A T, Stewart M S, Levitt T, Widdop B: Paraquat poisoning: significance of plasma paraquat concentrations. *Lancet* 18, 2: 330, 1979
 - 24- Sawada Y, Yamamoto I, Hirokane T, Nagai Y, Satoh Y, Veyama M: Severity index of paraquat poisoning. *Lancet* 11: 1333, 1988
 - 25- Schoenberger C I, Rennard S I, Bitterman P B, Fukuda Y, Ferrans V J, Crystal R G: Paraquat-induced pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 129: 168, 1984
 - 26- Seaton A, Seaton D, Leitch A G: Drug-Induced Lung Disease, Oxygen toxicity and Related Syndromes: Crofton and Douglas's Respiratory Diseases. Fourth Edition. Blackwell Scientific Publications. London, 861, 1989

-
- 27- Selman M, Montano M, Ramos C, Barrios R, Perez-Tamak R: Experimental pulmonary fibrosis induced by paraquat plus oxygen in rats: a morphologic and biochemical sequential study. *Experimental and Molecular Pathology* 50/2: 147-166, 1989
- 28- Shirahama M, Sakemi T, Onato S, Sanae T, Rikitake O, Wada S: Recovery after radiotherapy from severe interstitial pneumonia due to paraquat poisoning. *Jpn J Med.* 26/3: 385-387, 1987
- 29- Skillrud D M, Martin W J, Paraquat - induced of type II alveolar cells, an in vitro model of oxidant injury. *Am Rev Respir Dis* 129: 995, 1984
- 30- Smith P, Heath D, Kay J M : The pathogenesis and structure of paraquat-induced pulmonary fibrosis in rats. *The Journal of Pathology* 102: 182-185, 1970
- 31- Sykes B I, Purchase I F H, Smith L L: Pulmonary ultrastructure after oral and intravenous dosage of paraquat to rats. *J Pathol* 121: 233, 1977
- 32- Talbot A R, Barnes M R, Ting R S: Early radiotherapy in the treatment of paraquat poisoning. *The Brit J Radiol* 61, 725: 405, 1988
- 33- The Treatment of Paraquat Poisoning: Guide For Doctors. Imperial Chemical Industries PLC England, 1984
- 34- Toner P G, Vettes J M, Spilg G S, Harland W A: Fine structure of the lung lesion in a case of paraquat poisoning. *The Journal of Pathology* 102: 182-185, 1970
- 35- Webb D B, Williams M V, Davies B H, James K W: Resolution after radiotherapy of severe pulmonary damage due to paraquat poisoning. *Brit Med Journal* 288: 1259, 1984
- 36- Zavala D C, Rhodes M L: An effect of paraquat on the lungs of rabbits. its implications in smoking contaminated marijuana. *Chest* 74/4: 418-420, 1987