

สารกำจัดวัชพืชพาราควอต (Paraquat)

ศาสตราจารย์นายแพทย์วินัย วนานุกูล

ผู้ป่วยหญิง 33 ปี ภูมิลำเนาจังหวัดชลบุรี

อาการสำคัญ : กินยาฆ่าหญ้า (สารกำจัดวัชพืช) ก่อนมาโรงพยาบาล 1 ชั่วโมง

ประวัติปัจจุบัน : 1 ชั่วโมงก่อน เข้าใจผิดคิดว่าสารกำจัดวัชพืชในขวดเป็นเครื่องดื่ม จึงหยิบดื่มเข้าไปประมาณครึ่งแก้ว หลังกินมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน มีน้สีชมพู

ผู้ป่วยรายนี้ กินสารกำจัดวัชพืชชนิดใด? มีแนวทางการวินิจฉัยได้อย่างไร?

ถึงแม้ว่าในท้องตลาดมีสารกำจัดวัชพืชหลายชนิด แต่ชนิดที่อาจทำให้เกิดภาวะเป็นพิษที่รุนแรง จนอาจเสียชีวิตได้นั้น ได้แก่ พาราควอต (paraquat), ไกลโฟเสท (glyphosate), คลอโรฟีนอกซี (chlorophenoxy หรือ 2,4 D) และ คลอโรอะเซตานิไลด์ (chloroacetanilide) เช่น โพรพานิล (propanil) และ บิวตาคลอร์ (butachlor) อย่างไรก็ตาม พาราควอตจัดเป็นชนิดที่มีพิษร้ายแรงมากที่สุดในกลุ่มนี้ โดยมีอัตราเสียชีวิตประมาณร้อยละ 40 ส่วนชนิดอื่นอัตราการเสียชีวิตเพียงร้อยละ 1-2 เท่านั้น ในทางปฏิบัติจึงต้องแยกภาวะเป็นพิษจากพาราควอต ออกจากชนิดอื่นก่อนเสมอ ถึงแม้สารกำจัดวัชพืชทั้งกลุ่มสามารถก่อให้เกิดอาการระคายเคืองต่อระบบทางเดินอาหาร ทำให้เกิดอาการคลื่นไส้ อาเจียนได้ทั้งหมด แต่กลุ่มที่ทำให้เกิดบาดเจ็บ (injury) ต่อระบบทางเดินอาหารอย่างรุนแรงได้แก่ พาราควอต และไกลโฟเสทซึ่งทั้ง 2 ชนิดแยกกันได้จากสีของผลิตภัณฑ์ โดยพาราควอต จะมีสีเขียวเข้มถึงน้ำเงิน ส่วนไกลโฟเสทเป็นสีใสไปจนถึงน้ำตาล ทั้งนี้เนื่องจากสีที่เติมลงไปในการผลิต และยังมีสารให้สีเขียวเข้มหรือสีน้ำเงิน หลังกินมีอาเจียน โดยอาจจะพบสีดังกล่าวนี้ติดตามริมฝีปาก ในผนังช่องปาก หรือตามตัวผู้ป่วยได้

ผู้ป่วยเมื่อมาถึงห้องฉุกเฉิน มีอาการเจ็บคอเท่านั้น

ตรวจร่างกายแรกพบ BP 140/90 mmHg, PR 100/min, RR 18/min, T 37 °C

พบคราบสีเขียวบริเวณริมฝีปากและมือของผู้ป่วย ตรวจร่างกายอื่นปกติ

ผู้ป่วยที่กินพาราควอตควรได้รับการรักษาเบื้องต้นอย่างไร จึงจะเหมาะสม?

พิษจากพาราควอตแบ่งได้เป็น พิษเฉพาะที่ และพิษต่อระบบ (systemic toxicity) โดยที่พิษต่อระบบเกิดช้าและไม่มผลต่อสมองและหัวใจโดยตรง ฉะนั้นผู้ป่วยที่กินพาราควอตมาใหม่ๆ จึงมักไม่พบความผิดปกติของสัญญาณชีพ (vital sign) และระดับการรู้สึกตัว (consciousness) ดังนั้นการประเมินเบื้องต้น (primary survey) จึงมักไม่พบความผิดปกติของทางเดินหายใจและระบบหัวใจและหลอดเลือด และไม่ข้อบ่งชี้ให้ออกซิเจนแก่ผู้ป่วย ซึ่งอาจเกิดผลเสียแก่ผู้ป่วยในระยะต่อมาได้ การรักษาที่สำคัญที่สุดช่วงแรก จึงเป็นการลดปริมาณพาราควอตในระบบทางเดินอาหารให้มากที่สุดและเร็วที่สุด โดยใส่สายสวนกระเพาะอาหาร (gastric tube) อย่างระมัดระวังทันที แล้วทำการล้างกระเพาะอาหาร (gastric lavage) ด้วยน้ำสะอาด จนในสายไม่พบสารพาราควอต จากนั้นตามด้วยการให้สารดูดซับพาราควอตทางสายสวนกระเพาะอาหารทันที ซึ่งได้แก่ผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) ขนาด 100 กรัม มีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าสารดูดซับทั้งสองชนิดมีประสิทธิภาพใกล้เคียงกัน

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยการใส่สายสวนกระเพาะอาหาร ช่วงแรกได้เป็นของเหลวสีเขียวจำนวนไม่มาก หลังจากนั้นได้ให้ผงถ่านกัมมันต์ 100 กรัม และได้ให้น้ำเกลือไว้

การตรวจทางห้องปฏิบัติการแรกรับ

CBC: Hct 50%
WBC 11,300/cumm; PMN 65%, LYM 25%,
EOS 2%, MONO 8%
Chemistry: BUN/Cr 16/1.5 mg%
LFT: AST/ALT 30/37 IU/L
ALP 97 IU/L
TB/DB 1.4/0.2 mg%
TP/Alb 74/40 g/L

นอกจากเจ็บคอแล้วผู้ป่วยไม่มีอาการใด

ดังได้กล่าวแล้วว่าพิษจากพาราควอตแบ่งได้เป็น พิษเฉพาะที่ (local effect) ซึ่งเกิดจากเยื่อสัมผัสกับพาราควอต ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นสารกัดกร่อน จึงเกิดอาการพิษที่คล้ายผู้ป่วยที่กินกรดหรือด่าง กล่าวคือเจ็บปากคอ กลืนลำบาก บางรายอาจมีอาการเสียงแหบ หายใจลำบากเนื่องจากการบวมของระบบทางเดินหายใจส่วนต้น จึงอาจทำให้เกิดการอุดตันของทางเดินหายใจส่วนต้นได้ (upper airway obstruction)

ส่วนการเป็นพิษต่อระบบ (systemic toxicity) มักเกิดขึ้นช้ากว่า ในรายที่เป็นภาวะเป็นพิษรุนแรงปานกลาง มักจะมีภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) ในประมาณวันที่สามหลังกิน และพบภาวะตับอักเสบ (toxic hepatitis) ในปลายสัปดาห์แรก ต่อจากนั้นผู้ป่วยจะมีอาการหายใจหอบ เนื่องจากมีภาวะ interstitial lung injury ขึ้นในระยะแรกนี้ จากการตรวจร่างกายโดยการฟังปอดอาจไม่พบอาการผิดปกติใดๆได้

ในการดูแลผู้ป่วยเป็นพิษจากพาราควอตในช่วง 2 - 3 วันแรก จึงต้องเฝ้าระวังเรื่องภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยติดตาม intake/output, urine analysis และระดับ BUN/Cr ทุกวัน

ภาวะเป็นพิษที่เกิดในอวัยวะทั้งสามสามารถหายได้ โดยเฉพาะภาวะไตวายเฉียบพลันและตับอักเสบมักหายเป็นปกติได้ ส่วนภาวะปอดอักเสบนั้น ในช่วงแรกจะทำให้เกิดการหนาตัวขึ้นของ interstitium ทำให้การแลกเปลี่ยนออกซิเจนได้น้อยลง ผู้ป่วยจึงเกิดภาวะออกซิเจน ในเลือดต่ำ (hypoxia) ส่วนใหญ่มักจะทนต่อภาวะนี้ไม่ได้และเสียชีวิตหากผู้ป่วยสามารถทนภาวะนี้ได้รอดชีวิตในช่วงนี้ ปอดจะกลายเป็น “lung fibrosis” ผู้ป่วยมักจะหายใจหอบขึ้น ภาพรังสีของปอดมักพบว่า มีขนาดปอดเล็กลง (lung volume) และมีพังผืดในปอดทั้งสองข้าง

สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะเป็นพิษชนิดรุนแรงมาก (fulminant toxicity) จะพบว่าผู้ป่วยมักเกิดภาวะเป็นพิษต่อระบบอย่างรวดเร็วภายใน 1 - 2 วันแรก ผู้ป่วยกลุ่มนี้จะเกิดภาวะไตวาย หายใจหอบเหนื่อยและเสียชีวิตอย่างรวดเร็ว

ผู้ป่วยได้รับการรักษาด้วยยาต่อไปนี้

- cyclophosphamide 120 mg i.v. q 8 hrs (5 mg/kg/day)
- dexamethasone 10 mg i.v. q 8 hrs
- vitamin E (400 i.u.) 2 tabs p.o. qid
- NSS อมบ้วนปาก
- lidocain viscous อมก่อนอาหาร
- omeprazole 20 mg i.v.

ผู้ป่วยมีอาการเจ็บปาก และกลืนอาหารได้น้อย ตรวจร่างกายอื่นปกติ ปัสสาวะออกได้ดี ได้มีการติดตามการตรวจทางห้องปฏิบัติการได้แก่ BUN/Cr, LFT เป็นระยะ ตามตารางที่ 1

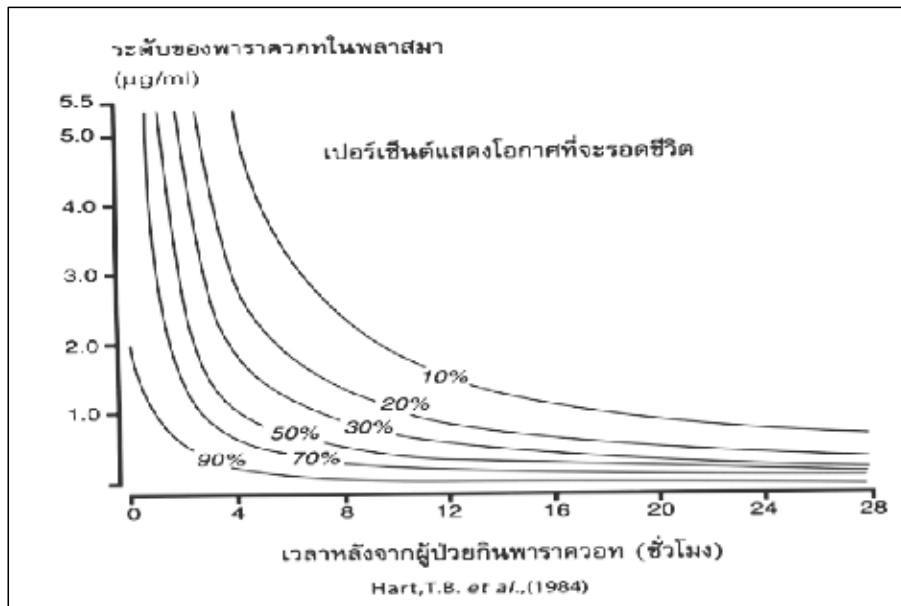
วันที่ 4 ตรวจพบว่าผู้ป่วยหายใจเร็วเป็นบางครั้ง เสียงปอดปกติ
ภาพถ่ายรังสีปอดปกติ
ญาติกังวลว่าผู้ป่วยจะเสียชีวิตจากพาราควอท

ตารางที่ 1 การติดตามการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วย

DAY	1	6	7	10	13	17
BUN/Cr (mg%)	16/1.5	30/2	31/1.8	25/1.3	-	18/1.0
AST/ALT (IU/L)	-	12/26	24/33	-	-	44/69
ALP (IU/L)	-	60	76	-	-	-
TB/DB (mg%)	-	1.2/0.3	1.3/0.4	-	-	1.0/0.6
O2sat (%)	-	-	86	-	91	82-88

ในทางคลินิกมีอะไรบ้างที่จะช่วยพยากรณ์โรคของผู้ป่วยว่ารุนแรงเพียงใด?

ปัจจุบันนี้ การตรวจวัดระดับพาราควอทในเลือด เพื่อนำมาเทียบกับกราฟของการรอดชีวิต ถือว่าเป็นการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่ดีที่สุดในการบอถึงพยากรณ์โรค (รูปที่ 1) อย่างไรก็ตาม โรงพยาบาลส่วนใหญ่ในประเทศไทย มักไม่สามารถตรวจวัดระดับพาราควอทได้



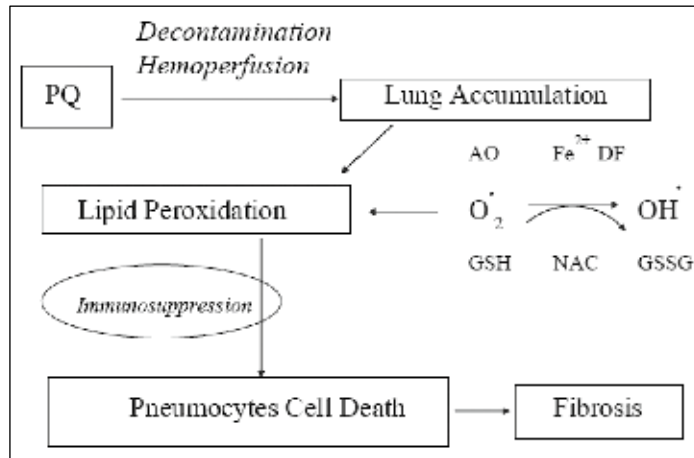
รูปที่ 1 ความสัมพันธ์ระหว่างระดับพาราควอทในเลือดกับอัตราการรอดชีวิต

การตรวจอย่างง่ายที่เรียกว่า “dithionite test” เป็นการตรวจหาพาราควอทในปัสสาวะ จัดเป็นการตรวจที่ทำได้ง่าย เนื่องจากมีชุดตรวจสำเร็จรูป และได้ผลทันที จึงเป็นการตรวจที่ควรนำมาใช้ประกอบกับข้อมูลทางคลินิกได้ ผลการตรวจด้วยวิธี “dithionite test” นี้เป็นแบบ “semiquantative” กล่าวคือหากมีพาราควอทในปัสสาวะมาก การทดสอบจะให้สีน้ำเงินเข้ม ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้โดยอ้อม ว่าผู้ป่วยน่าจะได้รับพาราควอทในปริมาณที่มาก จึงมีพาราควอทขับออกทางปัสสาวะมากตามไปด้วย และมีโอกาสเกิดภาวะพิษรุนแรงสูง นอกจากนี้มีรายงานหลายการศึกษาพบว่าระดับเม็ดเลือดขาวในเลือด (white blood cell count) ที่สูงขึ้นมักสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคที่ไม่ดีเช่นกัน

อย่างไรก็ดีจะเห็นว่าการตรวจทางห้องปฏิบัติการที่กล่าวมาทั้งหมดเป็นการบอกลถึง “โอกาสที่จะเป็น” ของผู้ป่วยเท่านั้น ในทางเวชปฏิบัตินั้นการเฝ้าสังเกตอาการและอาการแสดงของผู้ป่วยจะเป็นตัวบอกลพยากรณ์โรคที่ดีที่สุด หากผู้ป่วยเกิดอาการแสดงของภาวะเป็นพิษทั้งสามระบบตามที่ได้กล่าวช่วงต้นแล้ว ก็จะบอกลถึงพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ตรงกันข้ามหากระยะเวลาที่เริ่มเกิดภาวะเป็นพิษของอวัยวะทั้งสามข้างลง โดยเฉพาะภาวะเป็นพิษที่ปอดก็มักมีพยากรณ์โรคที่ดีกว่า

ผู้ป่วยรายนี้มีอาการหอบเร็ว ในขั้นต้นต้องแยกภาวะอื่นที่อาจทำให้หอบได้ เช่น ภาวะน้ำท่วมปอด (pulmonary edema) จากภาวะไตวายเฉียบพลัน (acute renal failure) หรือภาวะปอดอักเสบจากการสำลัก (aspiration pneumonitis) หรือ ภาวะเป็นกรดในเลือด (metabolic acidosis with respiratory compensation) ก็ได้ เมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการ และภาพถ่ายรังสี ไม่พบความผิดปกติดังกล่าวแล้ว ก็ต้องสงสัยว่า ผู้ป่วยเริ่มมีภาวะเป็นพิษของปอดจากพาราควอท ซึ่งการที่เกิดขึ้นเร็ว เป็นตัวบ่งชี้ว่าอาจจะมีพยากรณ์โรคที่ไม่ดี โดยเฉพาะถ้าไม่ได้รับการรักษา

มีแนวทางการรักษาผู้ป่วยที่กิน Paraquat อย่างไรบ้าง ที่สามารถพิสูจน์ได้ว่ามีประโยชน์?



รูปที่ 2 กลไกการเกิดพิษจากสารพาราควอท

ได้มีความพยายามรักษาผู้ป่วย โดยพิจารณาตามกลไกการเกิดพิษของพาราควอทตามรูปที่ 2 แล้ว สรุปได้ดังนี้

1. ขั้นตอน Decontamination เป็นขั้นตอนที่สำคัญ11 การให้สารดูดซับ เช่น Fuller's earth และผงถ่านกัมมันต์ น่าจะได้ประโยชน์และควรทำ
2. ขั้นตอน Increase Elimination ด้วยการทำให้ hemoperfusion ผลที่ได้ยังไม่ชัดเจนที่จะสรุปได้ จึงมีทั้งผู้ที่แนะนำและไม่แนะนำให้ทำอย่างไรก็ตาม การทำให้ hemoperfusion จะได้ประโยชน์ต้องเริ่มทำภายในไม่กี่ชั่วโมงหลังจากผู้ป่วยได้พาราควอทแล้วเท่านั้น13-15 ในประเทศไทย การทำให้ hemoperfusion มีค่าใช้จ่ายมาก เนื่องจากเกณฑ์ที่ใช้มีราคาแพง และหาได้ยาก จึงมักไม่นิยมทำในปัจจุบัน ส่วนการทำ hemodialysis ไม่ได้ประโยชน์ในการขับพาราควอทออกจากร่างกาย จะพิจารณาทำเพื่อเป็น renal replacement therapy เมื่อผู้ป่วยมีภาวะไตวายเท่านั้น
3. การให้ Antidote ที่สำคัญได้แก่
 - Immunosuppressive drugs
 - Antioxidant เช่น vitamin C และ vitamin E รวมทั้ง N-acetylcysteine
 - Desferoxamine

ในบรรดา antidote ทั้ง 3 กลุ่ม การใช้สาร immunosuppressive drugs โดยเฉพาะ cyclophosphamide และ dexamethasone จะมีหลักฐานเชิงประจักษ์มากที่สุดที่บ่งชี้ว่าอาจจะมีประโยชน์แต่เฉพาะในผู้ป่วยพาราควอทที่ไม่ใช่กลุ่มที่เป็นพิษรุนแรง (fulminate toxicity)20-22 ผลจากการศึกษาพบว่า การรักษาด้วยยากลุ่มนี้อาจจะสามารถลดอัตราการเสียชีวิตได้ สำหรับสถาบันที่เชื่อว่าแนวทางการรักษาด้วยสารกลุ่มนี้ได้ผลดี ได้พัฒนาวิธีการรักษาโดยการให้ methyl prednisolone ขนาดสูง และ cyclophosphamide เป็นระยะๆ ร่วมกับการให้ dexamethasone ซึ่งมีรายงานว่าสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตได้มากขึ้น อย่างไรก็ตาม การศึกษาที่ผ่านมา ยังไม่สามารถสรุปได้ว่าการรักษาด้วยวิธีนี้มีประโยชน์จริง

สำหรับการรักษาด้วยสาร antioxidant และ desferoxamine นั้นส่วนใหญ่แล้วมีหลักฐานสนับสนุนในระดับสัตว์ทดลอง หรือรายงานผู้ป่วย (case report) เท่านั้น และมักจะเป็นการรักษา ร่วมกับการรักษาอื่นๆ

โดยสรุปอาจกล่าวได้ว่ายังไม่มีวิธีรักษาใดๆ ที่มีหลักฐานเชิงประจักษ์ที่จะยืนยันประโยชน์ของการรักษาได้เลย เพื่อโอกาสของผู้ป่วยบนพื้นฐานของหลักฐานที่มีศูนย์พิษวิทยารามาธิบดี จึงได้ให้คำแนะนำการรักษาด้วย cyclophosphamide และ dexamethasone เป็นหลัก และให้ยากลุ่ม antioxidant เสริม โดยหวังว่าอาจจะได้ประโยชน์กับผู้ป่วยบ้าง

ผู้ป่วยรู้ตัวดีตลอด นอกจากอาการเจ็บปากแล้ว มีอาการเหนื่อยแน่นหน้าอกมากขึ้น โดยเฉพาะช่วงวันที่ 7 ถึงวันที่ 16 เวลาที่มีกิจกรรมจะเหนื่อย ปัสสาวะปกติ ระดับ BUN/Cr เริ่มกลับมาเป็นปกติตามลำดับ ผู้ป่วยยังคงได้รับการรักษาด้วยยาสูตรเดิม ตรวจ CBC ไม่พบว่ามี WBC ต่ำ ซึ่งอาจจะเป็นภาวะอันไม่พึงประสงค์จากการใช้ cyclophosphamide อาการหอบของผู้ป่วยดีขึ้น ได้หยุดยารักษาในวันที่ 21 และดูอาการต่อถึงวันที่ 26 ผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยหอบเล็กน้อยผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการปกติ และได้รับการจำหน่ายกลับบ้าน

จะป้องกันไม่ให้เกิดภาวะเป็นพิษจากพาราควอท ได้อย่างไร?

ผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากพาราควอท ส่วนใหญ่เกิดจากการกินสารพาราควอท มีจำนวนน้อยมากที่ได้รับพิษจากสัมผัสทางผิวหนัง ผู้ป่วยที่กินสารพาราควอทนั้นมั่งทั้งจากอุบัติเหตุไม่ตั้งใจ เช่น ผู้ป่วยรายนี้และผู้ป่วยที่ตั้งใจกินพาราควอทเพื่อทำร้ายตนเอง ซึ่งพบว่าเป็นส่วนใหญ่ของผู้ป่วยทั้งหมด มาตรการการป้องกันจึงแตกต่างกันตามพลตินัยของการได้รับสารพิษ กลุ่มที่กินจากอุบัติเหตุมักพบว่าการนำสารพาราควอท ไปใส่ในภาชนะที่บรรจุเครื่องดื่มที่ทำให้ผู้ป่วยเข้าใจผิด ส่วนในเด็ก มักเกิดจากการไม่เก็บสารพาราควอทในบริเวณที่เหมาะสมและมิดชิด การป้องกันที่สำคัญจึงเป็นการแนะนำให้มีการจัดเก็บในที่ที่เหมาะสม เด็กเข้าถึงได้ยาก และไม่ควรมีการถ่ายสารพิษเหล่านี้ไว้ในภาชนะอื่น หากจำเป็นต้องเปลี่ยนถ่ายภาชนะก็ควรมีการติดฉลากหรือป้าย เพื่อบอกให้ผู้อื่นทราบว่าป็นสารอะไรสำหรับการกินสารพิษด้วยความตั้งใจ สามารถป้องกันได้ยากกว่า ประเทศไทยการกินสารพิษเพื่อทำร้ายตัวเอง พบเป็นอันดับสอง รองจากการผูกคอต และสารที่นิยมใช้คือสารกำจัดศัตรูพืช เช่นสารกำจัดแมลงกลุ่มออร์กาโนฟอสฟอรัส (organophosphorus compound) คาร์บาเมต (carbamates) และพาราควอท ที่น่าสนใจคือ ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีความคิดชั่ววูบมากกว่ามีความตั้งใจทำร้ายตัวเองจริง การป้องกันที่อาจจะได้ผลคือการไม่ให้ผู้ป่วยเข้าถึงสารพิษเหล่านี้ได้ง่าย เช่น เก็บภาชนะที่บรรจุสารเหล่านี้ไว้ในที่มิดชิด หยิบได้ยากเพื่อให้ผู้ป่วยมีเวลาอุกคึกก่อนที่จะทำร้ายตนเอง

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Okonek S, Setyadharma H, Borchert A, Krienke EG. Activated charcoal is as effective as fuller's earth or bentonite in paraquat poisoning. *Klin Wochenschr* 1982;60:207-10.
2. Yamashita M, Yamashita M, Ando Y. A long-term followup of lung function in survivors of paraquat poisoning. *Hum Exp Toxicol* 2000;19:99-103.
3. Gil HW, Kang MS, Yang JO, Lee EY, Hong SY. Association between plasma paraquat level and outcome of paraquat poisoning in 375 paraquat poisoning patients. *Clin Toxicol (Phila)* 2008;46:515-8.
4. Senarathna L, Eddleston M, Wilks MF, Woollen BH, Tomenson JA, Roberts DM, et al. Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration. *QJM* 2009;102:251-9.
5. Hart TB, Nevitt A, Whitehead A. A new statistical approach to the prognostic significance of plasma paraquat concentrations. *Lancet* 1984;2:1222-3.
6. Koo JR, Yoon JW, Han SJ, Choi MJ, Park II, Lee YK, et al. Rapid analysis of plasma paraquat using sodium dithionite as a predictor of outcome in acute paraquat poisoning. *Am J Med Sci* 2009;338:373-7.

7. Kaojarern S, Ongphiphadhanakul B. Predicting outcomes in paraquat poisonings. *Vet Hum Toxicol* 1991;33:115-8.
8. Hong SY, Yang DH, Hwang KY. Associations between laboratory parameters and outcome of paraquat poisoning. *Toxicol Lett* 2000;118:53-9.
9. Hong SY, Gil HW, Yang JO, Lee EY, Na JO, Seo KH, et al. Clinical implications of the ethane in exhaled breath in patients with acute paraquat intoxication. *Chest* 2005;128:1506-10.
10. Dinis-Oliveira RJ, Duarte JA, Sanchez-Navarro A, Remiao F, Bastos ML, Carvalho F. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment. *Crit Rev toxicol* 2008;38:13-71.
11. Meredith TJ, Vale JA. Treatment of paraquat poisoning in man: methods to prevent absorption. *Hum toxicol* 1987;6:49-55.
12. Gaudreault P, Friedman PA, Lovejoy FH Jr. Efficacy of activated charcoal and magnesium citrate in the treatment of oral paraquat intoxication. *Ann Emerg Med* 1985;14:123-5.
13. Pond SM, Johnston SC, Schoof DD, Hampson EC, Bowles M, Wright DM, et al. Repeated hemoperfusion and continuous arteriovenous hemofiltration in a paraquat poisoned patient. *J Toxicol Clin Toxicol* 1987;25:305-16.
14. Hampson EC, Effeney DJ, Pond SM. Efficacy of single or repeated hemoperfusion in a canine model of paraquat poisoning. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;254:732-40.
15. Suzuki K, Takasu N, Okabe T, Ishimatsu S, Ueda A, Tanaka S, et al. Effect of aggressive haemoperfusion on the clinical course of patients with paraquat poisoning. *Hum Exp Toxicol* 1993;12:323-7.
16. Suntres ZE. Role of antioxidants in paraquat toxicity. *Toxicology* 2002;180:65-77.
17. Hong SY, Hwang KY, Lee EY, Eun SW, Cho SR, Han CS, et al. Effect of vitamin C on plasma total antioxidant status in patients with paraquat intoxication. *Toxicol Lett* 2002;126:51-9.
18. Redetzki HM, Wood CD, Grafton WD. Vitamin E and paraquat poisoning. *Vet Hum Toxicol* 1980;22:395-7.
19. Drault JN, Baelen E, Mehdaoui H, Delord JM, Flament F. [Massive paraquat poisoning. Favorable course after treatment with n-acetylcysteine and early hemodialysis]. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999;18:534-7.
20. Addo E, Ramdial S, Poon-King T. High dosage cyclophosphamide and dexamethasone treatment of paraquat poisoning with 75% survival. *West Ind Med J* 1984;33:220-6.
21. Perriens JH, Benimadho S, Kiauw IL, Wisse J, Chee H. Highdose cyclophosphamide and dexamethasone in paraquat poisoning: a prospective study. *Hum Exp Toxicol* 1992;11:129-34.
22. Agarwal R, Srinivas R, Aggarwal AN, Gupta D. Immunosuppressive therapy in lung injury due to paraquat poisoning: a meta-analysis. *Singapore Med J* 2007;48:1000-5.
23. Lin JL, Leu ML, Liu YC, Chen GH. A prospective clinical trial of pulse therapy with glucocorticoid and cyclophosphamide in moderate to severe paraquat-poisoned patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:357-60.

24. Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, Huang WH. Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. *Crit Care Med* 2006;34:368-73.
25. Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, et al. Improved survival in severe paraquat poisoning with repeated pulse therapy of cyclophosphamide and steroids. *Intensive Care Med*. 2011;37(6):1006-13.
26. Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(5):745-57.
27. Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, You C. Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jun 16;(6):CD008084.

ภาวะพิษจากสารกำจัดวัชพืชพาราควอต (Paraquat Poisoning)

รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงสุดา วรรณประสาธ

พาราควอตเป็นสารกำจัดวัชพืชที่มีการใช้อย่างแพร่หลายในเกษตรกร ถึงแม้จะไม่ใช้สารกำจัดศัตรูพืชที่พบบ่อยที่สุดใช้ในการที่ผู้ป่วยใช้ทำร้ายตนเอง (self poisoning) แต่พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากพาราควอตนั้นมีอัตราตายสูงคือประมาณ 50% ของผู้ป่วยทั้งหมด พาราควอตทำให้เกิดพิษรุนแรงและมีอัตราการเสียชีวิตสูง ผู้ป่วยกินพาราควอตปริมาณเพียง 10-20 มล. ของพาราควอตเข้มข้น 20% นั้นอาจทำให้เสียชีวิตได้ จึงกำหนดให้พาราควอตมีสีเฉพาะคือสีเขียวอมน้ำเงิน และต้องใส่สารกระตุ้นให้อาเจียน เพื่อป้องกันการดูดซึมตั้งแต่แรกที่ผู้ป่วยกินพาราควอต

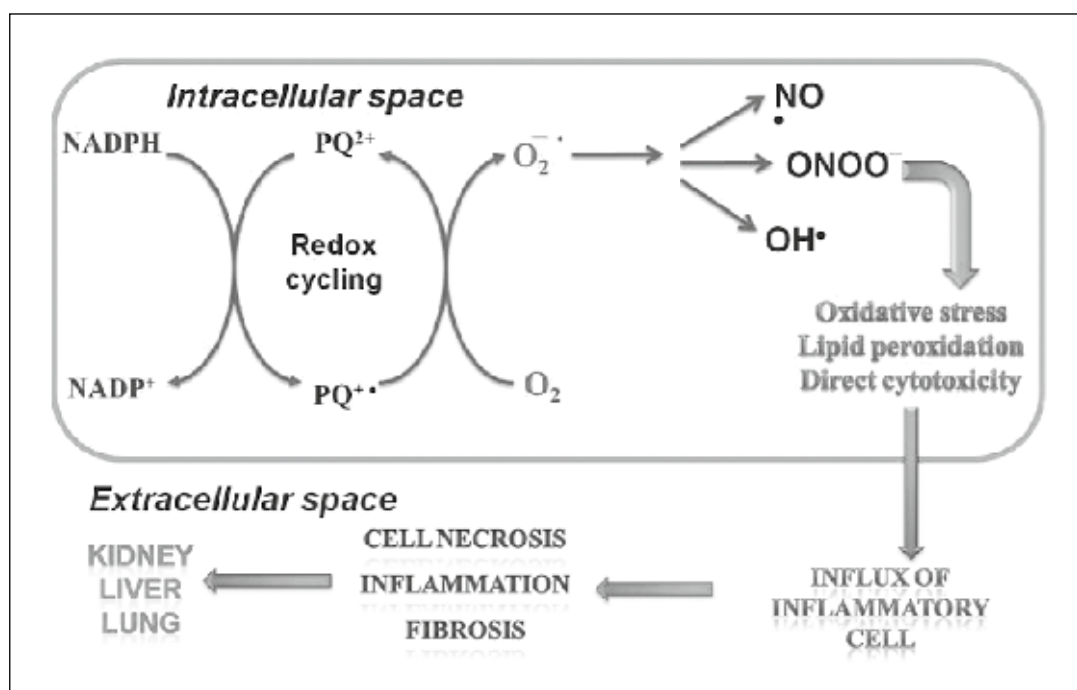
1. Toxicokinetic

โดยปกติพาราควอตนั้นดูดซึมผ่านผิวหนังปกติน้อย เพราะไม่ละลายในไขมัน แต่เนื่องจากพาราควอตนั้นมีฤทธิ์กัดกร่อน ดังนั้นหากผู้ป่วยที่ถูกพาราควอตหกบริเวณผิวหนังแล้ว ไม่ทำการล้างออก พาราควอตจะทำให้เกิดแผลที่บริเวณผิวหนัง หรือผู้ป่วยมีแผลที่บริเวณผิวหนังจากสาเหตุอื่นใดก็ตาม พาราควอตซึมผ่านผิวหนังเข้าสู่ร่างกายได้และอาจทำให้เกิดพิษจากพาราควอตได้ การสัมผัสพาราควอตจากการหายใจเข้าไบนั้นมีโอกาสทำให้เกิดพิษน้อย เนื่องจากเครื่องมือที่เกษตรกรใช้ในการพ่นยากำจัดวัชพืชนั้น ทำให้เกิดละอองฝอยมีขนาดใหญ่เกินกว่าที่จะเข้าไปสู่ทางเดินหายใจส่วนล่างได้ จึงทำให้มีอาการระคายเคืองเฉพาะทางเดินหายใจส่วนต้นเท่านั้น ผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากพาราควอตส่วนใหญ่แล้วนั้นเกิดจากการกิน หลังจากกิน พาราควอตจะถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหารได้อย่างรวดเร็ว โดยระดับพาราควอตจะเข้าสู่กระแสเลือดสูงสุด (peak concentration) ภายใน 1 ชั่วโมงหลังจากที่กิน พาราควอตจับกับโปรตีนในเลือดต่ำ หลังจากเข้าสู่กระแสเลือดจะกระจายไปส่วนต่างของร่างกายอย่างรวดเร็ว เนื่องจากพาราควอตนั้นมีโครงสร้างคล้ายกับสารกลุ่ม polyamine จะกระจายตัวของพาราควอตเข้าสู่ปอด โดยอาศัย p-glycoprotein ซึ่งเป็น transporter ของสารกลุ่ม polyamine ที่ถุงลม (alveoli) โดยพบว่าระดับของพาราควอตที่อยู่ในถุงลมนั้นสูงกว่าเลือดมาก ระดับพาราควอตในถุงลมจะพบสูงสุดหลังจากที่กินพาราควอตไปแล้ว 6 ชั่วโมง พาราควอตถูกเมแทบอลิซึมน้อยมาก จะถูกขับออกจากร่างกายทางไตเป็นหลัก โดยพบว่ามากกว่า 90% ของพาราควอตที่ผู้ป่วยกินจะถูกขับออกทางไตภายใน 24 ชั่วโมงแรกในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตของเป็นปกติ อย่างไรก็ตามพาราควอตมีพิษต่อไตทำให้การทำงานของไตที่ลดลง ค่าครึ่งชีวิตของการขับออกของพาราควอต (terminal elimination half-life) ในคนนั้นประมาณ 80 ชั่วโมง ทำให้อาจตรวจพบพาราควอตในปัสสาวะได้ในผู้ป่วยที่รอดชีวิตหลังจากผู้ป่วยกินพาราควอตไปแล้วได้นานถึง 30 วัน ในขณะที่ระดับพาราควอตในเลือดนั้นตรวจพบต่ำมากหลังจากกินประมาณ 2 วัน

2. Toxicodynamic

พาราควอทมีฤทธิ์กัดกร่อน (corrosive) ทำให้มีอาการระคายเคือง และแสบร้อนบริเวณที่สัมผัสโดยตรง (local toxicity) เช่นผู้ป่วยที่กินพาราควอทจะมีอาการระคายเคือง ออกแสบร้อนในปากในคอ ทางเดินอาหาร มีอาการคลื่นไส้อาเจียน หากกรดบริเวณผิวหนังจะมีอาการออกแสบร้อนที่ผิวหนัง ทำให้เกิดแผลที่บริเวณผิวหนังได้ ผู้ป่วยที่ถูกพาราควอทหกรดตา ทำให้เกิดอาการระคายเคืองตา ทำให้เกิดตาอักเสบ และเกิดแผลที่กระจกตาได้

พาราควอทเกิดพิษต่อร่างกายโดยการทำให้เกิดอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species) มีผลทำลาย lipid membrane ของเซลล์ ทำให้เกิดเซลล์ตายในที่สุด เมื่อพาราควอทเข้าสู่เนื้อเยื่อต่าง ๆ ในร่างกาย พาราควอทจะถูก oxidized ให้เป็น paraquat radical โดย paraquat radical จะถูก reduced โดยเอนไซม์ diaphorase ที่มี NADPH เป็น cofactor ทำให้เป็น parent paraquat compound และ superoxide radical ซึ่งเป็น reactive oxygen species กระบวนการดังกล่าวเรียกว่า redox cycling ดังรูปที่ 1 หลังจากนั้นร่างกายจะมีกระบวนการกำจัด superoxide radical ในเซลล์โดยขบวนการต่าง ๆ ในร่างกายเช่น glutathione, superoxide dismutase และ catalase อย่างไรก็ตามหากมี reactive oxygen species จำนวนมากจากพิษของพาราควอท ยิ่งทำให้ขบวนการดังกล่าวเกิดขึ้นมากเรื่อยๆ จากขบวนการกำจัด reactive oxygen species นั้นยังทำให้เกิด reactive oxygen species อื่น ๆ ตามมาเช่น hydroxyl radical, peroxynitrite ซึ่ง reactive oxygen species นี้เป็นพิษต่อเซลล์ (cytotoxicity) โดยการทำให้เกิดเซลล์ตาย (cell necrosis) และทำให้มีการเพิ่มจำนวนของ neutrophils และ macrophages ทำให้เกิดการตอบสนองของร่างกายต่อการอักเสบทำให้เกิด fibrosis ตามมา ปอดเป็นอวัยวะที่ได้รับผลกระทบจากกลไกการเกิดพิษของพาราควอท ทำให้เกิด acute pneumonitis และ hemorrhage การเกิดขบวนการอักเสบที่ปอดทำให้เกิด lung fibrosis ตามมาในที่สุด ดังนั้นการให้ออกซิเจนยิ่งทำให้เกิด reactive oxygen species มากขึ้น ดังที่กล่าวไปแล้วข้างต้นว่าพาราควอท นั้นถูกขับออกทางไตเป็นหลัก ทำให้พบระดับความเข้มข้นของพาราควอทที่ไตสูงที่สุด พาราควอททำให้เกิดพิษต่อไตเป็นแบบ acute tubular necrosis นอกจากนี้แล้วยังมีพิษต่อดับ ทำให้เกิดตับอักเสบแบบ centrilobular hepatocellular necrosis



รูปที่ 1 แสดงกลไกการเกิดพิษของ paraquat

3. อาการและอาการแสดง

เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากพาราควอทส่วนใหญ่เกิดจากการกิน ฉะนั้นจะกล่าวถึงอาการและอาการแสดงหลังจากผู้ป่วยกินพาราควอทเท่านั้น โดยแบ่งออกเป็น 3 ระยะ

ระยะที่ 1 เกิดขึ้นภายหลังจากที่ผู้ป่วยกินพาราควอททันที เนื่องจากพาราควอทมีสารกระตุ้นให้อาเจียน และมีฤทธิ์กัดกร่อน ทำให้ผู้ป่วยมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน เกิดอาการเจ็บปากเจ็บคอ ออกแสบริ้อนบริเวณหน้าอก และปวดท้อง ถ่ายเหลวท้องเสียหลังจากที่กิน ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงอาจมีอาการถ่ายเป็นเลือดได้

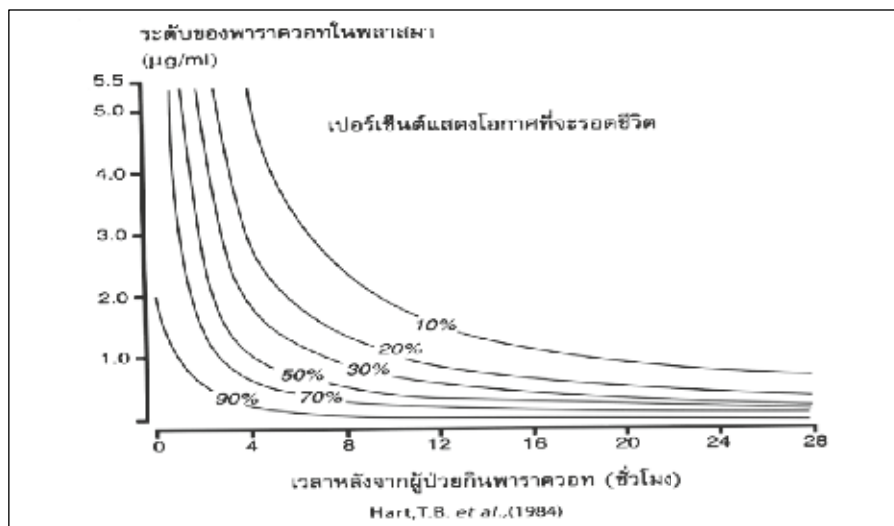
ระยะที่ 2 เกิดขึ้นประมาณ 2-4 วันหลังจากที่ผู้ป่วยกินพาราควอท คนไข้จะมีอาการปัสสาวะออกน้อยลง เกิดจากการทำงานของไตที่แย่งลง และเกิดไตวายในที่สุด ร่วมกับมีอาการตับอักเสบ (hepatitis) และมีตัวเหลืองตาเหลืองตามมา (jaundice) ในผู้ป่วยที่ไม่รุนแรงผู้ป่วยสามารถดีขึ้นจากภาวะไตวายและตับอักเสบนี้นี้ได้

ระยะที่ 3 เกิดขึ้นประมาณหลังจากวันที่ 5 ที่ผู้ป่วยกินพาราควอท คนไข้จะเริ่มมีอาการของการทำงานของระบบทางเดินหายใจล้มเหลว การแลกเปลี่ยนออกซิเจนที่ปอดลดลง โดยผู้ป่วยมีอาการเหนื่อยง่าย หายใจลำบาก เกิดภาวะขาดออกซิเจน มีหัวใจเต้นเร็ว เอกซเรย์ปอดระยะแรกมักจะปกติ ในผู้ป่วยที่เริ่มมีอาการหายใจล้มเหลวจะเริ่มเห็น patchy infiltration ที่ปอดทั้งสองข้างมากขึ้นเรื่อย ๆ ผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากพาราควอทในระยะแรกระดับความรู้สึกตัวจะปกติ แต่หลังจากมีเกิดปอดอักเสบและพังผืดที่ปอดตามมา ผู้ป่วยจะเริ่มเกิดภาวะขาดออกซิเจน ทำให้ผู้ป่วยมีอาการซึมลง ไม่รู้สึกตัวในที่สุด

4. การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการ

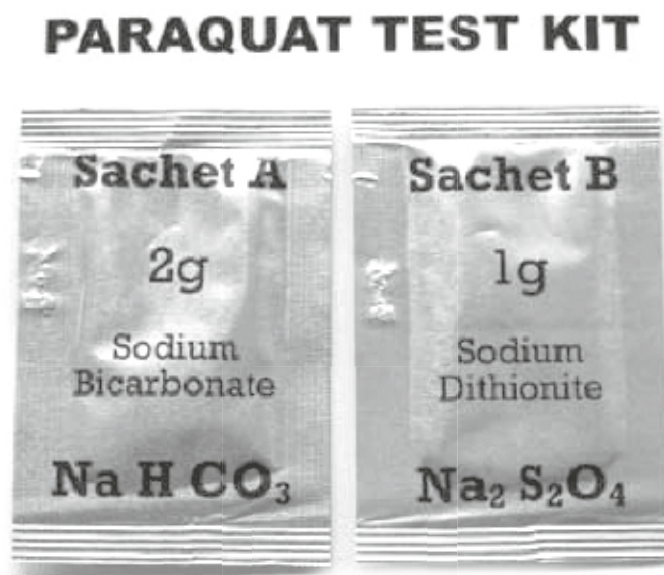
การวินิจฉัยผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากพาราควอทนั้นส่วนใหญ่เป็นการวินิจฉัยจากประวัติ อาการและอาการแสดง การตรวจทางห้องปฏิบัติการเช่นการตรวจการทำงานของตับและไต การเอกซเรย์ปอด การตรวจเพื่อหาสารพาราควอทในร่างกายนั้นส่วนใหญ่ทำเพื่อยืนยันการวินิจฉัยในรายที่ประวัติหรืออาการผู้ป่วยไม่ชัดเจน โดยมีการตรวจเพื่อหาสารพาราควอทในร่างกายนั้นมี 2 แบบ

1. การตรวจหาระดับความเข้มข้นของพาราควอทในเลือด (plasma paraquat level) การตรวจวัดระดับพาราควอทในเลือดนั้น นอกจากจะเป็นการยืนยันการวินิจฉัยแล้วยังช่วยทำนายการรอดชีวิตผู้ได้ด้วยดังรูปที่ 2 แต่การตรวจวัดระดับพาราควอทในเลือดมักจะไม่แพร่หลาย ต้องส่งตรวจที่ศูนย์พิษวิทยาหรือศูนย์วิทยาศาสตร์การแพทย์



รูปที่ 2 แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับของพาราควอทในเลือดและอัตราการรอดชีวิต

2. การตรวจหาพาราควอทในปัสสาวะ โดยการทำปฏิกิริยาของพาราควอทกับสาร dithionite ในภาวะปัสสาวะเป็นด่าง (urine alkaline dithionite test) การตรวจวิธีนี้สามารถทำได้งานในโรงพยาบาลทั่วไป โดยใช้ชุดตรวจดังรูปที่ 3 โดยนำปัสสาวะผู้ป่วยมา 10 มิลลิลิตร เติมสาร sodium bicarbonate ในซอง A คนให้ละลาย หลังจากนั้นเติมสาร sodium dithionite ในซอง B คนให้เข้ากัน หากผู้ป่วยมีพาราควอทในปัสสาวะ ปัสสาวะจะเปลี่ยนเป็นสีฟ้า และหากมีพาราควอทในปัสสาวะปริมาณมากสีฟ้าจะเข้มขึ้นเรื่อย ๆ จนกลายเป็นสีน้ำเงินเข้ม โดยจะให้ผลตรวจเป็นบวกเมื่อมีพาราควอทในปัสสาวะมากกว่า 1 มิลลิกรัม/ลิตร ในผู้ป่วยที่มาถึงโรงพยาบาลเร็ว และพาราควอทยังไม่ขับออกทางไต อาจตรวจไม่พบในระยะแรกได้ จึงให้ตรวจซ้ำอีกครั้งหลังจากนั้นอีก 6 ชั่วโมง



รูปที่ 3 แสดง paraquat test kit

5. การรักษา

5.1 Basic life support

ผู้ป่วยที่ได้รับพิษจากพาราควอทในระยะแรกนี้จะมีระดับความรู้สึก ปกติและไม่มีอาการทางปอดในระยะแรก ห้ามให้ออกซิเจน หากให้ออกซิเจนจะทำให้อนุมูลอิสระมากขึ้นทำให้ผู้ป่วยแย่ลงได้ ผู้ป่วยมักจะมีอาการคลื่นไส้ อาเจียน ถ่ายเหลว หรือมีถ่ายเป็นเลือดได้ ฉะนั้นต้องมีการติดตามระดับความดันโลหิต ชีพจร ให้สารน้ำและแก้ไขภาวะระดับเกลือแร่ในร่างกายที่ผิดปกติ

5.2 การลดการดูดซึม (Decrease absorption)

การสวนล้างกระเพาะอาหาร และ การให้ Fuller's earth หรือผงถ่านกัมมันต์ (activated charcoal) นั้นมีประโยชน์ โดยปัจจุบันบริษัทที่ผลิต Fuller's earth นั้นได้เลิกผลิตแล้ว หากโรงพยาบาลใดที่ยังมี Fuller's earth ให้ขนาด 100-150 กรัม หากไม่มี Fuller's earth ให้ใช้ผงถ่านกัมมันต์ โดยให้ขนาด 2 กรัม/กิโลกรัม

5.3 การเพิ่มการขับออก

พาราควอทมีค่าการกระจายตัว (Volume of distribution, V_d) ค่อนข้างสูงประมาณ 1.2 to 1.6 ลิตร/กิโลกรัม หลังจากพาราควอทดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย จะมีการกระจายตัวไปตามอวัยวะต่างๆ ทั่วร่างกาย แต่เนื่องจากพาราควอทมีพิษสูง ฉะนั้นหากเพิ่มการขับออกในช่วงที่พาราควอทยังอยู่ในเลือด พบว่าอาจยังมีประโยชน์กับผู้ป่วย การทำ hemodialysis นั้นพบว่าจะมีการขับออกใกล้เคียงกับการขับออกทางไตเท่านั้น ในปัจจุบันพบว่าการจะทำ hemoperfusion โดยเฉพาะในช่วง 4 ชั่วโมงแรกหลังจากที่ผู้ป่วยกินพาราควอท พบว่าช่วยลดอัตรา

การตายในผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยการทำ hemoperfusion ร่วมกับการให้ยาต้านการอักเสบ ส่วนการทำ hemodialysis นั้นจะใช้ในการรักษาในช่วงที่ผู้ป่วยมีไตวายเท่านั้น

5.4 การรักษาเฉพาะ

ก. การให้ยาด้านอนุมูลอิสระ

เนื่องจากพาราควอตทำให้เกิดอนุมูลอิสระจำนวนมาก จึงมีการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการให้ยาด้านอนุมูลอิสระ เช่นวิตามินซี วิตามินอี หรือ N-acetylcysteine (NAC) นั้นพบว่ามีประโยชน์ แต่ไม่มีการศึกษาในคนนั้นยังไม่ชัดเจน โดยสามารถให้การรักษาโดยให้วิตามินซี ขนาด 6 กรัม/วัน ทางหลอดเลือดดำ วิตามินอี ขนาด 400 IU จำนวน 2 เม็ดทางปาก วันละ 4 ครั้ง และให้ NAC ขนาด 150 มิลลิกรัม/กิโลกรัม ทางหลอดเลือดดำ

ข. การให้ยาด้านการอักเสบ

พาราควอตทำให้เกิดการอักเสบที่รุนแรงที่ปอดทำให้เกิดพังผืดที่ปอดตามมาได้ ในปัจจุบันพบว่า การให้ยาด้านการอักเสบเช่น ยา cyclophosphamide และยากลุ่มสเตอรอยด์ เช่น methylprednisolone, dexamethasone นั้นสามารถลดอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยลงได้ โดยมีการให้ 2 แบบคือ cyclophosphamide ขนาด 5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม แบ่งให้ทุก 8 ชั่วโมง ทางหลอดเลือดดำ ร่วมกับ dexamethasone ขนาด 10 มิลลิกรัม ทางหลอดเลือดดำทุก 8 ชั่วโมง หรือแบบที่ 2 ให้ cyclophosphamide ขนาด 15 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน ผสมใน 5%D/NSS 200 มิลลิลิตร ให้ทางหลอดเลือดดำใน 2 ชั่วโมงเป็นเวลา 2 วัน ร่วมกับ methylprednisolone ขนาด 1 กรัม/วัน ผสมใน 5%D/NSS 200 มิลลิลิตร ให้ทางหลอดเลือดดำ ใน 2 ชั่วโมงเป็นเวลา 3 วัน หลังจากนั้นตามด้วย dexamethasone ขนาด 5 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ ทุก 6 ชั่วโมง

5.5 การรักษาประคับประคอง

การรักษาประคับประคองเป็นการรักษาที่สำคัญเช่นการให้สารน้ำ การแก้ไขเกลือแร่ที่ไม่สมดุลย์ การให้ยาแก้ปวด การรักษาผู้ป่วยในระยะสุดท้ายร่วมกับการรักษาทางด้านจิตใจ จะสามารถลดความทุกข์ทรมานของผู้ป่วยได้

เอกสารประกอบการเรียบเรียง

1. Agarwal R, Srinivas R, Aggarwal AN, Gupta D. Immunosuppressive therapy in lung injury due to paraquat poisoning: a meta-analysis. Singapore medical journal. Nov 2007;48(11):1000-1005.
2. Buckley NA. Pulse corticosteroids and cyclophosphamide in paraquat poisoning. American journal of respiratory and critical care medicine. Feb 2001;163(2):585.
3. Chen GH, Lin JL, Huang YK. Combined methylprednisolone and dexamethasone therapy for paraquat poisoning. Critical care medicine. Nov 2002;30(11):2584-2587.
4. Dawson A, Buckley N. Integrating approaches to paraquat poisoning. The Ceylon medical journal. Jun 2007;52(2):45-47.
5. Gawarammana IB, Buckley NA. Medical management of paraquat ingestion. British journal of clinical pharmacology. Nov 2011;72(5):745-757.
6. Hsu CW, Lin JL, Lin-Tan DT, et al. Early hemoperfusion may improve survival of severely Paraquat-poisoned patients. PloS one. 2012;7(10):e48397.

7. Li LR, Sydenham E, Chaudhary B, You C. Glucocorticoid with cyclophosphamide for paraquat-induced lung fibrosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;7:CD008084.
8. Lin JL, Leu ML, Liu YC, Chen GH. A prospective clinical trial of pulse therapy with glucocorticoid and cyclophosphamide in moderate to severe paraquat-poisoned patients. American journal of respiratory and critical care medicine. Feb 1999;159(2):357-360.
9. Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, Huang WH. Repeated pulse of methylprednisolone and cyclophosphamide with continuous dexamethasone therapy for patients with severe paraquat poisoning. Critical care medicine. Feb 2006;34(2):368-373.
10. Lin JL, Lin-Tan DT, Chen KH, et al. Improved survival in severe paraquat poisoning with repeated pulse therapy of cyclophosphamide and steroids. Intensive care medicine. Jun 2011;37(6):1006-1013.
11. Senarathna L, Eddleston M, Wilks MF, et al. Prediction of outcome after paraquat poisoning by measurement of the plasma paraquat concentration. QJM : monthly journal of the Association of Physicians. Apr 2009;102(4):251-259.

