

ارزیابی پیامدهای درمانی بیماران مسموم با سم پاراکوات تحت درمان با دستورالعمل درمانی جدید در بخش مسمومین بیمارستان خورشید اصفهان در سال‌های ۱۳۹۶ تا ۱۳۹۸

غلامعلی دوروشی^۱، نوید فریدنی^۲، محمدرسول ظهورسلیمانی^۱، شافع جعفر ذوقفاری^۳، نسترن ایزدی مود^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: با توجه به شیوع بالای مسمومیت با سم علف‌کش پاراکوات به قصد خودکشی و تأثیرات فوق‌العاده مرگبار آن بر ارگان‌های اصلی بدن، انتخاب بهترین درمان این مسمومیت می‌تواند در کاهش میزان مرگومیر این بیماران نقش بسزایی داشته باشد. به همین منظور این مطالعه با هدف ارزیابی پیامدهای درمانی بیماران مسموم با سم پاراکوات تحت درمان با دستورالعمل درمانی جدید صورت گرفته است.

روش‌ها: مطالعه‌ی گذشته‌نگر حاضر، بر روی ۳۹ بیمار مسموم با پاراکوات تحت درمان با پروتکل جدید انجام شده است. در پروتکل جدید علاوه بر پروتکل استاندارد، درمان با کورکوما، پیرفیدون، سلنیوم پلاس و سیلیمارین بصورت گاوآژ انجام شده است که با مراجعه به بایگانی بیمارستان اطلاعات پایه و بالینی این بیماران استخراج و بررسی شد.

یافته‌ها: در این مطالعه ۱۸ نفر (۴۶/۲ درصد) بهبودیافته و ۲۱ نفر (۵۳/۸ درصد) فوت شده‌اند. بروز مرگومیر با توزیع فراوانی جنسیت و سن بیماران ارتباط معنی‌داری داشت. به طوری که درصد مرگومیر در مردان و در سنین بیش از ۳۵ سال بالاتر بود. علاوه به دنبال اجرای پروتکل درمانی جدید مشخص شد که گرچه تجویز سلنیوم، کورکومین و سیلیمارین شانس بهبودی بیماران را به میزان غیرمعنی‌داری افزایش داده است ($P > 0.05$)؛ اما تجویز پیرفیدون می‌تواند بطور معنی‌داری بهبودی بیماران را افزایش دهد ($OR = 3/14$ و $P = 0.028$).

نتیجه‌گیری: بر طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، تجویز پیرفیدون در کنار سایر آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند با افزایش میزان بهبودی بیماران مسموم با پاراکوات همراه باشد. تجویز سیلیمارین، سلنیوم و کورکومین نیز گرچه در ارتباط با کاهش مرگومیر یا افزایش بهبودی ارتباط معنی‌داری را نشان نداد؛ اما به نظر می‌رسد وجود رژیم درمانی مبتنی بر این داروها میزان بهبودی بیشتری را در پی دارد.

واژگان کلیدی: پاراکوات؛ پروتکل درمانی؛ پیرفیدون؛ سیلیمارین؛ کورکومین؛ سلنیوم

ارجاع: دوروشی غلامعلی، فریدنی نوید، ظهورسلیمانی محمدرسول، ذوقفاری شافع جعفر، ایزدی مود نسترن. ارزیابی پیامدهای درمانی بیماران مسموم با سم پاراکوات تحت درمان با دستورالعمل درمانی جدید در بخش مسمومین بیمارستان خورشید اصفهان در سال‌های ۱۳۹۶ تا ۱۳۹۸. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۶۴): ۲۹۷-۳۰۷.

سلولی شده و منجر به مرگ بافتی در گیاهان سبز از طریق فرایندهای اکسیداتیو می‌شود (۳). پاراکوات تنها ۰/۳۴ درصد از کل مسمومیت‌های ناشی از سموم کشاورزی را شامل می‌شود ولی میزان مرگومیر بالایی در حدود ۶۰ درصد دارد (۴).

پاراکوات، از سمومی است که اقدام به خودکشی با آن بخصوص در کشورهای در حال توسعه شایع می‌باشد؛ چرا که در دسترس و ارزان بوده

مقدمه

مسمومیت با سموم علف‌کش مورد استفاده در کشاورزی، از مشکلات سیستم سلامت در جهان است (۱). از سال ۱۹۶۲ پاراکوات در صنعت کشاورزی به عنوان یک علف‌کش غیرانتخابی به کار برده شد و به صورت کنسانتره مایع یا آبروسل مورد استفاده قرار گرفته است (۲). این علف‌کش از طریق تولید لیپید پراکسیداز موجب تخریب دیواره‌ی

- ۱- دانشیار، گروه سم‌شناسی بالینی، مرکز تحقیقات سم‌شناسی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۲- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۳- فلوشیپ سم‌شناسی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
 - ۴- استاد، گروه سم‌شناسی بالینی، مرکز تحقیقات سم‌شناسی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- نویسنده‌ی مسؤول: شافع جعفر ذوقفاری؛ فلوشیپ سم‌شناسی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: shafeajafarzoofaghari@ yahoo.com

روش‌ها

این مطالعه از نوع مقطعی است که در بخش مسمومین بیمارستان خورشید اصفهان در سال‌های ۱۳۹۶-۱۳۹۸ انجام گرفته است. جامعه‌ی هدف، بیماران مسموم با پاراکوات مراجعه‌کننده به اورژانس مسمومین بیمارستان خورشید در بازه‌ی زمانی فوق بوده است. معیارهای ورود شامل بیماران مسموم با پاراکوات است که در پرونده‌ی آن‌ها نتیجه‌ی مثبت بودن تست دی‌تیونات سدیم ادرار ثبت شده و با پروتکل درمانی جدید درمان شده‌اند.

روش نمونه‌گیری بصورت سرشماری است و تمام بیماران دارای معیار ورود وارد مطالعه شدند که این تعداد بالغ بر ۳۹ بیمار بود. معیارهای خروج نیز شامل بیمارانی بود که با وجود مسمومیت با پاراکوات تحت درمان با پروتکل درمانی جدید قرار نگرفتند، بیمارانی که در سیر بستری با رضایت شخصی بیمارستان را ترک نمودند و بیمارانی که علاوه بر مسمومیت با پاراکوات، دچار مسمومیت با سایر مواد یا داروها نیز بوده‌اند.

لازم به ذکر است که در پروتکل جدید علاوه بر پروتکل استاندارد شامل شست و شوی معده (تا حداکثر ۲ ساعت پس از خوردن پاراکوات)، شارکول‌تراپی، ویتامین C (۲۵mg/kg) روزانه انفوزیون تا یک هفته، ویتامین E یک پرل ۴۰۰ واحدی هر ۱۲ ساعت و در صورت عدم تعبیه‌ی لوله‌گوارشی (NG) ۳ آمپول ۱۰۰ واحدی (۳۰۰ واحد) (هر ۱۲ ساعت عضلانی)، ان‌استیل سیستین (NAC) (۱۵۰mg/kg طی ۳ ساعت و سپس ۵۰۰mg/kg روزانه)، متیل پردنیزولون (۱۵mg/kg) به مدت ۳ روز هر بار در ۲۰۰cc دکستروز ۵ درصد در عرض ۲ ساعت و سپس متیل پردنیزولون هر دو روز نصف شود) و پنتوپرازول (۸۰mg) در ابتدا و سپس ۸ mg در ساعت انفوزیون وریدی، درمان با کورکوما (۳g/day)، پیرفنیدون (۲۰۰ mg یک قرص) هر ۸ ساعت تا ۷ روز، سپس دو قرص هر ۸ ساعت تا ۷ روز و سپس ۳ قرص هر ۸ ساعت تا ۷ روز، سلنیوم پلاس (۱ عدد هر ۱۲ ساعت) و سیلیمارین (۳۰۰-۲۰۰ روزانه) بصورت گاوژ تجویز شده است (۱).

پس از اخذ کد اخلاق از کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان (IR.MUI.MED.REC.1399.554) و اخذ مجوز از بیمارستان خورشید، با مراجعه به بایگانی بیمارستان و استخراج شماره پرونده‌ی بیماران دارای معیارهای ورود به مطالعه، اطلاعات پایه و کلینیکال بیماران شامل سن، جنس (مرد، زن)، روش مسمومیت (خوراکی، استنشاقی، پوستی، تزریقی)، تعداد روز بستری، محل بستری (بخش، ICU)، میزان مثبت شدن تست دی‌تیونات (از +۱ تا +۴)، بیماری زمینه‌ای، سابقه‌ی مصرف دارویی (شامل کورتون، ضداالتهاب و ویتامین‌ها)، سابقه‌ی قبلی خودکشی، سابقه‌ی اعتیاد به مواد مخدر، علائم بالینی (افت هوشیاری، تهوع و استفراغ، تنگی نفس و بی‌قراری

و مقدار دوز کشنده‌ی آن اندک است. علاوه بر این مسمومیت اتفاقی با این سم، به دلیل رنگ سبز آن و تشابه با نوشابه‌های گیاهی خصوصاً در ظروف بدون برچسب، شایع است (۱). این ماده می‌تواند از طریق تماس پوستی، استنشاقی و خوراکی وارد بدن شود. در جذب از راه پوست و ریه کمتر مسمومیت سیستمیک رخ می‌دهد. اما در مصرف خوراکی به دلیل حجم توزیع بالا، در تمام ارگان‌های مهم بدن تجمع می‌یابد و با تشکیل رادیکال‌های سمی سوپراکسید با ماکرومولکول‌ها ترکیب شده و باعث آسیب‌های جدی به ارگان‌های مختلف بدن می‌شود (۵). مسمومیت شدید و مرگبار با نارسایی چند ارگانی مشخص می‌شود که عمدتاً به دلیل آسیب به ریه، کلیه و کبد است. به دلیل دفع کلیوی پاراکوات، نکرور حاد توبولی در عرض ۲۴ ساعت پس از مواجهه می‌تواند اتفاق افتد (۶). زخم‌های اولسراتیو در دستگاه گوارش، پانکراتیت، میوکاردیت، کما و تشنج در مسمومیت شدید (بلع مقدار سم بیشتر از ۶ گرم) دیده می‌شود که به علت شوک قلبی و نارسایی چند ارگانی طی ۴-۱ روز می‌تواند منجر به فوت بیمار گردد (۷-۹).

انتخاب روش درمانی صحیح و زود هنگام می‌تواند در نجات جان این بیماران نقش به‌سزایی داشته باشد. در حال حاضر اساس درمان این بیماران شامل لاواژ معده (۱۰)، استفاده از مواد جاذب مانند شارکول و بتونیت، افزایش دفع سم از بدن با استفاده از دیورتیک‌ها، همودیالیز و هموفیوژن و جلوگیری از فیبروز ریوی به وسیله‌ی داروهای ضد التهابی، آنتی‌اکسیدان‌ها و داروهای سیتوتوکسیک است (۱۱-۱۳). پیامدهای بالینی برخی از این روش‌های درمانی نظیر هموفیوژن، ایمونوسپرسنت‌ها، آنتی‌اکسیدان‌ها و ویتامین‌ها در مطالعات پیشین چشمگیر نبوده و عمدتاً به دلیل محدودیت متدولوژیک و حجم نمونه پایین، شواهد قابل ملاحظه‌ای را نشان نمی‌دهد (۱۲). بنابراین به نظر می‌رسد درمان قطعی برای این مسمومیت هنوز شناخته نشده است.

در همین راستا گروه آموزشی سم‌شناسی بالینی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اولین مرتبه در سال‌های ۲۰۱۶ و ۲۰۱۸ یک پروتکل درمانی جدید بر اساس مرور متون پیشین منتشر کردند (۱۴). در پروتکل جدید علاوه بر پروتکل استاندارد، تجویز کورکوما (۳g/day)، پیرفنیدون (۲۰۰mg) (یک قرص) هر ۸ ساعت تا ۷ روز، سپس دو قرص هر ۸ ساعت تا ۷ روز و سپس ۳ قرص هر ۸ ساعت تا ۷ روز، سلنیوم پلاس (۱ عدد هر ۱۲ ساعت) و سیلیمارین (۳۰۰-۲۰۰ mg/kg) (روزانه) بصورت گاوژ پیشنهاد شد. با توجه به شواهد امیدوارکننده‌ی این پروتکل درمانی، مطالعه‌ی حاضر قصد دارد بصورت گذشته‌نگر به ارزیابی نتایج حاصل از این پروتکل و تأثیرگذاری این درمان جدید بر میزان مرگ و میر این بیماران در ۲ سال انجام پروتکل (۱۳۹۶-۱۳۹۸) بپردازد.

همچنین از نظر آماری اختلاف معنی داری بین بروز مرگومیر با نتیجه تست دی تیونات وجود داشت. بطوری که با نتیجه تست +۳ و یا +۴، درصد مرگومیر بیماران بطور معنی داری بالاتر می رفت (۰/۰۰۱ < P). اما دیگر خصوصیات دموگرافیک و بالینی ارتباط معنی داری با بروز مرگومیر این بیماران نداشتند (P > ۰/۰۵) (جدول ۱).

در بررسی پارامترهای همودینامیک برحسب عاقبت بیماران، مشخص شد که در روز ترخیص یا فوت بیمار مقادیر SBP و DBP در گروه متوفی به ترتیب با میانگین $42/25 \pm 42/109$ و $17/65 \pm 94/0$ mmHg و $10/77 \pm 6/09$ و $83/78 \pm 7/124$ mmHg با میانگین $2/17 \pm 2/17$ و $10/72 \pm 12/76$ bpm بوده است (P < ۰/۰۵). در مقابل دو پارامتر RR و PR در گروه متوفی (به ترتیب با میانگین $23/50 \pm 4/21$ bpm و $72/123 \pm 21$ bpm) بطور معنی داری بیش از گروه بهبودیافته (به ترتیب با میانگین $2/17 \pm 2/17$ و $56/11 \pm 12/76$ bpm) بوده است (P < ۰/۰۵). بعلاوه O2sat بیماران نیز از بدو ورود به مطالعه تا زمان ترخیص یا فوت بیمار در گروه متوفی بطور معنی داری کمتر از گروه بهبودیافته بوده است (P < ۰/۰۵) (جدول ۲).

ارزیابی پارامترهای آزمایشگاهی بیماران نشان داد که میانگین WBC بیماران از بدو ورود به بیمارستان تا زمان ترخیص یا فوت در گروه متوفیان بطور معنی داری بیش از گروه بهبودیافته بوده است (P < ۰/۰۵). بعلاوه میانگین پارامترهایی نظیر BUN, PTT, PCO2 در هنگام ترخیص یا فوت بیمار در گروه متوفیان بطور معنی داری بیش از گروه بهبودیافته بوده است (P < ۰/۰۵).

همچنین اگرچه در هنگام بستری و روز دوم، پارامترهای Cr, AST و INR در بین دو گروه متوفی و بهبودیافته اختلاف معنی داری با یکدیگر نداشته اند (P > ۰/۰۵)، اما در روز سوم و هنگام ترخیص/فوت مقادیر این پارامترها در گروه متوفی بطور معنی داری بیش از گروه بهبودیافته بوده است (P < ۰/۰۵). در مقابل pH بیماران نیز در روز سوم و هنگام فوت در گروه متوفی به ترتیب با میانگین $7/25 \pm 0/21$ و $7/10 \pm 0/21$ بطور معنی داری کمتر از گروه بهبودیافته به ترتیب با میانگین $7/41 \pm 0/44$ و $7/41 \pm 0/44$ بوده است (P < ۰/۰۵). قندخون بیماران نیز در بدو ورود به بیمارستان و هنگام فوت در گروه متوفی به ترتیب با میانگین 154 ± 56 و 168 ± 230 بطور معنی داری بیش از گروه بهبودیافته به ترتیب با میانگین 111 ± 34 و 129 ± 24 بوده است (P < ۰/۰۵).

پارامتر ALT نیز در روز دوم، سوم و هنگام فوت در گروه فوت شده بطور معنی داری بیش از گروه بهبودیافته بوده است (P < ۰/۰۵) (جدول ۳).

در بدو ورود، علائم حیاتی (تعداد تنفس، تعداد نبض، فشارخون سیستولی و دیاستولی، دمای بدن، اشباع اکسیژن خون (O2 Sat) در بدو ورود، روز دوم، سوم و روز ترخیص)، آزمایشات خون (شامل سدیم (Na)، پتاسیم (K)، قند خون (BS)، هموگلوبین (Hb)، هماتوکریت (Hct)، شمارش گلبول‌های سفید (WBC)، تعداد پلاکت (Plt)، آنزیم‌های کبدی (AST و ALT)، کراتینین خون (Cr)، نیتروژن اوره خون (BUN)، زمان پروترومبوپلاستین نسبی (PTT)، نسبت نرمال شده‌ی بین‌المللی (INR)، آنالیز گازهای وریدی (شامل pH, PCO2, PO2, HCO3) در بدو ورود، روز دوم، سوم و روز ترخیص و همچنین درمان‌های بکار رفته برای بیمار و زمان شروع هر کدام شامل شست‌وشوی معده، شارکول‌تراپی، ویتامین C، ویتامین E، NAC، متیل پردنیزولون، پنتوپرازول، پیرفنیدون، سلنیوم، کورکوما، سیلیمارین، نیاز به دیالیز و زمان انجام اولین نوبت آن و پیامد نهایی بیمار (بهبودی/ مرگ) ثبت گردید.

لازم به ذکر است که تمامی آزمایشات بیماران در آزمایشگاه بیمارستان خورشید انجام شده و نتایج آن‌ها با مراجعه به بایگانی بیمارستان از پرونده‌ها استخراج شده است.

اطلاعات جمع‌آوری شده وارد نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) شد. داده‌های کمی به صورت انحراف معیار \pm میانگین و داده‌های کیفی به صورت فراوانی (درصد) نشان داده شدند. برای مقایسه‌ی میانگین داده‌های کمی در بین دو گروه متوفی و بهبودیافته، از آزمون Independent sample T-test و برای مقایسه توزیع فراوانی داده‌های کیفی در بین این دو گروه از آزمون Chi-Square و جهت ارزیابی تأثیر پروتکل درمانی جدید بر بهبودی بیماران از رگرسیون لجستیک استفاده شد و شاخص نسبت شانس (OR) بدست آمد. در کلیه‌ی تحلیل‌ها سطح معنی داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، از ۳۹ نفر مسموم با پاراکوات، ۱۸ نفر (۴۶/۲ درصد) بهبود یافته و ۲۱ نفر (۵۳/۸ درصد) فوت شدند. ۴ نفر (۱۰/۳ درصد) از آنان زن و ۴۵ نفر (۸۹/۷ درصد) مرد با میانگین سنی $12/09 \pm 31/18$ سال بودند. تمامی زنان حاضر در مطالعه بهبود یافته و ۲۱ نفر (۴۶/۷ درصد) از مردان فوت شدند. از نظر آماری ارتباط معنی داری میان بروز مرگومیر و توزیع فراوانی جنسیت بیماران یافت شد (P = ۰/۰۳۷). سن بیماران بهبودیافته با میانگین $25/39 \pm 8/13$ سال بطور معنی داری کمتر از متوفی‌ها با میانگین $12/87 \pm 36/14$ بود (P = ۰/۰۰۴).

جدول ۱: خصوصیات دموگرافیک و بالینی بیماران مسموم با پاراکوات

P	فوت شده (n = ۲۱)	بهبود یافته (n = ۱۸)	کل (n = ۳۹)	خصوصیات
۰/۰۳۷	۰ (۰)	۴ (۱۰۰)	۴ (۱۰/۳)	مؤنث (درصد)
	۲۱ (۴۶/۷)	۱۴ (۵۳/۳)	۴۵ (۸۹/۷)	مذکر (درصد)
۰/۰۰۴	۳۶/۱۲ ± ۱۴/۸۷	۲۵/۸ ± ۳۹/۱۳	۳۱/۱۸ ± ۱۲/۰۹	سن؛ سال
۰/۳۶۸	۴ (۲۸/۶)	۱۰ (۷۱/۴)	۱۴ (۹۳/۵)	بخش (درصد)
	۱۶ (۶۴)	۹ (۳۶)	۲۵ (۶۴/۱)	ICU (درصد)
۰/۳۶۰	۲۰ (۵۴/۱)	۱۷ (۴۵/۹)	۳۷ (۹۴/۹)	دهانی (درصد)
	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۱ (۲/۶)	تماس پوستی (درصد)
۰/۵۱۱	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۲/۶)	تزریقی (درصد)
	۲۱ (۶۵/۶)	۱۱ (۳۴/۴)	۳۲ (۸۲/۱)	ندارد (درصد)
۰/۵۱۱	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۲/۶)	تشنج (درصد)
	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۲/۶)	هایپوتیرئیدی (درصد)
-	۰ (۰)	۳ (۱۰۰)	۳ (۷/۷)	اختلالات روانی (درصد)
	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۲/۶)	دیابت (درصد)
-	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)	۱ (۲/۶)	بیماری فشارخون (درصد)
	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	سابقه‌ی خودکشی
۰/۵۲۳	۱۸ (۵۲/۹)	۱۶ (۴۷/۱)	۳۴ (۸۷/۱)	ندارد (درصد)
	۱ (۳۳/۳)	۲ (۶۶/۷)	۳ (۷/۷)	تریاک (درصد)
۰/۵۲۳	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۱ (۲/۶)	هروئین (درصد)
	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۱ (۲/۶)	حشیش (درصد)
۰/۵۴۲	۵ (۴۱/۷)	۷ (۵۸/۳)	۱۲ (۳۰/۸)	بی‌علامت (درصد)
	۷ (۱۰۰)	۰ (۰)	۷ (۱۷/۹)	بی‌قراری (درصد)
۰/۵۴۲	۴ (۵۷/۱)	۳ (۴۲/۹)	۷ (۱۷/۹)	کاهش سطح هوشیاری (درصد)
	۵ (۴۱/۵۷)	۷ (۵۸/۳)	۲۲ (۵۶/۴)	تهوع و استفراغ (درصد)
۰/۰۰۱	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۱ (۲/۶)	تنگی نفس (درصد)
	۰ (۰)	۸ (۱۰۰)	۸ (۲۰/۵)	+۱ (درصد)
۰/۰۰۱	۰ (۰)	۶ (۱۰۰)	۶ (۱۵/۴)	+۲ (درصد)
	۱ (۱۰۰)	۰ (۰)	۱ (۲/۶)	+۳ (درصد)
۰/۰۰۱	۲۰ (۸۳/۳)	۴ (۱۶/۷)	۲۴ (۶۱/۵)	+۴ (درصد)
				نتیجه تست دی‌تیونات

* ممکن است بیمار بیش از یک علامت بالینی در بدو ورود به مطالعه داشته باشد.

جدول ۲: مقایسه میانگین پارامترهای همودینامیک بیماران برحسب عاقبت بیماران مسموم با پاراکوات

P	فوت شده (n = ۲۱)	بهبود یافته (n = ۱۸)	کل (n = ۳۹)	پارامترهای همودینامیک
۰/۹۳۹	۱۲۱/۱۴±۹۰/۱۷	۱۲۲/۱۵±۲۸/۹۹	۱۲۲/۱۴±۰۸/۸۴	بدو ورود
۰/۶۳۷	۱۲۴/۱۱±۸۱/۴۳	۱۲۲/۱۳±۷۲/۸۳	۱۲۳/۱۲±۷۱/۶۱	روز دوم
۰/۶۸۸	۲۵±۱۲۲/۶۹	۱۲۴/۱۳±۸۳/۱۸	۱۲۳/۱۹±۵۹/۳۴	روز سوم
۰/۰۱۴	۱۰۹/۲۴±۲۵/۴۲	۱۲۴/۷±۷۸/۸۳	۱۱۶/۱۹±۶۱/۹۰	روز ترخیص/فوت
۰/۶۵۴	۷۶/۱۰±۱۰/۲۵	۷۷/۱۱±۶۷/۴۶	۷۶/۱۰±۸۲/۷۱	بدو ورود
۰/۵۶۷	۷۶/۱۰±۱۳/۱۹	۷۴/۷±۳۳/۸۲	۷۵/۸±۱۸/۹۲	روز دوم
۰/۳۸۴	۷۲/۱۵±۲۹/۳۱	۷۶/۹±۱۱/۰۲	۷۴/۱۲±۴۴/۱۱	روز سوم
۰/۰۱۸	۶۵/۱۷±۲۰/۹۴	۷۷/۱۰±۰۶/۰۹	۷۰/۱۵±۸۲/۷۵	روز ترخیص/فوت
۰/۷۷۴	۱۸/۲±۲۹/۸۸	۱۸/۱±۰۶/۸۹	۱۸/۲±۱۸/۴۴	بدو ورود
۰/۴۴۹	۱۸/۳±۳۳/۴۵	۱۷/۳±۳۹/۵۸	۱۷/۳±۸۲/۵۰	روز دوم
۰/۲۳۴	۱۸/۴±۷۳/۳۱	۱۷/۲±۲۸/۱۰	۱۷/۳±۸۳/۱۴	روز سوم
۰/۰۰۸	۲۱/۴±۵۰/۲۳	۱۷/۲±۷۲/۱۰	۱۸/۳±۶۷/۱۵	روز ترخیص/فوت
۰/۲۹۵	۸۹/۱۶±۲۹/۱۹	۸۴/۱۱±۴۴/۳۷	۸۷/۱۴±۰۵/۲۰	بدو ورود
۰/۵۹۳	۹۳/۲۲±۱۹/۵۷	۸۹/۱۲±۸۹/۰۵	۹۱/۱۷±۴۴/۵۸	روز دوم
۰/۰۶۴	۹۵/۲۹±۶۴/۷۷	۸۱/۱۱±۰۶/۰۷	۸۷/۲۲±۴۴/۲	روز سوم
<۰/۰۰۱	۲۱±۱۲۳/۷۲	۷۶/۱۲±۱۱/۵۶	۱۰۰/۲۹±۷۹/۶	روز ترخیص/فوت
۰/۲۶۴	۰±۳۷/۲۰	۳۶/۰±۹۰/۳۰	۳۶/۰±۹۵/۲۶	بدو ورود
۰/۱۹۲	۳۷/۰±۰۸/۳۵	۳۶/۰±۹۵/۲۱	۳۷/۰±۰۱/۲۹	روز دوم
۰/۲۹۵	۳۷/۰±۰۸/۷۶	۳۶/۰±۸۸/۱۶	۳۶/۰±۹۷/۵۰	روز سوم
۰/۴۲۴	۳۷/۰±۰۸/۷۷	۳۶/۰±۹۳/۲۷	۳۷/۰±۰۱/۵۸	روز ترخیص/فوت
۰/۰۲۲	۹۴/۲±۳۸/۵۱	۱±۹۶/۴۹	۹۵/۲±۱۳/۲۳	بدو ورود
۰/۰۱۹	۹۳/۳±۶۰/۲۹	۹۵/۱±۷۶/۳۴	۹۴/۲±۷۵/۶۵	روز دوم
۰/۰۱۷	۸۸/۱۱±۶۲/۴۷	۹۵/۱±۵۶/۷۹	۹۲/۸±۶۵/۱۵	روز سوم
<۰/۰۰۱	۷۵/۱۸±۶۵/۱۵	۹۵/۱±۹۴/۱۶	۸۵/۱۶±۲۶/۵۹	روز ترخیص/فوت

جدول ۳: مقایسه‌ی میانگین پارامترهای آزمایشگاهی بیماران بر حسب عاقبت بیماران مسموم با پاراکوات

P	فوت شده (n = ۲۱)	بهبود یافته (n = ۱۸)	کل (n = ۳۹)	پارامترهای آزمایشگاهی
۰/۰۲۵	۷۲۵۴±۱۴۹۲۱	۲۹۸۹±۱۰۳۴۳	۶۰۹۵±۱۲۸۲۸	بدو ورود
۰/۰۳۶	۷۸۱۲±۱۶۳۹۲	۲۷۵۷±۱۱۷۸۱	۵۹۷۳±۱۳۸۴۸	روز دوم
۰/۰۳۵	۶۹۲۲±۱۶۷۳۳	۳۲۷۳±۱۲۰۶۰	۵۳۴۱±۱۳۸۱۲	روز سوم
۰/۰۱۰	۱۰۸۳۷±۱۷۳۸۱	۳۵۳۲±۹۷۲۳	۸۷۴۰±۱۳۴۳۶	روز ترخیص/فوت
۰/۹۰۸	۱۵/۱±۴۴/۸۸	۱۵/۲±۳۵/۳۵	۱۵/۲±۴۰/۰۸	بدو ورود
۰/۸۷۸	۱۴/۲±۳۲/۴۶	۱۴/۱±۲۱/۶۰	۱۴/۲±۲۶/۰۱	روز دوم
۰/۵۳۵	۱۴/۳±۲۳/۹۷	۱۳/۱±۵۲/۵۴	۱۳/۲±۸۰/۷۲	روز سوم
۰/۲۵۲	۱۳/۴±۹۳/۱۳	۱۲/۲±۶۵/۰۹	۱۳/۳±۲۷/۲۶	روز ترخیص/فوت
۰/۸۲۷	۴۵/۵±۴۱/۱۴	۴۵/۵±۰۲/۶۹	۴۵/۵±۲۳/۳۳	بدو ورود
۰/۷۶۹	۴۲/۷±۴۱/۱۰	۴۱/۴±۷۹/۱۶	۴۲/۵±۰۸/۶۲	روز دوم
۰/۶۳۸	۴۱/۱۰±۶۹/۷۱	۴۰/۴±۲۲/۳۴	۴۰/۷±۸۱/۳۸	روز سوم
۰/۱۸۷	۴۱/۱۱±۳۵/۴۴	۳۷/۵±۳۳/۲۷	۳۹/۸±۲۸/۹۳	روز ترخیص/فوت
۰/۹۵۴	۶۶۲۸۹±۲۳۶۸۵۰	۵۱۵۲۳±۲۳۸۰۰۰	۵۹۱۵۵±۲۳۷۳۷۸	بدو ورود
۰/۰۷۲	۳۵۰۷۲±۱۷۰۳۵۷	۵۹۵۲۶±۲۰۴۳۷۵	۵۱۷۸۹±۱۸۸۵۰۰	روز دوم
۰/۰۵۷	۳۶۵۹۴±۱۲۸۷۰۰	۳۶۸۲۸±۱۵۹۲۸۵	۳۹۰۸۸±۱۴۶۵۴۱	روز سوم
۰/۸۱۲	۱۳۲۸۵۸±۱۷۶۴۱۱	۵۱۹۵۸±۱۶۸۳۳۳	۹۸۳۵۱±۱۷۲۲۵۷	روز ترخیص/فوت
۰/۳۷۸	۲۲/۲۵±۸۲/۸۲	۱۷/۹±۰۸/۴۱	۲۰/۱۹±۱۷/۹۷	بدو ورود
۰/۳۰۳	۱۸/۱۵±۴۲/۹۷	۱۳/۱۰±۲۴/۸۹	۱۵/۱۳±۶۶/۵۱	روز دوم
۰/۶۴۱	۲۱/۱۰±۲۰/۲۹	۱۹/۱۰±۲۷/۲۴	۱۹/۱۰±۹۸/۱۱	روز سوم
۰/۰۱۱	۳۹/۲۹±۵۹/۷۱	۱۹/۱۰±۸۱/۰۵	۲۹/۲۴±۷۰/۰۵	روز ترخیص/فوت
۰/۱۴۵	۱/۱±۷۸/۴۵	۱/۰±۲۱/۷۲	۱/۱±۵۱/۱۹	بدو ورود
۰/۰۶۶	۲/۱±۲۹/۶۵	۱/۰±۳۶/۹۹	۱/۱±۸۱/۴۱	روز دوم
۰/۰۰۹	۲/۱±۶۷/۰۷	۱/۰±۵۹/۸۹	۱/۱±۹۹/۰۸	روز سوم
<۰/۰۰۱	۳/۱±۱۰/۷۸	۱/۰±۳۳/۷۱	۲/۱±۲۲/۶۱	روز ترخیص/فوت
۰/۲۵۳	۴۰/۴۳±۱۵/۶۹	۲۷/۱۲±۴۱/۱۹	۳۴/۳۹±۳۰/۳۳	بدو ورود
۰/۱۸۵	۳۱۹/۸۱۳±۳۱/۳۲	۲۳/۹±۵۰/۶۵	۱۶۵/۵۷±۹۳/۷۴	روز دوم
۰/۰۰۳	۱۱۴/۹۹±۵۶/۸۲	۲۴/۱۱±۵۷/۰۵	۵۹/۷۵±۷۸/۵۷	روز سوم
۰/۰۶۱	۱۸۰/۳۳۳±۶۹/۴۵۹	۱۸/۷±۱۹/۵۵	۹۹/۴۶±۴۴/۲۴	روز ترخیص/فوت
۰/۹۹۴	۲۶/۲۹±۳۵/۴۳	۲۶/۱۴±۴۱/۴۹	۲۶/۲۳±۳۸/۴۶	بدو ورود
۰/۰۲۴	۱۸۰/۲۴۵±۹۲/۹۵۰	۲۲/۱۴±۶۴/۰۴	۹۸/۸۵±۸۵/۷۷	روز دوم
۰/۰۶۳	۲۷۷/۴۸۹±۱۱/۹۵	۲۳/۱۳±۷۹/۵۴	۱۲۲/۲۱±۹۱/۵۲	روز سوم
۰/۰۵۴	۲۱۶/۳۹۴±۳۸/۰۴	۱۸/۸±۹۴/۷۶	۱۱۷/۹۳±۶۶/۹۱	روز ترخیص/فوت
۰/۱۸۴	۴۳/۳۲±۵۲/۸۷	۳۱/۱۴±۵۲/۸۳	۳۸/۲۶±۳۳/۹۸	بدو ورود
۰/۳۵۲	۴۱±۷۷/۰۶	۶۲/۴۰±۳۴/۶۸	۶۹/۴۰±۱۵/۷۸	روز دوم
۰/۱۱۳	۷۲/۳۸±۰۵/۸۵	۴۷/۳۵±۸۲/۷۲	۵۸/۳۸±۰۷/۳۰	روز سوم
۰/۰۰۵	۷۴/۴۱±۳۱/۳۴	۳۸/۲۹±۴۴/۷۴	۵۶/۳۹±۳۷/۸۸	روز ترخیص/فوت

جدول ۳: مقایسه‌ی میانگین پارامترهای آزمایشگاهی بیماران برحسب عاقبت بیماران مسموم با پاراکوات (ادامه)

P	فوت شده (n = 21)	بهبود یافته (n = 18)	کل (n = 39)	پارامترهای آزمایشگاهی
۰/۱۶۴	۱/۱±۴۹/۱۲	۱/۰±۰۹/۱۳	۱/۰±۳۲/۸۶	بدو ورود
۰/۲۴۸	۲/۱±۴۰/۹۲	۱/۱±۷۰/۲۴	۲/۱±۰۴/۲۶	روز دوم
۰/۰۱۴	۱/۰±۹۵/۶۵	۱/۰±۴۱/۳۷	۱/۰±۶۳/۵۶	روز سوم
۰/۰۰۸	۲/۱±۳۸/۳۸	۱/۰±۳۹/۲۴	۱/۱±۹۰/۱۱	روز ترخیص/فوت
۰/۰۵۲	۱۴۰/۳±۷۹/۰۴	۱۳۹/۱±۰۶/۹۱	۱۳۹/۲±۹۷/۶۸	بدو ورود
۰/۱۳۸	۱۳۶/۴±۵۷/۳۲	۱۳۸/۳±۷۳/۲۴	۱۳۷/۳±۶۹/۸۹	روز دوم
۰/۵۰۷	۱۳۹/۵±۵۰/۰۵	۱۳۸/۳±۳۶/۵۶	۱۳۸/۴±۸۸/۲۶	روز سوم
۰/۳۵۵	۱۴۰/۵±۲۶/۹۶	۱۳۸/۲±۷۶/۹۴	۱۳۹/۴±۵۶/۷۷	روز ترخیص/فوت
۰/۰۱۵	۳/۰±۵۵/۴۰	۳/۰±۸۹/۴۱	۳/۰±۷۰/۴۴	بدو ورود
۰/۸۴۱	۳/۰±۳۷/۵۹	۳/۰±۴۱/۵۱	۳/۰±۳۹/۵۴	روز دوم
۰/۹۹۲	۳/۰±۳۴/۳۸	۳/۰±۳۴/۴۷	۳/۰±۳۴/۴۳	روز سوم
۰/۴۸۶	۳/۰±۵۸/۹۴	۳/۰±۴۲/۳۶	۳/۰±۵۰/۷۱	روز ترخیص/فوت
۰/۰۱۵	۵۶±۱۵۴	۳۴±۱۱۱	۱۳۵/۵۱±۲۶/۸۹	بدو ورود
۰/۶۰۶	۶۷±۱۶۵	۳۶±۱۵۳	۱۵۹/۵۴±۷۲/۰۷	روز دوم
۰/۳۸۸	۱۹۱±۲۰۹	۲۶±۱۵۵	۱۸۳/۱۳۹±۸۱/۱۵	روز سوم
۰/۰۳۶	۱۶۸±۲۳۰	۲۴±۱۲۹	۱۸۱/۱۳۰±۹۳/۶۶	روز ترخیص/فوت
۰/۲۳۰	۷/۰±۳۴/۰۹	۷/۰±۳۷/۰۷	۷/۰±۳۵/۰۸	بدو ورود
۰/۱۶۳	۷/۰±۳۳/۱۳	۷/۰±۳۹/۰۶۷	۷/۰±۳۶/۱۱	روز دوم
۰/۰۲۴	۷/۰±۲۵/۲۴	۷/۰±۴۱/۰۶	۷/۰±۳۴/۱۸	روز سوم
<۰/۰۰۱	۷/۰±۱۰/۲۱	۷/۰±۴۱/۰۴۴	۷/۰±۲۵/۲۲	روز ترخیص/فوت
۰/۰۲۲	۱۹/۴±۴۶/۸۳	۲۲/۳±۹۷/۶۹	۲۱/۴±۰۲/۶۵	بدو ورود
۰/۱۸۶	۲۰/۵±۵۲/۸۰	۲۲/۲±۹۰/۶۶	۲۱/۴±۶۲/۶۹	روز دوم
۰/۰۵۷	۱۸/۷±۲۶/۴۹	۲۲/۳±۸۲/۸۰	۲۰/۶±۷۱/۱۳	روز سوم
<۰/۰۰۱	۱۴/۶±۷۴/۲۱	۲۳/۳±۷۸/۴۰	۱۹/۶±۰۱/۷۸	روز ترخیص/فوت
۰/۲۳۷	۳۵/۸±۷۰/۹۲	۳۹/۱۱±۹۲/۸۴	۳۷/۱۰±۵۱/۳۳	بدو ورود
۰/۶۰۸	۳۸/۸±۲۰/۸۰	۳۶/۹±۴۳/۱۷	۳۷/۸±۳۸/۸۵	روز دوم
۰/۷۲۲	۳۶/۹±۱۱/۵۵	۳۵/۴±۰۶/۹۷	۳۵/۷±۵۵/۳۰	روز سوم
۰/۰۴۰	۴۶/۱۷±۱۴/۳۱	۳۶/۶±۵۸/۵۲	۴۱/۱۴±۶۳/۰۳	روز ترخیص/فوت
۰/۱۱۲	۳۸/۱۵±۶۷/۱۷	۳۰/۱۳±۴۲/۰۷	۳۵/۱۴±۱۷/۷۰	بدو ورود
۰/۰۶۴	۵۰/۳۱±۵۵/۹۸	۳۲/۷±۱۵/۳۱	۴۲/۲۵±۰۶/۳۶	روز دوم
۰/۲۱۶	۱۰±۳۷/۰۲	۴۹/۲۹±۶۲/۷۵	۴۳/۲۳±۸۸/۴۱	روز سوم
۰/۳۷۲	۴۴/۲۸±۷۲/۶۱	۳۷/۱۳±۴۳/۶۵	۴۱/۲۳±۵۰/۲۱	روز ترخیص/فوت

WBC: گلبول سفید، Hb: هموگلوبین، Hct: هماتوکریت، Plt: پلاکت، BUN: نیتروژن اوره خون، Cr: کراتینین، AST: آسپاراتات آمینوترانسفراز، ALT: آلانین آمینوترانسفراز، PTT: زمان پروترومبین، INR: نسبت نرمال شده بین‌المللی، Na: سدیم، K: پتاسیم، BS: گلوکز خون، PH: اسیدیته خون، HCO₃: بی‌کربنات، PCO₂: فشار کربن دی‌اکسید، PO₂: فشار اکسیژن.

پیرفینیدون با سه برابر بهبودی بیشتر پس از مسمومیت با پاراکوات همراه بود. همچنین سیلیمارین، کورکومین و سلنیوم، میزان موارد بهبودی را در قیاس با مرگومیر افزایش می‌داد. بعلاوه پارامترهای همودینامیک و بیوشیمیایی ALT, AST, Cr, BUN, WBC, SpO2, RR, PR, JINR, PTT, K, BS, pH, HCO3, PCO2 خون شریانی طی بستری و تا زمان ترخیص میان بهبود یافتگان و فوت‌شدگان تفاوت‌های آماری معنی‌داری را نشان داد، به گونه‌ای که در میان بهبودیافتگان، پارامترهای مذکور به حد نرمال نزدیکتر بود. با توجه به این که برای تمامی بیماران مطالعه بخشی از رژیم دارویی یکسان بوده، ممکن است بتوان مطلوب بودن سطوح پارامترهای فوق را در بهبود یافتگان با اثرات مطلوب رژیم درمانی مرتبط دانست.

بر اساس نتایج حاصل از رگرسیون لجستیک، عدم تجویز پیرفینیدون می‌تواند بطور معنی‌داری، شانس بروز مرگ و میر بیماران را افزایش دهد (OR = ۳/۱۴ و P = ۰/۰۲۸). اما اگرچه تجویز سلنیوم، کورکومین و سیلیمارین نیز شانس بهبودی بیماران را افزایش داده است، اما این تأثیرگذاری از نظر آماری معنی‌دار نبوده (P > ۰/۰۵) (جدول ۴).

بحث

بر اساس نتایج این مطالعه، ۴۶/۲٪ درصد از بیماران مسموم با پاراکوات با میانگین سن ۸/۱۳ ± ۲۵/۳۹ سال بهبود یافتند. سن بیماران بهبودیافته بطور معنی‌داری کمتر از متوفیان بود و مرگ و میر در صورت نتیجه تست دی تیونات +۳ و یا +۴، بطور معنی‌داری بالاتر بوده است. تجویز

جدول ۴. نتایج حاصل از رگرسیون لجستیک در ارزیابی تأثیر درمان‌های تجویز شده و اجرای پروتکل درمانی بر عاقبت بیماران مسموم با پاراکوات

P	OR (95% CI)	فوت شده (n = ۲۱)	بهبودیافته (n = ۱۸)	کل (n = ۳۹)	درمان‌ها و زمان اجرای پروتکل درمانی
۰/۷۴۸	۰/۸۰ (۰/۳-۲۱/۱۲)	۱۵ (۵۵/۶)	۱۲ (۴۴/۴)	۲۷ (۶۹/۲)	بله (درصد)
		۶ (۵۰)	۶ (۵۰)	۱۲ (۳۰/۸)	خیر (درصد)
۰/۹۵۶	۱/۰۴ (۰/۴-۲۶/۲۲)	۱۵ (۵۳/۶)	۱۳ (۴۶/۴)	۲۸ (۷۱/۸)	بله (درصد)
		۶ (۵۴/۵)	۵ (۴۵/۵)	۱۱ (۲۸/۲)	خیر (درصد)
-	-	۲۱ (۵۳/۸)	۱۸ (۴۶/۲)	۳۹ (۱۰۰)	بله (درصد)
		۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	خیر (درصد)
-	-	۲۱ (۵۳/۸)	۱۸ (۴۶/۲)	۳۹ (۱۰۰)	بله (درصد)
		۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	خیر (درصد)
-	-	۲۱ (۵۳/۸)	۱۸ (۴۶/۲)	۳۹ (۱۰۰)	بله (درصد)
		۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	خیر (درصد)
-	-	۲۱ (۵۳/۸)	۱۸ (۴۶/۲)	۳۹ (۱۰۰)	بله (درصد)
		۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	خیر (درصد)
-	-	۲۱ (۵۳/۸)	۱۸ (۴۶/۲)	۳۹ (۱۰۰)	بله (درصد)
		۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	خیر (درصد)
-	-	۲۱ (۵۳/۸)	۱۸ (۴۶/۲)	۳۹ (۱۰۰)	بله (درصد)
		۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	خیر (درصد)
۰/۰۲۸	۳/۱۴ (۰/۱۱-۸۶/۴۶)	۱۲ (۴۲/۹)	۱۶ (۵۷/۱)	۲۸ (۷۱/۸)	بله (درصد)
		۹ (۸۱/۸)	۲ (۱۸/۲)	۱۱ (۲۸/۲)	خیر (درصد)
۰/۱۷۱	۲/۳۷ (۱/۴-۱۵/۸۹)	۶ (۲۴)	۹ (۷۶)	۱۵ (۳۸/۵)	بله (درصد)
		۱۵ (۶۲/۵)	۹ (۳۷/۵)	۲۴ (۶۱/۵)	خیر (درصد)
۰/۱۷۱	۲/۳۷ (۱/۴-۱۵/۸۹)	۶ (۲۴)	۹ (۷۶)	۱۵ (۳۸/۵)	بله (درصد)
		۱۵ (۶۲/۵)	۹ (۳۷/۵)	۲۴ (۶۱/۵)	خیر (درصد)
۰/۲۹۰	۱/۲۲ (۰/۲-۷۳/۸)	۷ (۲۶/۹)	۹ (۷۳/۹۱)	۱۶ (۴۱/۱)	بله (درصد)
		۱۴ (۶۰/۹)	۹ (۳۹/۱)	۲۳ (۵۸/۹)	خیر (درصد)
۰/۱۵۰	۰/۸۵ (۰/۳-۲۳/۳۶)	۶/۱۵±۹۲/۱۱	۱۶/۱۱±۲۳/۵۷	۱۱/۱۹±۱۶/۷۵	مدت زمان تا شروع پروتکل درمانی؛ ساعت
۰/۵۵۰	۰/۷۹ (۰/۳-۱۹/۸۷)	۱۰/۲۰±۸۵/۴۲	۱۴/۱۹±۸۱/۴۴	۱۲/۵۶±۱۹/۸۳	مدت زمان تا شروع اولین همودیالیز؛ ساعت
۰/۱۴۱	۱/۱۲ (۰/۲-۵۸/۰۲)	۲/۱±۳۳/۳۱	۰/۱±۹۷/۷۶	۲/۱±۰/۱۹	تعداد دفعات دیالیز؛ نوبت

- ممکن است بیش از یک درمان برای بیمار تجویز و اجرا شده باشد. لازم به ذکر است که فاکتورهای دموگرافیک، کلینیکالی، پارامترهای آزمایشگاهی در مدل رگرسیون یکسان‌سازی شدند.

ریوی و سندرم دیسترس تنفسی حاد (ARDS) ناشی از H1N1 و COVID-19 و اثربخشی قابل ملاحظه پیرفینیدون در کاهش فیبروز ریوی ناشی از دو بیماری ذکر شده، نتایج ما نیز با یافته‌های مطالعات مشابه همسو باشد (۱۷، ۱۸).

فقدان دسترسی به برخی اطلاعات پایه‌ی پاراکلینیکی در بیماران، یکی از محدودیت‌های مطالعه‌ی ما بود. به دلیل عدم امکان بررسی سطوح سرمی ویتامین‌ها و سلنیوم در بیماران که باید به صورت اورژانسی تحت درمان قرار می‌گرفتند، مشخص نیست که آیا تجویز داروهای فوق در بیماران مورد بررسی به واسطه افزایش سطح آنتی‌اکسیدان‌های سرمی منجر به کاهش اثر سمیت پاراکوات بر ارگان‌های مختلف گردیده و یا جریان کمبود سطح آنتی‌اکسیدان و املاح مورد نیاز در بیماران در برطرف نمودن اثرات این سم اثر داشته است. برخی مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که کمبود سلنیوم در رژیم تغذیه‌ای موش‌ها با اختلال کبدی و آسیب بافت ریه به دنبال تزریق پاراکوات همراه بوده است (۱۹). کمبود ویتامین E نیز با افزایش توکسیسیته ناشی از تزریق پاراکوات و مرگ‌ومیر در موش همراهی داشته است (۱۵، ۱۹). بدین سبب، با توجه به یافته‌های مذکور، به نظر می‌رسد عدم وجود اطلاعات برای تأیید یا رد کمبود املاح یا ویتامین‌های سرم تفسیر نتایج را بیش از پیش دچار چالش می‌سازد.

یکی دیگر از محدودیت‌های مهم این مطالعه، روش انجام آن و محدود بودن حجم نمونه آن بود. با توجه به این که بر اساس وضع بالینی، برخورد با بیماران مسموم با سم پاراکوات نیازمند انجام اقدامات درمانی سریع است و اینکه محدود کردن رژیم دارویی ممکن است با افزایش مرگ‌ومیر بیماران همراهی داشته باشد؛ لذا بررسی اثرات داروهای مدنظر در پروتکل درمانی فوق بصورت مجزا بر روی بیماران مسموم، با محدودیت قابل توجهی مواجه است. به علاوه، به دلایل انجام مطالعه به صورت تک مرکزی، در نظر گرفتن مواردی نظیر اثر سوگیری ناشی از محدودیت‌های متعاقب مدیریت بحران و بیماران در موارد همزمانی مراجعات متعدد (مثلاً مسمومیت خانوادگی با سم)، محدودیت در دسترسی به داروهای پروتکل، در دسترس نبودن منبع دریافت اطلاعات اولیه موثق برای هر بیمار مسموم (نظیر عدم هوشیاری شخص مسموم و یا محدودیت شرح حال) و نیز عدم قابلیت اعتماد کامل به شرح حال و یافته‌های کلینیکی و اهمیت آزمایشات پاراکلینیکی در این بیماران از سویی دیگر، تعمیم نتایج مطالعه‌ی حاضر به کل جامعه با محدودیت مواجه است. انجام چند مرکزی مطالعه، افزایش حجم نمونه و نیز طراحی کارآزمایی‌هایی که امکان تخصیص گروه‌های شاهد در آن فراهم باشد، می‌تواند با کم‌رنگ کردن محدودیت‌های مذکور، اطلاعات دقیق‌تری را در ارتباط با اثربخشی پروتکل درمانی فوق ارائه نماید.

یکی دیگر از محدودیت‌های مهم این مطالعه این بود که کورکوما، سیلیمارین و حتی پیرفینیدون، در بازار دارویی کشور ما تنها به صورت

اگرچه به جز پرفینیدون، سایر داروها به طور چشمگیر بروز مرگ‌ومیر را کاهش نداده‌اند، اما همان میزان اندک بیشتر در بهبودی در قیاس با افرادی که برای آن‌ها داروهای مدنظر تجویز نشده بود؛ می‌تواند مؤید اثر بخشی این عوامل دارویی بر پیامد کلی بیماران دچار مسمومیت با پاراکوات باشد. بعلاوه، در مواردی به دلیل عدم دسترسی بودن دارو یا وجود کنترااندیکاسیون، یک یا بیش از یک داروی پروتکل درمانی برای بیمار تجویز نشده و در سایر بیماران پروتکل درمانی بصورت کامل مد نظر قرار گرفته است. در نتیجه، این احتمال وجود دارد که در صورت تجویز فقط یک عامل دارویی خاص در غیاب سایر عوامل دارویی، میزان مرگ‌ومیر در بیماران بیشتر شده است.

از سویی دیگر، حتی با وجود کامل نبودن رژیم دارویی برای بیماران مطالعه ما، در گروه‌هایی که یک نوع دارو (مثلاً سیلیمارین یا پرفینیدون) برای آن‌ها تجویز نشده بوده، دریافت سایر عوامل دارویی توسط بیماران ممکن است منجر به افزایش موارد بهبودی شده باشد. بدین سبب، بنظر می‌رسد اجرای پروتکل درمانی مدنظر ما که با چهار عامل پیرفینیدون، سیلیمارین، کورکومین و سلنیوم تکمیل می‌شود، حتی در صورت عدم تجویز یک یا چند مورد از این داروها در برخی بیماران، با بروز بهبودی بیشتری همراه بوده است. با این حال مطالعات انسانی مشابه که به بررسی مجموع عوامل فوق پرداخته باشند محدودند.

مطالعات مبتنی بر حیوان (موش)، نشان‌دهنده‌ی اثر آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌سیتوتوکسیک سیلیمارین است (۱۵). سیلیمارین همچنین با ختنی کردن اثر استرس اکسیداتیو و کاهش پاسخ التهابی سیستمیک و مقابله با اثرات سمیت کبدی ناشی از پاراکوات، در بهبود اثرات سوء پاراکوات نقش داشته است (۱۵). به صورت مشابه، کورکومین می‌تواند با فعال‌سازی مجدد فرایند اتوفازی در ریه (که طی مسمومیت با پاراکوات مختل می‌شود)، مهار رادیکال‌های آزاد اکسیژن، افزایش بروز ژن‌های ضدآپوپتوز و کاهش فعالیت ژن‌های پیش ساز آمیلوئیدی، کاهش فاکتورهای التهابی آلونولار و نیز مهار شروع فرآیندهای منجر به فیبروز، در ختنی‌سازی مسیرهای آسیب‌زایی پاراکوات نقش داشته باشد (۱۶). با این حال، در زمان نگارش متن این مقاله، مطالعات انسانی که به بررسی اثرات این داروها در بیماران دچار مسمومیت با پاراکوات پرداخته باشند؛ وجود ندارد.

مطالعات مولکولی نشان داد، پیرفینیدون با مهار TGF- β ، TIMP-1، و HSP فیبروبلاستی، کاهش سنتز کلاژن و مهار تبدیل سلولی فرایند فیبروز سلولی را کند ساخته، فاکتورهای التهابی و گلبول‌های سفید ریوی را تعدیل کرده و با جذب رادیکال‌های آزاد اکسیژن، استرس‌اکسیداتیو را کاهش می‌دهد (۱۷). یک مطالعه بر روی بیماران مسموم با پاراکوات نشان داد که تجویز پرفینیدون با کاهش بیومارکرهای سرمی فیبروز ریوی در بیماران مسموم با پاراکوات همراه بوده است. به نظر می‌رسد با توجه به تشابه پاتورژن مسمومیت با پاراکوات با درگیری

آنتی‌اکسیدان‌ها با افزایش سه برابری میزان بهبود پس از مسمومیت با پاراکوات همراهی داشته‌است. تجویز سیلیمارین، سلنیوم و کورکومین نیز اگر چه در ارتباط با کاهش مرگ‌ومیر یا افزایش بهبود تفاوت معنی‌داری نشان نداده، اما به نظر می‌رسد وجود رژیم درمانی مبتنی بر این داروها نیز با بهبودی بیشتری همراه است.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتری عمومی رشته پزشکی به شماره‌ی ۳۹۹۳۵۶ می‌باشد که در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت مالی آن دانشگاه به انجام رسیده است. بدین وسیله از زحمات اساتید راهنمای محترم تقدیر و تشکر می‌شود.

خوراکی موجود است؛ با توجه به اینکه بیماران مسموم با پاراکوات به شکل دهانی، محدودیت مصرف خوراکی دارند و به دلیل زخم‌های پدید آمده در دستگاه گوارش، جذب خوراکی داروها در آن‌ها کاهش می‌یابد؛ چنانچه بتوان فرم تزریقی این داروها را تهیه و استفاده کرد، احتمالاً اثربخشی و پروگنوز بیماران به شکل معنی‌داری افزایش خواهد یافت. بنابراین، با توجه به امیدبخش بودن رژیم‌های درمانی مشابه با پروتکل مد نظر مطالعه‌ی ما، مطالعات گسترده تری با حجم نمونه‌ی بیشتر و توجه به محدودیت‌های بررسی حاضر پیشنهاد می‌گردد.

نتیجه‌گیری

برطبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، تجویز پیرفنیدون در کنار سایر

References

- Majidi M. Therapeutic strategies in managing acute paraquat poisoning: a review study. *Int J Med Toxicol Forensic Med* 2021; 11(3): 33633.
- Delirrad M, Majidi M, Boushehri B. Clinical features and prognosis of paraquat poisoning: a review of 41 cases. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8(5): 8122-8.
- Suntres ZE. Exploring the potential benefit of natural product extracts in paraquat toxicity. *Fitoterapia*. 2018; 131: 160-7.
- Wang J, Jiang X, Lu G, Zhou J, Kang J, Zhang JS. Identify the early predictor of mortality in patients with acute paraquat poisoning. *Biomed Res Int* 2020; 2020: 8894180.
- Gil H-w, Hong J-R, Jang S-H, Hong S-Y. Diagnostic and therapeutic approach for acute paraquat intoxication. *J Korean Med Sci* 2014; 29(11): 1441-9.
- Koh KH, Tan CHH, Hii LWS, Lee J, Ngu LLS, Chai AJM, et al. Survival predictors in paraquat intoxication and role of immunosuppression. *Toxicol Rep* 2014; 1: 490-5.
- Li LR, Chaudhary B, You C, Dennis JA, Wakeford H. Glucocorticoid with cyclophosphamide for oral paraquat poisoning. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 6(6); 1: CD008084.
- Flehel A, Jolivet A, Boukhari R, Misslin-Tritsch C, Manca MF, Wiel E, et al. Paraquat poisoning in Western French Guyana: A public health problem persisting ten years after its withdrawal from the French market. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018; 22(20): 7034-8.
- Zheng Q, Zhao H, Jia D, Han X, Liu Z, Zhao M. Overexpression of TOLLIP protects against acute kidney injury after paraquat intoxication through inhibiting NLRP3 inflammasome activation modulated by Toll-like receptor 2/4 signaling. *Mediators Inflamm* 2021; 2021: 5571272.
- Benson BE, Hoppu K, Troutman WG, Bedry R, Erdman A, Höjer J, et al. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. *Clin Toxicol (Phila)* 2013; 51(3): 140-6.
- Shi Y, Bai Y, Zou Y, Cai B, Liu F, Fu P, et al. The value of plasma paraquat concentration in predicting therapeutic effects of haemoperfusion in patients with acute paraquat poisoning. *PLoS One* 2012; 7(7): e40911.
- Iyyadurai R, Mohan J, Jose A, Das S, Johnson J, Gunasekaran K. Paraquat poisoning management. *Current Medical Issues* 2019; 17(2): 34-7.
- Eizadi-Mood N, Sabzghabae AM, Yaraghi A, Montazeri K, Golabi M, Sharifian A, et al. Effect of antioxidants on the outcome of therapy in paraquat-intoxicated patients. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* 2011; 10(1): 36-41.
- Zakariaei Z. Silymarin as a promising potential therapeutic agent for treatment of patients with Paraquat poisoning: an issue that merits further research. *Frontiers in Emergency Medicine* 2020; 4(2): e16.
- Chen H, Yang R, Tang Y, Fu X. Effects of curcumin on artery blood gas index of rats with pulmonary fibrosis caused by paraquat poisoning and the expression of Smad 4, Smurf 2, interleukin 4 and interferon γ . *Exp Ther Med* 2019; 17(5): 3664-70.
- Ren W, Chen Y, Wang Y, Wang C, Tian M, Gu X, et al. Inhibitory effect of pirfenidone on pulmonary fibrosis in patients with acute paraquat poisoning. *Am J Transl Res* 2021; 13(11): 13192-9.
- Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Medical hypotheses* 2020; 144: 110005.
- Sunde RA, Thompson KM, Fritsche KL, Evenson JK. Minimum selenium requirements increase when repleting second-generation selenium-deficient rats but are not further altered by vitamin E deficiency. *Biol Trace Elem Res* 2017; 177(1): 139-47.
- Nnamdi OB, Nyebuchi J, Collins AO, Udu ZL. Effects of vitamin E on chronic haematotoxicity of paraquat exposed male albino rats (*Rattus norvegicus*). *Archives of Current Research International* 2022; 22(3): 41-7.

Evaluation of the Therapeutic Outcomes of Patients Poisoned with Paraquat Poison Treated with New Treatment Instructions in the Poisoning Department of Khurshid Hospital in Isfahan from 2018 to 2020

Gholamali Dorooshi ¹, Navid Fereidani ², Mohammad Rasoul Zohour Soleimani ²,
Shafea Jafar Zoofaghari ³, Nastaran Eizadi-Mood ⁴

Original Article

Abstract

Background: Considering the high prevalence of paraquat poisoning with the intention of suicide and its extremely deadly effects on the major organs of the body, choosing the best treatment can play a significant role in reducing the mortality rate of these patients. For this purpose, this study was conducted to evaluate the therapeutic outcomes of paraquat-poisoned patients treated with a new treatment protocol.

Methods: The current retrospective study was conducted on 39 paraquat-poisoned patients treated with a new protocol. In the new protocol, in addition to the standard protocol, treatment with curcuma, pirfenidone, selenium plus, and silymarin is prescribed by gavage. By referring to the archive, basic and clinical information of these patients was extracted and recorded.

Findings: In this study, 18 (46.2%) recovered and 21 (53.8%) died. The prevalence of mortality was significantly related to the frequency distribution of gender and age of patients. Hence, the percentage of mortality was higher in men and in those over 35 years of age. In addition, in the new treatment protocol, it was found that although the administration of selenium, curcumin, and silymarin increased the chances of patients' recovery to an insignificant extent ($P > 0.05$), the administration of pirfenidone can significantly increase the recovery of patients (OR = 3.14 and $P = 0.028$).

Conclusion: According to the results of the present study, the administration of pirfenidone and other antioxidants can increase the recovery rate. Although the administration of silymarin, selenium, and curcumin did not show a significant relationship in terms of reducing mortality or increasing recovery, it seems that the treatment regimen based on these drugs results in a higher recovery rate.

Keywords: Paraquat; Clinical protocol; Pirfenidone; Silymarin; Curcumin; Selenium

Citation: Dorooshi Gh, Fereidani N, Zohour Soleimani MR, Zoofaghari Sh, Eizadi-Mood N. **Evaluation of the Therapeutic Outcomes of Patients Poisoned with Paraquat Poison Treated with New Treatment Instructions in the Poisoning Department of Khurshid Hospital in Isfahan from 2018 to 2020.** J Isfahan Med Sch 2024; 42(764): 297-307.

1- Associate Professor, Department of Clinical Toxicology, School of Medicine, Clinical Toxicology Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- General Practitioner, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Clinical Toxicology Fellowship, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Professor, Department of Clinical Toxicology, Isfahan Clinical Toxicology Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Shafeajafar Zoofaghari, Clinical Toxicology Fellowship, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
Email: shafeajafarzoofaghari@yahoo.com