

*Opažanje*

UDK 615.9:632.954

## ODREĐIVANJE PARAKVATA U BIOLOŠKOM MATERIJALU

A. KERŠANČ I LJ. SKENDER

*Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb*

*(Primljeno 25. VII 1980.)*

Opisano je suicidalno otrovanje izuzetno velikom količinom parakvata (otprilike osam puta većom od procijenjene smrtonosne doze za čovjeka) sa smrtnim ishodom u toku liječenja. Uzeti su za analizu uzorci mokraće, krvi i hemodijalizata 7, 8, 10 i 12 sati nakon ingestije. Na obdukciji uzeti su uzorci bubrega, jetre i pluća. U uzorcima mokraće, krvi i hemodijalizata utvrđeno je postepeno smanjivanje koncentracije parakvata. Najveća koncentracija parakvata određena je u bubregu, nešto niža u jetrima, a najniža u plućima.

Parakvat je herbicid po kemijskoj strukturi 1,1'-dimetil-4,4'-dipiridilium diklorid ili sulfat. Počeo se primjenjivati 1958. godine i budući da je vrlo djelotvoran, upotrebljava se u cijelom svijetu. U nas se parakvat formulira i prodaje pod imenom Gramokson u obliku 20%<sub>v</sub>-tne vodene otopine. Uz pažljivo pridržavanje uputa pri radu preparat ne bi smio biti opasan po zdravlje ljudi. Međutim, od 1964. do 1973. godine zabilježena su u literaturi 232 smrtna slučaja uzrokovana parakvatom, među kojima 96 slučajnih, 109 suicida i 27 nerazjašnjenih slučajeva (1). U nas nema točne evidencije o otrovanjima iako su objavljeni sporadični slučajevi (2, 3, 4).

Ingestija, inhalacija ili apsorpcija parakvata kroz kožu odmah dovede do ezofaringealnih ulceracija, kardiovaskularnog kolapsa, akutnog poremećaja rada bubrega i centralno-nervnih simptoma (5). Najozbiljnije su posljedice stvaranje plućnog edema u ranoj fazi otrovanja, nakon kojeg se razvija plućna fibroza s progresivnim respiratornim teškoćama koje su obično i uzrok smrti. Parakvat se izlučuje mokraćom nepromijenjen. Može se dijalizirati i rana i ponavljana hemodijaliza pokazala se vrlo uspješnom mjerom u terapiji otrovanja parakvatom (6).

\* Priopćeno na II. kongresu toksikologa Jugoslavije, Portorož, 11—14. X. 1979.

Činilo nam se zanimljivim prikazati rezultate mjerenja koncentracije parakvata u uzorcima krvi i mokraće uzetim u bolesnika tijekom liječenja te usporediti odnos nađenih koncentracija s onima u hemodijalizatu. Među otrovanjima opisanim u domaćoj literaturi (2, 3, 4) nismo naišli na rad u kojem bi bilo opisano određivanje parakvata u hemodijalizatu.

#### OPIS SLUČAJA I METODE

70-godišnji bolesnik K. M. popio je u suicidalnoj namjeri oko 200 ml 20% otopine parakvata. Procijenjena smrtonosna doza za odraslog čovjeka iznosi 5 g (7) što znači da je K. M. uzeo barem osmerostruko veću količinu. Navedenu količinu parakvata bolesnik je popio ujutro u 6,30 sati; nakon 3 sata izvršeno je ispiranje želuca i uzeta mokraća za brzu detekciju parakvata. Pozitivnim kvalitativnim testom (8) utvrđena je prisutnost velike količine parakvata (intenzivno plava boja) u mokraći. Šest sati nakon ingestije primijenjena je hemodijaliza. Za analizu su uzimani uzorci mokraće, krvi i hemodijalizata 7, 8, 10 i 12 sati nakon ingestije parakvata. Zbog oligurije uzorci mokraće bili su vrlo maleni (0,3—4,8 ml), dok je hemodijalizata bilo dovoljno (100 ml). Za analizu krvi uzimano je po 2 ml.

Bolesnik je umro istoga dana, 14 sati nakon ingestije parakvata. Prilikom obdukcije uzeti su uzorci bubrega, jetre i pluća.

Parakvat je u uzorcima mokraće, krvi, hemodijalizata i organa određen prema *Litchfieldovoj* metodi (9). Ova se metoda osniva na redukciji dipiridila u alkalnoj otopini u slobodni radikal plave boje koji se mjeri spektrofotometrijski. Uzorci su prethodno deproteinizirani trikloroocetnom kiselinom i propušteni kroz kolonu s kationskom izmjenjivačkom smolom s koje se apsorbirani parakvat eluira amonijevim kloridom. Preciznost metode je provjerena analizom 10 paralelnih uzoraka iste koncentracije. Za dobivenu srednju vrijednost ( $\bar{x}$ ) parakvata od 3,7 mg/100 ml standardna devijacija (SD) je bila 0,309, a koeficijent varijacije (CV) 8%.

#### REZULTATI I DISKUSIJA

Koncentracije parakvata u mokraći, krvi i hemodijalizatu prikazane su na tablici 1.

Opaža se postepeno smanjivanje koncentracije parakvata u svim uzorcima, ovisno o vremenu uzimanja, osim za koncentraciju parakvata u mokraći uzetoj 8 sati nakon ingestije. Omjer koncentracije parakvata u krvi prema koncentracijama u hemodijalizatu iznosio je 6,1; 6,0; 8,4; 5,6 što upućuje na ravnomjerno uklanjanje parakvata iz krvi postupkom hemodijalize.

Koncentracija parakvata u uzorcima organa uzetim nakon smrti iznosila je u bubregu 12,1 mg, u jetri 6,5 mg i plućima 4,3 mg računajući na 100 g mokre težine organa.

Tablica 1.

Koncentracija parakvata u mokraći, krvi i hemodijalizatu bolesnika K. M.

Vrijeme uzimanja uzorka (sati na- kon ingestije)	Parakvat mg/100 ml		
	Mokraća	Krv	Hemodijalizat
7	130,9	2,42	0,40
8	91,0	2,15	0,36
10	107,0	2,10	0,25
12	54,1	1,00	0,18

Uočljiva je vrlo visoka koncentracija parakvata u bubregu, koja je oko dva puta veća od koncentracije u jetri, a oko tri puta veća od koncentracije u plućima.

Opisano otrovanje parakvatom može se usporediti s onim opisanim u literaturi (10) kada je bolesnica popila 150 ml 20%-tne otopine parakvata i nakon 16 sati umrla. Koncentracije parakvata u uzorcima mokraće i krvi (nije navedeno vrijeme uzimanja) iznosile su 121,0 mg/100 ml odnosno 0,76 mg/100 ml, a u uzorcima bubrega i jetre 3,20 odnosno 3,44 mg/100 g. Navedene vrijednosti su slične s našom prvom vrijednošću za mokraću (130,9 mg/100 ml) i zadnjom vrijednošću za krv (1,0 mg/100 ml), dok su koncentracije parakvata u organima našeg bolesnika značajno više od onih opisanih u citiranom radu.

U novije se vrijeme određivanje koncentracije parakvata u krvi (11) i u plazmi (12) navodi kao najbolji pokazatelj u procjeni težine i ishoda otrovanja. *Litchfield* (9) tvrdi da se najveći dio parakvata nalazi podjednako raspoređen u krvi, pa je stoga bilo koji uzorak (puna krv, serum ili plazma) jednako vrijedan za analizu. Prema podacima *Proudfoota* (12) vjerojatno je da će otrovani preživjeti ukoliko mu koncentracija parakvata u plazmi ne prelazi 2,0; 0,3; 0,16 i 0,10 mg/L u vremenu 4, 6, 10, 16 i 24 sata nakon ingestije. Rezultati ovog rada to i potvrđuju, jer su koncentracije parakvata u krvi otrovanog 7, 8, 10 i 12 sati nakon ingestije bile značajno više (24,2; 21,5; 21,0 i 10,0 mg/L) a i smrt je nastupila 14 sati nakon ingestije.

Navodi se (9) da su nakon teških otrovanja sa smrtnim ishodom unutar tri dana najčešće dobivene koncentracije u bubregu, jetri i plućima bile 0,2 do 1,0 mg/100 g mokre težine. U prikazanom otrovanju koncentracije parakvata bile su mnogo veće, naročito u bubregu (12,1 mg/100 g). To valja i očekivati jer *Rose* i sur. tvrde (13) da pluća selektivno akumuliraju parakvat iz krvi u roku nekoliko dana, sve dok ne dođe do kritične koncentracije u plućima i na kraju razvoja plućnog edema i fibroze. Budući da je otrovani umro unutar jednog dana, logično je da je nađena najviša koncentracija parakvata u bubrezima,

jer se parakvat izlučuje mokraćom i nekoliko dana (14); da je bolesnik živio duže, vjerojatno bi rezultati bili inverzni.

I na temelju ovog prikaza potvrđena je nužnost brzog reagiranja analitičara da selektivnim, brzim, kvalitativnim testom potvrdi uzrok otrovanja kako bi se što prije primijenila odgovarajuća terapija. Preporučljivo je paralelno uzimanje uzoraka krvi i mokraće, po mogućnosti u više navrata da bi se tako prema koncentracijama vidjela uspješnost terapije. Zbog praćenja uspješnosti terapije hemodijalize valja sukcesivno skupljati i analizirati uzorke hemodijalizata. Pri tome je posebno važna koordinacija između toksikologa-kliničara i toksikologa-analitičara.

#### Literatura

1. Fletcher, K.: Paraquat Poisoning, u: Ballantyne, B., ur. »Proceedings of a Symposium on Forensic Toxicology, Wright, Bristol, 1974, str. 86—98.
2. Prpić-Majić, D., Keršanc, A.: Detekcija parakvata u biološkom materijalu, I kongres toksikologa Jugoslavije, Herceg-Novi 1974.
3. Gulić, F., Hojs, M., Rogl, F.: Arh. hig. rada toksikol., **26** (1975) 227.
4. Vučinović, B.: Arh. hig. rada toksikol., **29** (1978) 261.
5. Winchester, J. F., Gelfand, M. C., Knepshield, J. H., Schreiner, G. E.: Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, **23** (1977) 797.
6. Douze, J. M., van Heyst, A. N., van Dijk, A., Maes, R. A., Drost, R-H.: Arch. Toxicol., **34** (1975) 129.
7. Clarke, E. G. C.: Isolation and Identification of Drugs, The Pharmaceutical Press, London 1974, Vol. 1, str. 468.
8. Higgins, G., Leach, H.: Screening Tests for Common Drugs, u: Clarke, E. A. G. »Isolation and Identification of Drugs«, The Pharmaceutical Press, London 1975, Vol. 2, str. 873.
9. Litchfield, M. H.: Analytical Considerations for the Determination of Paraquat and Diquat in Toxicological Samples, 6th International Meeting of Forensic Sciences, Edinburgh, 20—26 Sept. 1972.
10. Carson, D. J. L., Carson, E. D.: Forensic Sci., **7** (1976) 151.
11. Carter, R. F., Haynes, M. E., Morton, J.: Lancet, **1** (1976) 1057.
12. Proudfoot, A. T., Stewart, M. S., Levitt, T., Widdop, B.: Lancet, **2** (1979) 330.
13. Rose, M. S., Smith, I. I., Wyatt, I.: Nature, **252** (1974) 314.
14. Beebejaun, A. R., Beevers, G., Rogers, W. N.: Clin. Toxicol., **4** (1971) 397.

#### Summary

##### THE DETERMINATION OF PARAQUAT IN BIOLOGICAL MATERIAL

The case described is one of poisoning with an exceptionally large quantity of paraquat (about eight times larger than the estimated lethal dose for man) in a suicide attempt with a fatal consequence. Samples of urine, blood and haemodialysates were taken 7, 8, 10 and 12 hours after ingestion, and later on post mortem samples were taken of the kidneys, liver and lungs.

In the samples of urine, blood and haemodialysates a gradual decrease in the concentration of paraquat was observed depending on the time of sampling. The maximum paraquat concentration in the organs was found in the kidneys, a slightly lower in the liver and the lowest in the lungs.

*Institute for Medical Research and  
Occupational Health, Zagreb*

*Received for publication  
July 25, 1980*