

DOĞAL KAYNAKLI ZEHİRLER

Bitkisel kaynaklı zehirler

Hayvansal kaynaklı zehirler

Zehirli mantarlar

Venom şeklinde aktif olarak salgılananlar

Mikotoksinler

Pasif olarak yayılanlar

Mantarların toksik etkilerine göre sınıflandırılması

1. Hücre hasarına neden olanlar (Protoplazmik etkililer)
2. Nörolojik bozukluklara neden olanlar
3. Gastrointestinal sistemi etkileyenler
4. Böbrek fonksiyonunu etkileyenler

Zehirlenme semptomlarının görülme zamanına göre sınıflandırılması

1. Etkisi çabuk başlayanlar: İlk 6 saat içerisinde (0.5-2 saat) semptomlar görülür.
2. Etkisi geç başlayanlar: 6-36 saat içerisinde semptomlar görülür.

0,5-2 saat İçinde Belirti ve Bulguları Ortaya ıkanlar

Pantherina sendromu yapanlar:

Antikolinergik bulgular da eşlik eder: Midriazis, ağız kuruluğu, taşikardi, nöbet, kuru cilt

Amanita muscaria, Amanita pantherina

Belirti ve bulgular: Yetişkinlerde sersemlik, uykuya eğilim, deliryum, disfori, sanrılar, çocuklarda hiperaktivite, miyoklonus,

Tedavisi: Semptomatiktir

Muskarin sendromu yapanlar:

Clitocybe dealbata vephylophila, Inocybe fastigiata, geophylla ve patouillardii, Mycena pura ve rosea

Belirti ve bulgular: Kolinergik belirtiler, hipotansiyon, bulanık görme, miyozis, bronkospazm

Tedavisi: Atropin

Koprin sendromu (Disülfiram benzeri etki)

Coprinus Atramentarius

Alkol ile beraber alındıktan 30 dk-5 gün sonra semptom çıkar.

Belirti ve bulgular: Yüz ve boyunda kızarma, taşikardi, hipotansiyon, metal tadı, bulantı, kusma ve terleme

Tedavisi: Semptomatiktir.

Mantar yendikten sonra en az 5 gün mantar yenmemelidir.

6-24 saat (ortalama 10-13 saat) İçinde Belirti ve Bulguları Ortaya ıkanlar:

Phalloides sendromu

Amanita phalloides (Evcik kıran, köy gren), A.verna, A. virosa, Galerina marginata, G.unicolor, Lepiota. brunneoincarnata, L.helveola

Belirti ve bulgular:

- 1. evre (6-24 saat):** Bulantı, kusma, ishal, ateş, taşikardi, sıvı elektrolit ve asit baz dengesizliği
- 2. evre (25-72 saat):** Belirti ve bulgularda geçici iyileşme, karaciğer ve böbrek işlev testlerinde bozulma
- 3. evre (3-5 gün):** Karın ağrısı, sarılık, ağır karaciğer ve böbrek yetmezliği, çoklu organ yetmezliği, koma ve lm

Tedavisi:

Destek tedavi, Aktif kömür, Penisilin G(Karaciđerden denamatoxin uptake'ini engeller. Penisilin G 300.000-1.000.000 U/kg/gün), Silibinin (20-50 mg/kg/gün), Hemoperfzyon, hemofiltrasyon, plazmaferez,
Böbrek yetmezliği varsa hemodiyaliz
Karaciğer yetmezliği varsa karaciğer transplantasyonu

Gyromitra sendromu:

Gyromitra esculenta (Kuzu göbeği ebesi), *G.gigas*, *G.ambigua*, *Helvella crispa*, *Paxina leucomelas*, *Sarcosphaera crassa*

Belirti ve bulgular: Şişkinlik, bulantı, kusma, sulu ya da kanlı ishal, karın ağrısı, kas krampları, konvülsiyon, hepatit, böbrek yetmezliği, methemoglobinemi, koma ve ölüm (5-7 gün)

Toksini ısıya duyarlıdır. İyi pişirmekle zehir etkisini azaltır.

Tedavisi: Destek tedavi Piridoksin, Metilen mavisi

Orellanus sendromu:

Cortinarius orellanoides

Belirtiler 24 saat-14 gün içinde ortaya çıkabilir.

Belirti ve bulgular: Gastrit ve böbrek yetmezliği

Tedavisi: Destek tedavi, Zorlu diürez yapılmaz. Hemodiyaliz, Böbrek transplantasyonu

Önemli bazı mantarlar ve etki mekanizmaları:

- **Musimol** GABA reseptör agonistidir.
- **Koprin**, aldehid dehidrogenaz enzimini inhibe ederek “disulfiram benzeri” etki yapar.
- **Muskarin**, muskarinik kolinerjik reseptörleri uyararak asetilkolin benzeri etkiler oluşturur.
- **İbotenik asit** MSS’ni etkiler, glutamat reseptör agonistidir.
- Siklopeptidler (**amatoksin, fallotoksin, virotoksin**) hücrelerde RNA polimeraz II enzimini bloke ederek karaciğer ve böbrek hasarına yol açar.
- **Psilosibin ve psilosin**, LSD benzeri etkileri ile sanrılara neden olur.
- **Orellin ve orellanin**, nefrotoksiktir ve böbrek tubuluslarında hasara yol açar.

Mantar zehirlenmesinin tedavisi

Mantar zehirlenmelerinde spesifik bir antidot yoktur.

Penisilin G: Amatoksin içeren mantar zehirlenmesinde yüksek doz penisilin G verilebilir

Silibinin: (Legalon® SIL, Silybin dihidrojensüksinat): Amatoksin içeren mantar zehirlenmesinde uygulanır.

Piridoksin: Monometilhidrazin içeren mantar zehirlenmesinde konvülsiyonların tedavisinde verilir.

Atropin: Muskarin içeren mantar zehirlenmesinde kolinerjik belirtilerin tedavisinde verilir. İbotenik asit ve musimol içeren mantar zehirlenmelerinde kullanılması sakıncalıdır.

Metilen mavisi: Methemoglobinemiye yol açan Gyromitra sendromuna neden olan mantar zehirlenmesinde yavaş infüzyonla verilir, 30-60 dakika içinde yinelenabilir.

Detoksifikasyon:

Hasta kusturulmaz. Mide 1 saat içinde yıkanır, **aktif kömür** verilir. Amatoksin içeren mantar zehirlenmelerinde, amatoksinin enterohepatik siklusa girmesi nedeniyle aktif kömür yinelenen dozda verilebilir.

Diyaliz:

Amatoksin içeren mantar zehirlenmesinde ilk 48 saat içinde yapılabilirse, hemofiltrasyon, hemodiyaliz ve plazmaferezin yararlı olduğu bildirilmektedir. Amatoksine bağlı ciddi karaciğer yetmezliğinde karaciğer transplantasyonu gerekir.

MİKOTOKSİNLER

Çeşitli patojenik mantar türleri tarafından sentezlenen, alındıkları zaman insan ve hayvanlarda latent, akut veya kronik karakterde etkilere neden olan toksik metabolitlerdir.

Mikotoksin terimi Yunanca'da mantar anlamına gelen '*mykes*' ve Latince'de zehir veya toksik anlamına gelen '*toxicum*' kelimesinden türetilmiştir.

Mikotoksinlerin hayvanlar ve insan sağlığı üzerindeki toksik etkileri mikotoksikozis olarak tanımlanır.

Küflerin görünüşü, kokusu ve tatlarına bakılarak mikotoksin ürettiklerini söylemek olanaksızdır.

Bazı besinler görünür küf taşımaksızın da mikotoksinleri içerebilirler

Küf mantarlarından *Aspergillus*, *Penicillium*, *Claviceps* ve *Fusarium* türleri mikotoksin üretirler.

Mikotoksinler bulaşıcı değildir

Mikotoksikozis üzerine ilaç ve antibiyotik tedavisinin çok az etkisi vardır veya hiç etkisi yoktur

Mikotoksikozislerin yaygın görülmeleri genelde mevsime bağlıdır. Uygun olmayan çevre koşullarında (rutubet, ısı, pH) sentezlenirler.

Salgın şeklinde görülmeleri kontamine olmuş bir besin veya yemle ilişkilidir

Toksisitenin derece ve şiddetini sık olarak konakçının yaş, cinsiyet ve beslenme durumu etkilemektedir

Duyarlı besin veya yemin incelenmesi ile küflerin bulunma durumu ve aktiviteleri açığa çıkarılabilir.

Mantarlar tarafından oluşturulan 300'den fazla mikotoksin varlığı bilinmektedir.

Aflatoksinler

Bugün üzerinde en fazla üzerinde durulan mikotoksinlerdendir.

Aspergillus flavus (A. Flavus, Afla-toksin) kültürlerinin ve *Aspergillus parasiticus* kültürlerinin önemli bir bölümünün aflotoksin oluşturduğu bilinmektedir.

İlk olarak 1960'ların başlarında İngiltere'de hindilerin yemlerinde kullanılan yerfıstığında aflatoksin olduğu farkedilmiştir. Yaklaşık 100.000 hindi ölmüştür.

İlk olarak *Aspergillus flavus*'tan izole edilen bu toksin dört gruba ayrılır.

B1, B2 **Blue (mavi fluoresan)**

G1, G2 **Green (yeşil fluoresan)**

Bitkisel ürünlerde farklı oranlarda bulunmakla birlikte **B1** en fazla bulunan ve en toksik etkiye sahiptir.

Doğal olarak yer fıstığı, fındık, kırmızı pul biber, mısır, pamuk ve hububatta aflatoksin bulunmuştur.

Aflatoksinlerin gıda maddelerinden tam olarak elimine edilmesi mümkün değildir. Bu nedenle FDA belirli bir düzeye kadar gıdalarda (20ppb, sütte <0.5 ppb) aflatoksin bulunmasını normal kabul etmişlerdir.

- Çok toksiklerdir, $LD_{50} = 0.5-10$ mg/kg (farelerde)
- Kümülatiftir, karaciğer, kalp ve adedelelerde birikirler
- Hepatotoksisitesi ve **karsinojenik etkisi (karaciğerde)** önemlidir, aflatoksin B1 Grup 1 karsinojendir.

Hepatokarsinojenik etkiden aflotoksin B1 (AFB1)'in mikrozomal oksidatif sistem aracılığıyla metabolize olması sonucu oluşan metaboliti

AFB1 8,9-epoksid in sorumlu olduğu varsayılmaktadır.

DNA ve RNA'ya çok sıkı kovalan bağ ile bağlanan bu bileşiğin alkilleyici özelliği ile mutajenik ve karsinojenik etkinin başlatıcısı olduğu düşünülmektedir

Ergotizm

Ergotizm veya Kutsal Ateş (Saint Anthoy's fire) küflerle ilgili olarak ortaçağdan beri bilinen hastalıktır.

Ergot, *Claviceps* cinsi içindeki küf türlerinin ürettiği ergot alkaloidlerinin neden olduğu hastalıktır.

Claviceps türlerinden elde edilen bu alkaloidler 3 gruba ayrılabilirler.

- 1- Lysergic asit türevleri (Örnek: Ergotamine ve ergocristine)
- 2- Isolysergic asit türevleri (Örneğin: Ergotaminine)
- 3- Dimethylergoline türevleri (Örnek. Clavine ve agroclavine)

Ergotun kaynađı ortamda bulunan alkaloidlerin türünü ve ergotizmin klinik tablosunu etkilemektedir. *Claviceps purpurea* (çavdar mahmuzu) ergotamine-ergocristine alkaloidleri üretmektedir.

Bu alkaloidler vasokonstriktif etkileri nedeniyle ergotizmin gangrenli ve en ağır şekline neden olmaktadır.

Ergotizm hastalığının ilk belirtileri sıcaklık hissi, bacaklarda ödem ve şiddetli ağrılar şeklindedir. **Halusinasyonlar** görülür. Bunu deride ağrısız yaralar, tendonlarda **gangren** ve yanma duyusu izlemektedir.

Bu hastalıktan etkilenen insanlarda ölüm oranının %34 gibi yüksek bir oranda olduğu rapor edilmiştir.

OKRATOKSİNLER

Aspergillus ve **Penicillium** cinsi küflerin ikincil metabolitleri olup tahıllar, kahve ve hayvansal kaynaklı pek çok besinde bulunmuştur.

En sık bulunan ve en toksik olanı okratoksin A (OTA)'dır.

Akratoksin A'nın nefrotoksik, immünodepresan, karsinojenik ve teratojenik olduğu deney hayvanlarında gösterilmiştir.

Okratoksin A nefropati ve Balkan Endemik Nefropatisi (BEN) e neden olur.

İncir ve üzüm (şarap) çok fazla miktarda oluşur.

Okratoksin A insanlar için muhtemel karsinojenik (Grup 2B) olarak sınıflanmıştır .

Fumonisinler

Fusarium türleri tarafından üretilen mikotoksinlerdir.

Fumonisinlerden toksik öneme sahip olanlar fumonisin B1 ve B2'dir

Fumonisin B1, Güney Afrika'da Transkei, Çin ve Kuzey İtalya bölgelerindeki mısır örneklerinde daha sık ve yüksek miktarlarda bulunmuştur. Bu bölgelerdeki özefagus kanserinin görülme sıklığı diğer bölgelere göre daha yüksektir. Belirtilen bu bölgelerde mısır temel besindir.

IARC tarafından insanlarda muhtemel karsinojenik (Grup 2B) olarak sınıflanmıştır.

Zearalenon (ZEN)

Zearalenon dünyanın her iklim bölgesinde bulunabilen küf cinsi olan **Fusarium**ların bir metabolitidir.

Bu metabolit doğrudan bir toksin olmaktan çok hormon benzeri bir yapıya sahiptir.

Östrojen reseptör agonistidir ve östrojenik hastalıklara neden olmaktadır.

Zearalenon ve türevleri ile kontamine olmuş yemlerle beslenen hayvanlarda üreme sistemlerinde hipertrofi ve atrofiler oluşmuştur .

HAYVANSAL KAYNAKLI ZEHİRLER

- Yılan venomları
- Akrep venomları
- Böcek venomları
- Arı venomu
- Zehirli balıklar

Yılan venomları:

Elipadae (kobra), Hydrophidae (deniz yılanı), Viparidae (engerek yılanı), Crotolidae (çingiraklı yılan)

Protein ve polipeptid yapısında. Proteinazca zengin olanlar doku tahribine yol açar. Fosfolipaz içerenler hemolize neden olur.

Toksik etkileri: Nörotoksik, kardiyotoksik, nefrotoksik, hemotoksik.

Çok toksiktirler. $LD_{50} = < 1 \text{ mg/kg}$

Yılan sokması ile görülen etkiler: Isırılan yerde kan toplanması, morarma, şişme, gangren, bulantı, kusma, ateş, baş dönmesi.

Ölüm genellikle solunum depresyonu sonucu çok kısa sürede (1 saatten az) olur

Tedavisi: Isırılan yılan cinsine göre serumu kullanılır. Eğer cinsi bilinmiyorsa polivalan yılan serumu kullanılır.

Akrep venomları:

Scorpionidae, Vejovidae, Buthidae, Chactidae familyalarına ait 11 tür zehirli akrep ülkemizde bulunur.

Akrep venomlarının proteolitik aktiviteleri vardır ve peptid yapısında nörotoksin içerir.

Sokma yerinde şişme, ağrı, sıcaklık hissi görülür. Daha sonra parasemptomimetik etki ile kas seyirmesi, aşırı duyarlık görülür.

Tedavide polivalan akrep serumu kullanılır.

Böcek venomları:

Daha çok alerjik reaksiyonlar görülür.

Arı venomunda fosfolipaz, hiyaluronidaz enzimleri ve mellitin ve apamin izole edilmiştir.

Mellitin hemolitik etkili, apamin ise nörotoksik etkilidir

Arı sokmalarında lokal ağrı, şişlik ve enflamasyon görülür.

Duyarlı kişilerde alerjik ürtiker, astım nöbeti, anaflaktik şok görülür.

Anaflaktik şok nedeniyle ölüm görülebilir.

Zehirlenmenin tedavisinde, sokma yeri seyr. bazik çözelti ile pansuman edilir.

Ayrıca semptomatik tedavi uygulanır. Polivalan böcek antijeni kullanılır.

Anaflaktik tip reaksiyonlarda epinefrin veya kortizon uygulanır.

Zehirli balıklar:

Balık zehirlenmesine **iktiyotoksizm** adı verilir. İktiyo toksik balıklar 3 grupta incelenir:

1. İktiyosarkotoksik balıklar
2. İktiyo toksik balıklar
3. İktiyo hemotoksik balıklar

Ciguatoksin: Sphyraena, hani balığı

Kolinergik ve antikolinesteraz aktiviteli

Membran permeabilitesini artırarak depolarizasyona neden olur. Yüksek dozlarda kardiyak etkiler.

Toksisitesi: GIS etkileri (diyare, kusma, kramplar), nörolojik semptomlar (parestezi, tremor, ataksi).

Tetrodotoksin: Balon ve kirpi balığı, selender

Aminoperhidrokinazolin yapısındadır.

Etkisi lokal anesteziye benzer.

Depolarizasyon sırasında sodyum kanalını bloke eder.

Toksisitesi: Adele zayıflığı, felç, konvülziyon, ölüm.