

PARASELSUS  
(1493-1541)

“Tüm maddeler zehirdir. İlacı zehirden ayıran dozudur.”



# Gıda Zehirlenmeleri ve Toksik Hepatit

Dilek TUCER

Edirne Devlet Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Edirne

İnsanların gıda maddelerinde bulunan mikroorganizmaları ne zaman keşfettikleri hakkında kesin bir bilgi yoktur. İnsanların gelişim evresi “gıdaların toplandığı” ve “gıdaların üretildiği” dönemler olarak ikiye ayrılır. Gıdaların üretilmesi henüz 8-10 bin yıl öncesinde başlamıştır. Gıdaların bozulması ve gıda zehirlenmeleri bu döneme rastlar. Hazırlanmış gıdaların bozulmasına ait ilk bulgular M.Ö. 6000 yılı civarındadır (1).

Tarih öncesi insanlar bazı bitkileri zararlı, diğerleri güvenli diye ayırmışlardır. İlk olarak Yunanlı doktor Dioscorides (M.S. 40-80) zehirleri; bitkisel, hayvansal ve mineral zehirler olmak üzere ilk defa sınıflamıştır. Aynı zamanda zehirlenmelerde kusmanın yararından, korozif ajanlar ve yılan zehirleri ile ilgili tedavi yaklaşımlarından bahsetmiştir.

Besin zehirlenmeleri patojenik mikroorganizmalar, toksinler ya da kimyasal maddelerle kontamine olmuş besin ya da su tüketilmesi ile meydana gelen ve sporadik ya da epidemik olarak ortaya çıkabilen hastalıklardır (2). Günümüzde 200’den fazla hastalık gıdalar yolu ile insanlara bulaşmaktadır. İnsanlık tarihindeki ilk büyük gıda zehirlenmesi olayı M.S. 943 yılında Fransa’da görülmüş ve *Claviceps purpurea* ile enfekte olmuş çavdarın tüketilmesi sonucu 40.000 kişinin öldüğü belirlenmiştir (1).

Gıda zehirlenmelerinin sıklığı, toplumun sosyo-ekonomik düzeyi ve kültürel yapısı ile ilişkili olarak değişkenlik gösterir.

Endüstrileşmiş ülkelerde yaşayan her 3 kişiden biri yılda en az bir kez gıda kaynaklı hastalıklardan etkilenmektedir. Ülkemizde yapılan çalışmalarda, acil servise başvuran zehirlenme olguları arasında gıda zehirlenmeleri, ilaç zehirlenmelerinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Olgular genellikle genç yaş grubundadır. Gıda zehirlenmelerinin değişik mevsimlerde ön plana çıktığı ve en sık et, tavuk, süt ürünleri ile olduğu bildirilmiştir (3). Ülkemizdeki gıda zehirlenme nedenlerinin kaynaklara göre dağılımı Tablo 1’de verilmiştir (4).

**Tablo 1.** Ülkemizde vakaların gıda kaynaklı zehirlenmelere göre dağılımı 2008 (4).

	Olgu Sayısı	%
Enfeksiyon kaynaklı	493	17.4
Bulaşlar	185	6.66
İçecekler	244	8.78
Mantarlar	1210	<b>43.54</b>
Gıdalar ve katkı maddeleri	428	15.40
Diğer bilinmeyen gıdalar	40	1.44
Kombine kullanımlar	179	6.44
Toplam	2779	100

Mikroorganizmalar içerisinde özellikle bakteriler, besin kaynaklı meydana gelen birçok hastalığın temel nedenidir. Bakteriler özellikle yüksek protein değerine sahip potansiyel tehlikeli besinlerde üremektedir.

Mikroorganizmaların bulaşma kaynakları (1,5);

- a) Su ve toprak
- b) Bitkiler ve bitkisel ürünler
- c) Gıda kapları
- d) Hayvan ve insan barsak döngüsü
- e) Gıda işçileri
- f) Hayvan yemleri
- g) Hayvan deri ve postları
- h) Hava ve toz

Besin zehirlenmesine neden olan en önemli mikroorganizmalar; *Escherichia coli*, *Salmonella* (et, tavuk, yumurta, süt, salata), *Campylobacter jejuni* (kümes hayvanları, süt), *Clostridium perfringens* (et, kümes hayvanları), *Clostridium botulinum* (konserve, balık, bal), *Yersinia* (süt), *Staphylococcus aureus* (kümes hayvanları, jambon, kremalı ürünler), *Vibrio parahaemolyticus* (deniz ürünleri), *Shigella* (balık, salata), *Vibrio vulnificus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Flavobacterium*, *Micrococcus*, *Streptococcus*, *Aspergillus*, *Penicillium*, *Mucor*, *Bacillus cereus* (sebze, et, pirinç), *Fusarium*, *Botrytis*'dir. Ayrıca; *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, *Toxoplasma* paraziter enfeksiyon etkenlerindedir.

Sistemik hastalık ile seyredenler, ateş, bitkinlik, döküntü, artirit, sarılık, nörolojik bulgulara neden olabilirler. Etken olarak *Listeria monocytogenes*, *Brucella*, *Toxoplasma*, *Trichinella*, *Vibrio vulnificus*, *Salmonella typhi* ve *paratyphi*, *Norwalk virüsü* (deniz ürünleri, salata, su), Hepatit A ve E virüsleri (su, gaita, vücut sıvıları) sayılabilir (1,2).

Kuzey Avrupa'da *Salmonella* ve *Campylobacter* en sık görülen patojenler olup, Türkiye'nin de içinde bulunduğu Akdeniz ülkelerinde *Salmonella* ve zoonozlar yaygındır. *Brucella*, hidatitoz endemik olarak görülürken, Akdeniz ve yakın doğu ülkelerinde Botulizm gibi gıda zehirlenmeleri de oldukça sık görülmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada batıdan doğuya, güneyden kuzeye gidildikçe besin zehirlenmesi oranlarında artış tespit edilmiştir (2).

### Gıda kaynaklı hastalıklar neden artıyor?

Sebze ve meyvelerin hasatı, hayvanların ise kesim sonrasında bozulma süreçleri başlar. Bozulmanın oranı besinlerin işleme yöntemleri ve besinlerin tipine bağlı olarak çeşitlilik gös-

terir. Uygun sıcaklık, yeterli oksijen, hidrojen iyon konsantrasyonu, zaman, nem ve kontaminasyon bu süreci tetikleyen faktörlerdendir.

Besin sektöründeki değişim, beraberinde yeni besin patojenlerini getirmektedir. Zehirlenmeye yol açan nedenlerin başında; yetersiz soğutma, hazırlama ve tüketim arasında gün oranı, enfekte personel, uygunsuz sıcaklıkta tutma, yetersiz pişirme, yetersiz ısıtma, kontamine malzeme kullanımı, araç gereçlerin yetersiz temizlenmesi, kötü yiyecek malzemelerinin kullanılması ve artan yiyeceklerin tekrar kullanımı olarak bilinmektedir.

Çok sayıda gıda üretimi ve uzun gıda zincirleri, iklim ve ekolojinin değişmesi ile mikroorganizmaların virülanslığının ve patojenitelerinin değişmesi, yeni gıda ürünleri, yeni üretim süreçleri, gıda katkı maddelerinin kullanımının artması, yoksulluk ve kirlenmenin artışı, beslenme alışkanlıklarının değişmesi, yem ticaretinin artışı, tohum üretiminde yapılan genetik değişiklikler gibi birçok faktör de etkili olmaktadır (6).

Çevresel kontaminasyon sonucu birçok kimyasal madde gıdalarda bulunuyor. Kurşun, kadmiyum, arsenik ve civa gibi ağır metaller suda ve toprakta bulunuyor, deniz ürünlerinde birikebiliyor. Gıda kaynaklı hastalık ve zehirlenmeler Tablo 2'deki gibi sınıflandırılabilir.

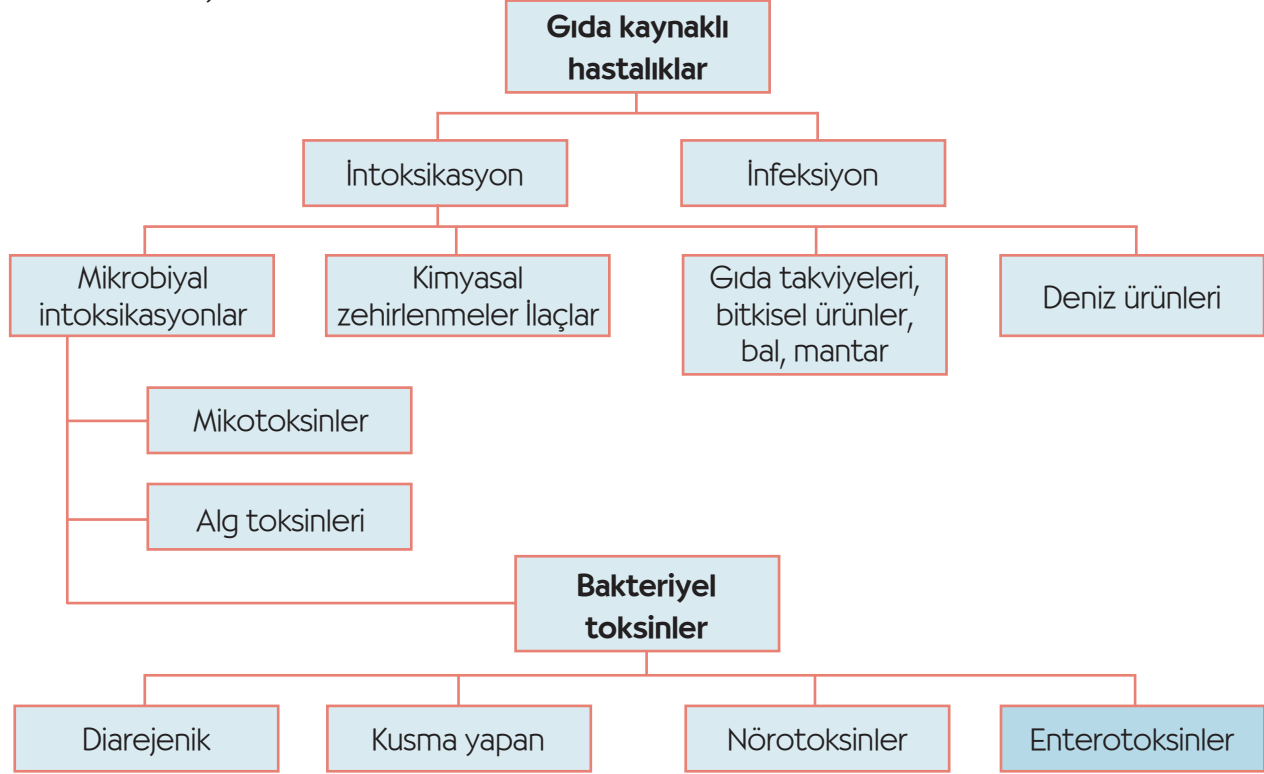
## MANTAR ZEHİRLENMESİ

Besinlerle meydana gelen zehirlenmelere tarihten örnekler verilebilir; Buda, Papa VII Clement, imparator VI. Charles ve Mozart, karısı ve çocukları da mantar zehirlenmesinden ölmüşlerdir. Ayrıca, Locusta Roma İmparatoru Nero'nun annesi Agrippina Nero'un üvey babası Claudius'u *Amanita phalloides*'le zehirlemiştir.

Amanitaceae familyasından son derece zehirli bir mantar türü olan Köygöçüren mantarı (*Amanita phalloides*), Türkiye'deki ölümcül zehirlenmelerin neredeyse yüzde 95'inden sorumludur. Bu mantarın bir kişiyi öldürmesi için 20-25 gram tüketilmesi yeterli olmaktadır.

Dünyada 10.000'den fazla ve Türkiye'de 2.500 civarı mantar türü bulunmaktadır. Bunların yaklaşık 100'ü toksiktir. Mantar alımı ile ilişkili ölümlerin çoğu mantar içindeki "amatoksin" lere bağlıdır. En az beş tipi olan amatoksinlerin, alfa ve beta alt grupları en önemlileridir. Bu toksinler bazı Amanita türlerinde, Galerina ve Lepiota üyelerinde bulunur (7,8). Mantar ze-

**Tablo 2.** Gıda kaynaklı hastalık nedenleri



hirlenmeleri en çok yağışın bol olduğu ilkbahar ve sonbahar aylarında görülür. Zehirli mantarların yanısıra uygun koşullarda saklanmayan kültür mantarları da toksik olabilmektedir.

#### Türkiyede Bulunan Bazı Zehirli Mantar Türleri

- *Phalotus olearius* (agulu mantar, cüce kız, horoz mantarı, meşe mantarı)
- *Piota bruneoincarnata* (yalancı dede mantarı)
- *Amanita muscaria* (gelin mantarı, al sinekçi mantarı)
- *Amanita phalloides* (ölüm meleği, köy göçüren mantarı)
- *Amanita virosa* (ölüm meleği)
- *Cortinarius orellanus* (örümcek mantarı)
- *Inocybe patouillardi*, *Paxillus involutus*, *Galerina marginata*, *Galerina autumnalis*, *Gyromitra esculenta*, *Gyromitra brunnea*, (yenmese bile pişirirken salgıladığı gaz ile pişireni zehirleyebilir!)

Mantar alımı sonrasında oluşan klinik sendromlara göre yapılan ayırıcıda; 12 grup mantar toksini tespit edilmiş, 14 klinik sendrom tanımlanmıştır. Mantar zehirlenmesinde klinik 4 evreye ayrılır. **Evre I:** yenmesinden sonra semptom gelişmeyen

6-12 saatlik latent periyot. **Evre II:** Bulantı kusma ve ishal gibi gastrointestinal semptomlar vardır **Evre III:** Balayı diye bilinen 2. latent evredir. 24 saat sonra başlayan evredir. Bu evrede klinik durum düzeler ancak transaminaz artışı ve protrombin zamanı uzaması gibi laboratuvar değerlerinde bozulma başlar. **Evre IV:** İki- üç gün süren 3. fazdan sonra böbrek ve karaciğer yetmezliğinin ilerlediği fulminan karaciğer hasarı dönemidir. Bu dönemde mortalite %10-60 arasındadır (7-9).

#### Mantar Türünü Belirleme Testleri

Spesifik mantar türlerinin analizi zor ve her zaman yardımcı değildir. Bu nedenle, hastadan alınan öykü ve başlangıç yakınmalarının tespit edilmesi olası toksinin tahmin edilmesine ve prognoz tayinine yardımcı olabilir. Çeşitli yöntemler ile idrar ve kanda amatoksinler, idrarda alfa-amanitin bakılabilir. Mantar örneği getirilirse mavi- yeşil renk değişimine dayanan Wieland testi yapılabilir (8).

#### Ayırıcı Tanı

*Staphylococcus aureus*, *Basillus cereus*, *Escherichia coli* şigato-kini gibi besin zehirlenmeleri ile ayırıcı tanı gerekir. Bu tip zehirlenmelerde de geç tip zehirlenme bulguları ortaya çıkar. Bazı zehirlenmelerde Botilismus ile kontamine yiyecek alımı olabilir.

## Amatoksin Spesifik Tedavi

İlk olarak mide lavajı yapılmalı ve aktif kömür kullanılmalıdır. Amatoksin idrarla atıldığından diürez faydalı olacaktır. Mantar alımını takiben ilk 24 saat içinde yapılan hemoperfüzyon ve hemodiyaliz'in toksinin atılmasına yardımcı olabileceği ancak, yapılan çalışmalarda diyaliz sıvılarında toksine rastlanmamış olması hemoperfüzyon ve hemodiyalizin en azından karaciğer nakline kadar geçecek sürede zaman kazandırmak için yarar sağladığı bildirilmektedir (8). Yüksek doz penisilin (300.000-1.000.000 Ü/kg/gün); karaciğer hücrelerinde amatoksin ile aynı aktif transport sistemini kullandığı için amatoksin alımını bloke eder.

## Silimarin (silibinin) 20-50 mg/kg/gün

- *Amanita phalloides* ve asetaminofenin neden olduğu karaciğer hasarının tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavide *silibinin dihydrogen disuccinate disodium* enjeksiyonu kullanılmaktadır. Suda çözünür silimarin derivesi olup amatoksinin hepatositler tarafından alımını engelleyen bir moleküldür (8). Silibinin, lizozomal proteazları bloke ederek membran stabilizasyonu sağlar. Böylece hepatositlerin amatoksini absorbe etmesini önler.

## TOKSİK HEPATİT

Karaciğer gastrointestinal kanalın en büyük ve kompleks organıdır. Karaciğer hakkındaki ilk bilgiler M.Ö. 5. yüzyılda Hipokrat tarafından derlenmiştir. Yine ilk olarak Hipokrat zamanında sarılık ve karında sıvı birikimi karaciğer hastalığının ilk belirtileri olarak kabul edilmiştir.

Her madde doza bağımlı olarak toksiktir. Bu toksikoloji biliminin 400 yıl öncesinden beri bilinen temel yasasıdır. 16. yüzyılda Paracelsus tarafından "Her madde zehirdir, zehir ile zehir olmayı ayıran dozdur" şeklinde ifade edilen bu gerçek, bugün de modern toksikolojinin temelini oluşturmaktadır. Karaciğerde hasara yol açan 1100'den fazla toksik madde mevcuttur (10).

Karaciğer bir çok önemli fonksiyonu bir arada sürdürür;

- Karbonhidrat metabolizması
- Aminoasit ve protein metabolizması
- Lipid metabolizması
- Bilirubin metabolizması

- Detoksifikasyon ve ilaç metabolizması
- Sekresyon fonksiyonları
- Depolama fonksiyonları

**Hepatotoksisite;** ilaçlar, gıdalar ve kimyasal maddelerin neden olduğu karaciğer hasarıdır. Bunun da nedeni karaciğerin birçok kimyasal ajan ve ilaçların metabolizması için temel organ olmasıdır (10,11). Karaciğer hasarının derecesi klinik tablo yaratmayan nonspesifik karaciğer enzim değişikliğinden, akut hepatit, uzamış kolestatik kronik hepatit, siroz ve tümör gelişiminden, fulminan hepatik yetmezliğe kadar değişen çeşitlilik gösterebilir. Bazı olgularda toksik hepatit semptomları aylar sonra ortaya çıkarken, bazen de semptomlar ajana maruziyetten saatler veya günler içinde ortaya çıkabilmektedir (12).

Toksik hepatitler; akut hepatitlerin %10'unu, fulminan hepatitlerin %10-20'sini oluştururken, kronik hepatit ve sirozun ancak %1'inden sorumludur (10, 13).

İlaça, kimyasallara veya herhangi bir toksik maddenin karaciğer hasar derecesini etkileyen faktörler arasında; genetik yapı, yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, çoklu ilaç kullanımı, tedavi süresi ve doz, beraberinde alkol, uyuşturucu ve sigara kullanımı, beslenme düzeyi ve önceden var olan karaciğer hastalığının varlığı yer almaktadır (13,14).

## Karaciğer Hasarı Modelleri ve Mekanizması

Toksik etmenlere bağlı karaciğer hasarı çeşitlilik göstermektedir. İlaçlara ve viral etmenlere bağlı karaciğer hasarı konusunda veriler daha fazladır. Toksik olaylarda karaciğerde gelişen hasarın oluşumu temel beş mekanizma ile meydana gelmektedir (10).

1. Hücre içi iyon dengesinin bozulması
2. Safra kanallıklarında hasar
3. Apoptozis
4. İmmün aracılı hasar
5. Mitokondriyal disfonksiyon

Tüm bu mekanizmalar sonucunda karaciğerde sitotoksik etki ile akut veya kronik biçimde **hepatosellüler hasar** gelişebilir. Akut hepatosellüler hasarın histolojik karşılığı akut hepatittir. Akut hepatit toksik karaciğer hasarının %90'ıdır. Akut hepatosellüler hasar; sitotoksik, kolestatik ve mikst

tipte olabilir. Toksik etken bazen üç formu da içeren hasar yapabilir. Az oranda kronik karaciğer hasarına gidiş görülebilir. Kronik olarak görülen lezyonlar; kronik hepatit, steatozis, fosfolipidozis ve siroz şeklinde olabilir. Hepatosellüler hasarın dışında **safrayolları hasarı**, daha çok ilaca bağlı gelişen **vasküler hasar**, granüloamatöz değişikliklerin eşlik ettiği **sinüzoidal hücre hasarı** ve az da olsa kronik toksikasyonda tümör gelişebilmektedir (10).

### İlaça Bağlı Karaciğer Hasarı

Zehirlenme nedenleri arasında genellikle ilaçlar, besinler ve çevresel kimyasal gaz inhalasyonu yer almaktadır. Gelişmiş ülkelerde zehirlenmeler daha çok genç kadınlarda ve ilaçlarla olmaktadır. Batı ülkelerinde ilaca bağlı zehirlenmelerde birinci sırayı parasetamol alırken ülkemizde antitüberküloz ilaçlar ilk sıradadır (15). Ülkemizde de yapılan çalışmalarda acil servise başvuran zehirlenme olgularının daha çok kadın ve ortalama yaşlarının 25 yaş ve altı olduğu görülmüştür (16).

İlaç toksisitesi asetaminofende olduğu gibi intrinsek (öngörülebilir, doza bağımlı) veya idiyosenkrazik (öngörülemez, doz bağımsız) biçimde olabilir. Her yıl 100.000 hastada 15-20 yeni vaka ortaya çıkmaktadır. Belirli ilaçlar için genetik yapı önem kazanmaktadır. Bununla birlikte çevresel ve immünojenik faktörler de rol oynamaktadır. Karaciğer biyopsisi nadiren gereklidir (17,18). Steroid olmayan antiinflamatuar ajanlar, amoksisilin/klavulonat gibi antibiyotikler, izoniazid en sık nedenler arasındadır (13,17-19). Son yıllarda kullanıma giren yeni nesil antikoagülanların (özellikle Dabigatran) da karaciğer hasarına yol açtığı saptanmıştır. Yeni nesil antikoagülanların hasar yapıcı etkileri özellikle parasetamol, statin ve amiodaron gibi başka ilaçlarla birlikte kullanılıyor olmasına bağlı ilaç etkileşimi nedeniyle olduğu düşünülmektedir (20).

### Keyif Verici Maddeler

Alkol, kokain ve ekstazi uzun dönemli kronik karaciğer hasarından, yüksek doz alındıklarında akut karaciğer yetmezliğine kadar değişen hasara yol açabilirler.

### Bitkisel Ürünler ve Karaciğer

Mitolojide bitkiler, tanrıların insana verdiği en değerli armağan olarak ele alınmıştır. 50.000 yıldan beri bitkilerin tedavi edici gücü tanınmış ve sağlıklı yaşayabilmek için çeşitli amaçlarla bitkilerden yararlanılmıştır. Son yıllarda tıbbi bitkilerin değerlerinin artmasının en önemli nedeni; bilinçsiz ilaç kul-

lanımı nedeniyle hastalık etmenlerinin geliştirdikleri direnç sonucu ortaya çıkan, kolay kontrol altına alınamayan «dirençli suşlar» ve sıklığı artan «kansere» gibi hastalıklardır. Bazı otlar, meralarda otlayan hayvanların zehirlenmesine neden oldukları gibi, sütlerine ve etlerine de geçebilmektedir. Otların antioksidan özellik gösterebilmeleri için konsantrasyon miktarları önemlidir. Ayrıca mevsimsel toplanma ve toplandığı yıllara göre yararlı etki göstermeleri değişiklik göstermektedir.

Bitkilerin yan etkileri ve ilaçlarla birlikte kullanıldığında meydana gelebilecek ilaç etkileşimleri tam olarak bilinmemektedir. Bitki ve bitki ürünlerinin tedavi ve herhangi bir hastalığın önlenmesinde kullanılırken ilaçlarla beraber kullanıldığında potansiyel ilaç etkileşiminin ve yan etkilerin meydana gelebileceğine dikkat edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) araştırmalarına göre tedavi amaçlı kullanılan tıbbi bitkilerin sayısı 20.000 civarındadır (21).

Özellikle lisansı olmayan, kalite, etkililik ve güvenilirliği gösterilmemiş, etiketlenmesi ve standardizasyonu uygun olarak yapılmamış, denetimsiz, tezgah üstü olarak satılan ilaçların kullanımlarının artması üzerine başta A.B.D. ve Avrupa olmak üzere tüm dünyada yan etkilere dikkat çekmek için yapılan bilimsel yayınların sıklığı belirgin şekilde artmıştır (21). Özellikle son 10 yılda bitkisel takviye alımlarına bağlı karaciğer hasarı görülme sıklığı 3 kat artış göstermiştir (13,14,22,23). Karaciğer transplantasyon sıklığı %3-13 arasında değişmektedir (14).

Yaygın kullanılan bitkisel ilaçların kullanım alanları şu şekilde sıralanabilir; zayıflama amaçlı, vücut şekillendirmek, seksüel performans artırıcı, depresyon, gastrointestinal semptomlar, immün destekleyici, eklem güçlendirici. Bu bitkisel takviyeler barındırdıkları maddeler açısından çeşitlilik göstermekle birlikte steroid, tiroid hormonu ve fosfodiesteraz inhibitörleri gibi maddeleri de içeriğinde barındırmaktadırlar (14). Bitkisel ilaçlara bağlı karaciğer hasarında hafif karaciğer enzim yüksekliklerinden fulminan yetmezliğe kadar değişen tablolar gelişebilmektedir. Karaciğerde oluşan histolojik değişiklikler diğer ilaçlardan ayırt edilebilen bir özellik taşımamaktadır. Özellikle vücut geliştiricilerde uzamış kolestaz kliniği tipik olarak izlenmektedir.

Bitkisel ilaçlar ve gıda takviyelerinin içeriğinde bulunan çoklu maddelerin varlığı toksisite gelişiminde hangi maddenin toksik olduğu konusunda araştırmaları güçleştirmektedir. Ayrıca

ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere gelişmiş ülkelerde bile geri bildirim eksikliği nedeniyle yeterli kayıt tutulamaması nedeniyle; tanı koymak, ileri araştırma yapmak ve hangi tür besin zehirlenmesi olduğunu kestirebilmek, hangi kimyasalın toksik olduğunu belirlemek oldukça güçleşmektedir. Bitkisel ilaçlar ve gıda takviyelerinde oluşan toksisitenin doz ve süreye bağlı olarak bazen aylar sonra ortaya çıkıyor olması yine tanı güçlüğüne neden olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde ilaç kontrol ve denetim sitemlerinin iyi işlevselliğinin yanı sıra, gıda takviyelerinin doğal maddeler içeriyor görüşü ile yeterince denetime tabi olmaması ve bu maddelerin marketlerde kontrolsüzce satılıyor olması kısır döngüyü arttırmaktadır (23).

Karaciğer toksisitesine yol açan bitkisel ürünlerden bazıları (24);

1. Anabolik steroidler
2. pyrrolizidin alkaloidi içeren bitki çayları,
3. Ginseng, Ginkgo, Aloa vera, Sarıkantaron
4. Green tea (Yeşil Çay), Çin bitki çayları, glukozamin
5. Germander
6. Kava
7. Usnic asit içeren zayıflama çayları (LipoKinetix)
8. Senna

Avrupa'da kava içeren bitkisel ürünlerin kullanımı ile ilgili olarak karaciğer nakli yapılan olgular bildirilmiştir (25). Zayıflama çaylarında ve antitümör etkisi nedeniyle ülkemizde de sık kullanılan yeşil çayda bulunan usnic asit de bunun örneklerindedir (11,22, 23).

Hastalıkların tedavisinde, tedaviye ek olarak %14-31 oranında bitkisel ürün kullanılmaktadır. Hastaların %40-60'ı hekime başvurduklarında kullandıkları bitkisel ürün konusunda bilgi vermemektedir (14,26). Bu nedenle de hem ülkemizde hem de yurtdışında bitkisel ürünlerle zehirlenme istatistikleri yeterli tutulamamakta, veri eksikliği olmaktadır.

ABD Zehir Danışma Merkezleri 2008 yılı raporuna göre bitkisel ürünler ve diyet desteklerine bağlı oranı %0.06'dır (27). Ülkemizde Cumhuriyet üniversitesinde yapılmış kesitsel bir araştırmada; bitkisel ürün kullanımı %35.9 olup kadınlarda ve eğitim düzeyi yüksek olanlarda siktir (28).

Bitkisel ürünlerin doğal oldukları için yararlı oldukları düşüncesi yanlış olup; yaş, cinsiyet, genetik farklılıklar, beslenme durumu, eşlik eden hastalıklar, beraberinde alınan ilaçlar etkileri değiştirebilir ve toksik olmalarına neden olabilmektedir.

### Kimyasallar

Metaller (Kurşun, kadmiyum, civa, bakır), poliklor bifeniller, pestisit kalıntıları, radyonüklidler, ambalaj malzemelerinden gıdaya taşınan kirleticiler, deterjanlar/dezenfektan kalıntıları, hatalı kullanılan katkı maddeleri, pişirme işlemi sırasında oluşan kirleticiler (Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, heterosiklik aminler, akrilamid, N-Nitrozo bileşikler) kimyasal toksisite oluştururlar (2).

Hayvan deneylerinde, yiyecekler kızartılırken yaşanan termal bozulmanın da karaciğer enzim artışına neden olduğu gösterilmiştir (29).

### Gıda Katkı Maddeleri

Gıda katkı maddeleri, "tek başına gıda olarak kullanılmayan ve gıdanın tipik bir bileşeni olmayan, besleyici değeri olsun veya olmasın, imalat, işleme, hazırlama, uygulama, paketlenme, ambalajlama, taşıma, saklama ve depo aşamalarında, gıdalara teknolojik amaçla katılan veya bu gıdaların içinde ya da yan ürünlerinde doğrudan ve dolaylı olarak bir bileşeni haline gelen veya bunların karakteristiklerini değiştiren maddeler" olarak tanımlanmaktadır. Vitaminler, mineral maddeler, doğal aroma maddeleri, yapay olarak üretilen konserve ediciler, tatlandırıcılar, emülgatörler, antioksidanlar gibi (30).

### Mikotoksinler

Aspergillus, Penicillium, Fusarium, Alternaria başta olmak üzere bazı mantarların belirli nem ve ısı koşullarında oluşturdukları fungal metabolitlerdir. En sık karşılaşılan mikotoksinler aflatoksinler, okratoksin, trikotesen, zearalenon, patulin ve fumonisin olarak sıralanabilir.

### Aflatoksinler (AF)

*Aspergillus flavus* ve *A. parasiticus* küflerinin sekonder metabolitleridir. Yaygın olarak çeşitli tahıl ürünleri başta olmak üzere süt ve süt ürünleri ile meyve sularında saptanmıştır. AF'lerin toksik etkileri hepatotoksisite, hepatokarsinojenite, nefrotoksisite, teratojenite, immün sistemin bozulması ile hastalıklara karşı yatkınlık, büyümenin yavaşlaması besin maddelerinden yararlanmanın azalması olarak sayılabilir (1,5).

## Deniz Ürünleri

Deniz ürünlerine bağlı meydana gelen zehirlenmeler toksin içeren kabuklu su ürünleri ya da balıkların tüketimi sonucu gelişir. Zehirlenme bizzat deniz ürününe ait toksinle olabileceği gibi dış ortamdan bulaş ve ağır metallerin birikimi sonucu da olabilir. Ayrıca virüsler (Hepatit A, Norwalk virüs, Poliovirüs), bakteriler (*Listeria monocytogenes*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio mimicus*, *Vibrio hollisae*), parazitlerden de (*Anisakis simplex*, *Pseudoterranova decipiens*, *Eustrongylides excisus*, *Diphyllobothrium latum*) kaynaklanmaktadır (31). Diyareik türde zehirlenme yapan kabuklu deniz ürünlerinden *Dinophysis* ve *Prorocentrum* türlerinin içerdiği **ektenotoksin ve yesotoksin** akut karaciğer hasarına yol açmaktadır.

## Algler

En bilinen ve sık rastlanan türü, mavi-yeşil su yosunu olarak bilinen ve tatlı sularda özellikle varlığını sürdüren, günlük yaşamda insana içme suyu ile bulaşan **siyanobacter'** lerdir. Salgıladıkları toksinlerden özellikle mikrosistin ile kısa süreli zehirlenmelerde akut karaciğer yetmezliğine yol açtığı, uzun dönemli kronik maruziyette ise karaciğer tümörüne yol açtığı bilinmektedir (32).

Ayrıca patatesten bulunan solanin ve kakolin maddesi, Deli balda bulunan grayanotoksin maddesi de zehirlenmeye yol açtığı bilinen gıda toksinleridir.

## Vitaminler

Günümüzde gittikçe kullanımı yaygınlaşan multivitamin preparatları ile de karaciğer hasarı oluşabilmektedir. Özellikle yüksek doz alınan A vitamini karaciğer enzim yüksekliğine ve kronik kullanımda karaciğer fibrozisine neden olmaktadır (12).

## TANI ve KARACİĞER HASARININ BELİRLENMESİ

Gıdalara bağlı zehirlenmelerde genellikle etken virüsler olmasına rağmen çoğunlukla hastalığın kısa süreli olması, kendini sınırlayan doğası ve tespit zorluğu nedeniyle bakteriler kanıtlanmış en sık etken olarak karşımıza çıkmaktadır. Olgulardan alınan anamnez büyük önem taşımaktadır. Seyahat öyküleri, son üç ayı kapsayan ilaç kullanımı, yakın zamanda tüketilen gıda maddeleri ve kimyasal madde maruziyetleri sorgulanmalıdır.

Olgulardan alınan gaita, tükürük, beyin omurilik sıvısı, kan örnekleri, salgı ve doku kültürlerinde çalışılan testlerle olası hastalık etkeni belirlenmekte ve diğer etkenlerin dışlanması genellikle tanı konulabilmektedir. Uzamış toksik maruziyet ve olguların genellikle bitkisel takviye alımlarını saklama ve paylaşmama istekleri nedeniyle tanı bazen güçleşmektedir. Ayrıca şüphelenilen gıda ve gıda dışı maddenin analizi de yol gösterici olmaktadır. Diğer olası karaciğer hastalığına yol açan etmenlerin dışlanması da tanıyı doğrulamada yardımcıdır.

Karaciğer hasarının derecesinin belirlenebilmesi için güvenilir belirteçlerin eksikliği klinik pratikte önemli bir sorun olmaya devam etmektedir (33,34). Birçok diğer benzer klinik ve patolojik bulguların ortaya çıkmasına yol açar. Bu nedenle teşhis zor olabilir. Birden fazla ilacın aynı anda kullanılması karmaşıklığa neden olabilir.

Serum alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gamaglutamil transpeptidaz (GGT), bilirubin düzeyleri karaciğer hastalığı ve hepatotoksinite için bakılan geleneksel biyokimyasal belirteçlerdir. Biyobelirteçler genellikle etkenin teşhisi ve toksisitesini tahmin etmek için kullanılırlar. Toksik hasardan şüphelenildiğinde genellikle ALT ve ALP değerleri ve bu değerlerin birbirine oranı kullanılmaktadır. Alkalen fosfataz yükselmesi kolestatik belirtisi olarak kabul edilir (12,13).

Hepatosellüler hasarda **ALT/ALP oranı > 5**

Kolestatik hasarda **ALT/ALP oranı ≤ 2**

Miks tip hasarda **ALT/ALP oranı 2-5 arasındadır.**

Son yıllarda, özellikle ilaca bağlı toksik hepatit tanısında, alkalen fosfataz, ALT değeri ve bilirubin değerlerinin baz alındığı **CIOMS** (Councils for International Organizations of Medical Sciences) / **RUCAM** (Roussel Uclaf Causality Assessment Method) ölçeği, **MV** (Maria/Victorino), **Naranjo** Ölçeği, **DILIN** (Drug-Induced Liver Injury Network) yöntemi gibi birçok ölçüm metodu kullanılmaktadır (13,24,33). Olağanüstü araştırmalar ve çabalara rağmen hepatotoksinite için altın standart bir test henüz bulunamamıştır (34). Son yıllarda tanımlanan bu ölçekler kompleks yapıda olup, günlük hayatta kullanılmaları zordur ve pratik gözükmemektedir (13).

## TEDAVİ, KORUNMA VE ÖNLEMLER

Besin zehirlenmeleri ve toksik madde alımı sonrasında gelişen toksik hepatit için genel yaklaşım; toksinin uzaklaş-

tırılması ve emilimin azaltılmasıdır. Kusturma, mide lavajı, aktif kömür uygulanması, katartik uygulama, zorlu diürez yapılmaktadır. Eğer var ise antidot kullanımı, hemodinamik kontrol için solunum ve dolaşım destek tedavisi, bazı özel durumlarda antibiyotik ve antioksidan kullanılmaktadır (2).

### Akut Karaciğer Yetmezliğine Yaklaşım

Sarılık, ensefalopati, koagülopati ve çoklu organ yetmezliği ile karakterize bir klinik tablodur. Gelişmiş ülkelerde en sık nedeni ilaçlardır. Bitkisel ilaçlar ve gıda takviyeleri de son zamanlarda artan sıklık oluşturmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde ise hala hepatotropik virüsler en sık nedeni oluşturmaktadır.

Batı ülkelerinde akut karaciğer yetmezliğinin en sık nedeni ilaca bağlı (parasetamol) toksikasyonlar iken, ülkemizde en sık nedeni virüslerdir. Pediatrik yaş grubunda akut karaciğer yetmezliğine yol açan en sık viral neden Hepatit A, erişkin yaş grubunda ise Hepatit B virüsüdür. Yine ikinci sırayı intoksikasyonlar oluşturmaktadır. Özellikle çocuk yaş grubunda en sık zehirlenme nedeni mantar tüketimidir. Zehirlenmenin bir çeşidi olarak fosfor zehirlenmesine yol açan ve çocuklar arasında yaygın kullanılan "çatapat zehirlenmesi" ülkemize özel bir neden olarak karşımıza çıkmaktadır (15). Türkiye'de akut karaciğer yetmezliğinin nedenleri Tablo 3'de yer almaktadır.

Tüm tedavi seçeneklerinin göz önüne alınmasına rağmen hastada hala tam bir klinik iyileşme sağlanamazsa karaciğer nakli planlanması gerekir. Ancak erken dönemde karaciğer nakline karar vermek oldukça zordur. Hastaların 3–10. gündeki protrombin zamanı ile serum kreatinin düzeylerinin prognoz ve ölüm açısından prediktif olduğu, protrombin zamanı ve serum kreatinin düzeyinin diğer tüm parametrelere (ALT ve bilirubin düzeyleri dahil) oranla daha hassas ve özgül

olduğu ve karaciğer nakli kararını vermede etkili olabileceği raporlanmaktadır (8,35).

Yapay ve biyoyapay karaciğer (BAL) destek sistemleri, kan da biriken toksinlerin atılmasını, filtrasyon ve adsorpsiyonu sağlayan cihazlardır. Bilirubin, safra asitleri, orta zincirli yağ asitleri, aromatik aminoasitler ve bunların metabolitlerini temizler. Ancak yapay filtrasyon sistemleri ensefalopatinin iyileşmesinde etkin olmasına karşılık sağ kalımda etkileri yoktur (36). Hepatosit nakli ve yapay filtrasyon sistemleri ancak nakile kadar geçecek sürede zaman kazanmak için kullanılan yöntemlerdir. Tüm ilerlemelere rağmen akut karaciğer yetmezliği halen mortalitesi yüksek bir durumdur. Akut karaciğer yetmezliğinin erken tanınması ve hızlı bir şekilde yoğun bakım sürecinin sağlanması önemlidir.

### Korunma ve Önlemler

Medikal tedavi aşamasına gelmeden korunma ve önlem alınması daha önemlidir. Zehirlenme riski taşıyan gıda alımından kaçınılması, kullanılan su kaynaklarının dezenfekte edilmesi, pişirme ve saklama koşullarına dikkat edilmesi, uygun koşullarda dondurma, taşıma, el yıkama ve besin hazırlama sırasında hijyen kurallarına uyulması, et ürünlerini kesimden sonra kontrol altına alma, süt ürünlerinde pastörizasyon gibi koşullarının sağlanması zehirlenme oranlarını azaltmada etkili yöntemlerdir (2).

Sonuç olarak küresel ısınma, ekolojik dengenin bozulması, plansız kentleşme, göçler ve nüfus artışı, hayvancılık ve tarımda kullanılan kimyasallar, tehlikeli sanayi atıklarının etkilediği ekim yapılan araziler, teknolojinin hızlı ilerlemesi ile birlikte gıda sektöründe yaşanan hızlı üretim ve kullanılan koruyucu katkı maddelerinin artışı, artan bitkisel ürün kullanımı ve kontrolsüz ilaç ve gıda takviyelerinin satışı insandan hayvana birçok canlıyı etkilemektedir.

**Tablo 3.** Türkiye'deki akut karaciğer yetmezliği nedenleri (15)

Etyoloji	Pediatrik Yaş Grubu (%)	Yetişkin (%)	Toplam (%)
Virüsler	34	40	36
İntoksikasyon	14	11	13
İlaça bağlı toksisite	5	20	9
Metabolik nedenler	19	2	14
Otoimmünite	3	3	3
Kriptojenik	22	8	18
Diğer nedenler	2	16	7



*Unutulmamalıdır ki; Zehirlenme önemli bir halk sağlığı sorunudur. Gerekli yasal önlemlerin alınmasıyla gıda güvenliğinin sağlanması, gıda kontrol laboratuvarlarının yaygınlaştırılması, veri toplanması ve yalnızca ülkemizde değil tüm dünyada bit-*

*kisel ürün satış denetiminin artırılması gerekmektedir. Tüm bunların sağlanabilmesi için de, en önemli faktör olan bireysel eğitim ve bilgilendirme ile farkındalık artırıldığında daha sağlıklı bir nesil yetişebilecektir.*

## KAYNAKLAR

1. Ayhan K. Gıda mikrobiyolojisi ve uygulamaları (2.baskı); Ankara Üniversitesi Ziraat Fakültesi Gıda Mühendisliği Bölümü Yayını. Ankara: Sim matbaası, 2000.
2. Besli GE, Ergüven M. Çocuklarda Besin ve Mantar Zehirlenmeleri. Çocuk Enf Derg 2009;3:126-31.
3. Urazel B, Çelikel A, Karbeyaz A ve ark. Gıda zehirlenmesine bağlı rapor düzenlenen adli olguların değerlendirilmesi. Dicle Tıp Derg 2014;41:113-7.
4. Özcan N, İkinçioğulları D. Ulusal Zehir Danışma Merkezi 2008 yılı Çalışma Raporu Özeti. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 2009;66(Ek 3):29-58.
5. Özkaya FD, Cömert M. Gıda zehirlenmelerinde etken faktörler. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 2008;65:149-58.
6. Kaferstein F, Abdussalam M. Food safety in the 21st century. Bulletin of the World Health Organization 1999;77:347-51.
7. Bölükbaş F. İlaç ve toksik nedenlere bağlı karaciğer hastalıklarına yaklaşım. In: Değertekin H, Yalçın K(Ed). Karaciğer Hastalıklarına Klinik Yaklaşım, İstanbul: Pars Yayıncılık. 2009;197-214.
8. Yardan T, Eden AO, Baydın A ve ark. Mantar zehirlenmeleri. O.M.Ü. Tıp Dergisi 2008;25:75-83.
9. Köksal T, Demirçeken FG, Köksal AO ve ark. Çocuklarda mantar zehirlenmesi: 26 olgunun değerlendirilmesi. Yeni Tıp Dergisi 2012;29:155-8.
10. Arıcı S. Toksik Hepatit. Pamukkale Tıp Dergisi 2008;1:113-9.
11. Karsen H, Çalışır C, Duygu F ve ark. Zayıflama çayı kullanımına bağlı gelişen akut hepatit: Bir Olgu Sunumu. Van Tıp Dergisi 2011;18:110-2.
12. Bonkovsky HL, Jones DP, LaBrecque DR, Shedlofsky S. Drug-Induced Liver Injury. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP, Editors. Zakim and Boyer's Hepatology, A Textbook Of Liver Disease. Volume I, 5th, Saunders. Elsevier 2006;503-50.
13. Lanagran ML, Robles M, Lucena MI, et al. Hepatotoxicity in 2011-advancing resolutely. Rev Esp Enferm Dig 2011;103:472-9.
14. Maddukuri VC, Bonkovsky HL. Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. Clinical Liver Disease 2014;4:1-3.
15. Kayaalp C, Ersan V, Yılmaz S. Acute liver failure in Turkey: A systematic review. Turk J Gastroenterol 2014;25:35-40.
16. Yeşil O, Akoğlu H, Onur Ö, ve ark. Acil servise başvuran zehirlenme olgularının geriye dönük analizi. Marmara Medical Journal 2008;21:026-032.
17. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. Mayo Clin Proc 2014;89:95-106.
18. Rangnekar AS, Fontana RJ. An uptade on drug induced liver injury. Minerva Gastroenterol Dietol 2011;57:213-29.
19. Björnsson ES, Bergmann OM, Björnsson HK, et al. Incidence, presentation and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. Gastroenterology 2013;144:1419-25.
20. Raschi E, Poluzzi E, Koci A, et al. Liver injury with novel oral anticoagulants: assessing post-marketing reports in the US Food and Drug Administration adverse event reporting system. Br J Clin Pharmacol Epub 2015 May 20.
21. Faydaoğlu E, MS Sürücüoğlu. Geçmişten günümüze tıbbi ve aromatik bitkilerin kullanılması ve ekonomik önemi. Kastamonu Üniv. Orman Fakültesi Dergisi 2011;11:52-67.
22. Krishna YR, Mittal V, Grewal P, et al. Acute liver failure caused by "fat burners" and dietary supplements: A case report and literature review. Can J Gastroenterol 2011;25:157-60.
23. Patel SS, Beer S, Kearney DL, et al. Green tea extract: A potential cause of acute liver failure. World J Gastroenterol 2013;19:5174-7.
24. Teschke R, Frenzel H, Johannes S, et al. Herbal hepatotoxicity: Challenges and pitfalls of causality assessment methods. World J Gastroenterol 2013;19:2864-82.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatic toxicity possibly associated with kava-containing products-United States, Germany and Switzerland, 1999-2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002;51:1065-7.
26. Colalta C. Herbal interactions on absorption of drugs. Mechanisms of action and clinical risk assessment. Pharmacol Res 2010;62:207-27.
27. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR Jr, et al. 2008 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 26th Annual Report. Clin Toxicol (Phila). 2009;47:911-1084.
28. Nur N. Knowledge and behaviours related to herbal remedies: a cross-sectional epidemiological study in adults in Middle Anatolia, Turkey. Health Soc Care Community 2010;18:389-95.
29. Totani N, Ojiri Y. Thermal deterioration of oil and frying foodstuffs. J Oleo Sci 2007;56:543-51.
30. Çalışır ZE, Çalışkan D. Gıda katkı maddeleri ve insan sağlığı üzerindeki etkileri. Ankara Ecz Fak Derg 2003;32:193-206.
31. Terzi G. Deniz ürünlerine bağlı zehirlenmeler ve etkileri. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 2008;65:51-60.
32. Yalçın S. Mikrosistin biosentez yollarının düzenlenmesi ve genetik mekanizmalar. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi 2012;69:169-78.
33. Andrade RJ, Robles M, Alejandra FC, et al. Assessment of drug-induced hepatotoxicity in clinical practice: A challenge for gastroenterologists. World J Gastroenterol 2007;13:329-40.
34. Hong H, Tong W. Emerging efforts for discovering new biomarkers of liver disease and hepatotoxicity. Biomark Med 2014;8:143-6.
35. Escudie L, Francoz C, Vinel JP, et al. Amanita phalloides poisoning: re-assessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. J Hepatol 2007;46:466-73.
36. Panackel C, Thomas R, Sebastian B, et al. Recent advances in management of acute liver failure. Indian J Crit Care Med 2015;19:27-33.