(Mikrobiyol Bült, 23: 284-291, 1989)

ÜLKEMİZDE SON YILLARDA GÖRÜLMEYE BAŞLAYAN BOTULİSMUS OLGULARI VE EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

FOOD-BORNE BOTULISM AND ITS EPIDEMIOLOGICAL FEATURES SEEN IN THE LAST FEW YEARS IN OUR COUNTRY

Melahat ONUL*, Ayşe WILLKE**

Özet: Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi İbni Sina Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları kliniğinde botulismus besin zehirlenmesi tanısıyla yatırılarak tedavi edilen 11 hastanın özellikleri değerlendirilerek sunulmuştur. Hastalarımızdan üçü 1984 yılında, sekizi 1987 yılında ev yapımı konserve yemeyi takiben botulismus gelişen olgulardır. Botulismusa neden olan gıdalar, iyi pişirilmeden yenen taze fasulye ve biber konserveleridir. Bu olgularda başlıca klinik belirti ve bulgular jeneralize kas güçsüzlüğü, ağız kuruluğu, disfaji, diplopi, göz kapaklarında pitozis olup, botulismusa uyan diğer klinik belirti ve bulgular da bazı hastalarda saptanmıştır. Hasta serumlarıyla yapılan fare deneylerinde toksin saptanamamasına rağmen elektronöromyografik bulgular tanımızı doğrulanmıştır. İlk gruptaki üç hastaya botulinum antitoksik serumu verilmemiş, bunlardan ikisi exitus olmuştur. İkinci gruptaki hastaların yedisine serum uygulanmış, bu grupta ölen olmamıştır.

Summary: We evaluated and presented here, the features of the eleven cases of food-borne botulism who admitted to the Infectious Diseases Department of İbni Sina Hospital of Ankara University. Three of the cases admitted in 1984 and eight of them admitted in 1987. All of the cases were caused by home-prepared foods which had been eaten without cooking; the types of the food were green beans and pepper with sauce. In these cases the main symptoms and signs were generalized muscular weaknes, dry mouth, dysphagia, diplopia, ptosis of the eyelids; besides these the other clinical syptoms and signs were seen in some patients. Although toxin couldn't be detected in the patients' sera by mouse-toxin neutralization, the EMG

* Prof. Dr., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı.

** Yrd. Doç. Dr., Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı.

findings supported our diagnoses. To the three patients in the first group, botulinal anti-toxin was not given and two of them died. Anti-toxin was administered to the seven patients in the second group, none of them died.

GİRİŞ

Botulismus; konserve besinin, günlük yaşamda çok kullanılır olduğu ülkelerde sık görülür, patoloji ve klinik semptomlarıyla daha detaylı incelenir bir patolojidir. Konserve besin alışkanlığı olan, ileri endüstri ülkelerinin klinik deneyim ve laboratuvar araştırmaları bu bakımdan geniş ve ayrıntılıdır. Kliniğimizin kuruluş tarihinden bugüne dek yarım asıra yaklaşan süre içinde bu tür besin zehirlenmesine rastlanmamıştı. Lakin son beş yıl içinde, üç ayrı dönemde gruplar halinde botulismus vakaları yatırılarak tedavi edilmiştir.

Son yıllarda ülkemizde radyo ve televizyonun bu konuyla ilgili teşvik edici yayınlarının da etkisiyle evde konserve yapımcılığı bir hayli ilgi görmüştür. Evde yapılan konservelerin daha lezzetli ve özellikle ekonomik olması bir tarım ülkesi olan yurdumuzda çeşitli sebzelerin bu şekilde saklama eğilimini özendirici olmuştur. Ancak evde hazırlanan konservelerin üretim ve tüketimindeki bilgi eksikliği, gerekenin kurallarına uygun olarak yerine getirilmemesi istenmeyen sonuçları da beraberinde getirmiş, ülkemizin yabancı olduğu botulismus tipi besin zehirlenmeleri aralıklı grup epidemileri halinde görünür olmuştur.

Aktuel ve taze olan bu konunun Türkiye çapındaki durumunu öğrenebilmek için, Sağlık Bakanlığı'ndan bu tanı ile ihbar edilen vaka sayısını öğrenmek istedik, fakat henüz böyle bir ihbarın olmadığını öğrendiğimizde her zaman sağlıklı işlemeyen ihbar müessesesinin yanılgısı olarak kabul etmek zorunda kaldık. Burada, hekimliğin birkaç disiplinini birden ilgilendiren semptomları sergileyerek ayırıcı tanıda yardımcı olmak, epidemiyolojik özelliklerini belirtmek, olayın ülkemizde de görülür hale gelmesi ile dikkatlere sunmak üzere olgularımızı takdim etmek isteriz. Botulismus, klasik ve bilinen anlamda Clostridium botulinum'un oluşturduğu preforme toksinin neden olduğu nöroparalitik bir hastalıktır. Yalnız 1985 tarihli bir Amerikan kitabında hastalığın bilinen besin zehirlenmesi klinik şekli dışında;

a) 3-20 haftalık bebeklerde görülen "infant botulismus"u mide-barsak kanalında C.botulinum'un in-vivo oluşturduğu toksinle,

b) Travmatik yaralanmalarda alınan C.botulinum sporlarının ekzotoksini ile oluşan "yara botulismusu"ndan bahsedilmektedir (1). Ülkemizde kirli yaralanmaların belirgin örneği olan trafik kazaları ve iş kazalarını veya diğer

anaerop eğilimli yaralanmaları takiben tetanus olguları, gazlı gangrenler yeterince görüldüğü halde, bunlarla birlikte veya ayrıca botulismusa rastlanmaması bu patogenez alternatifleri hakkında düşündürücüdür.

Konuyu klasik tanımlanması ile preforme nörotoksinin oluşturduğu bir besin zehirlenmesi olarak aldığımızda patogenez kısaca şöyle özetlenebilir. C.botulinum anaerop ve sporlu bir bakteri olduğundan, sporları öldürecek nitelikte sterilizasyon yapılmadan hazırlanan konservelerin anerop ortamında vejetatif hale geçerek üremekte ve toksinini salgılamaktadır. Bu toksin bilinen en güçlü zehirdir ve ısıya duyarlıdır. Kaynama ile on dakikalık sürede inaktive olur. Toksin içeren konserve gıdaların iyi pişirilmeden veya çiğ olarak yenmesi botulismus besin zehirlenmesine neden olmaktadır (1, 2).

Kliniğimize 1984, 1987 ve 1989 yıllarında bu şekilde oluşan botulismuslu üç grup hasta başvurmuştur. Bu yazımızın bunlardan ilk iki gruptaki hastalara ait özellikler değerlendirilerek sunulmuştur. Hastalarımızda tanı; klinik ve epidemiyolojik veriler ışığında konmuş olup, gerek besin artıkları, gerekse dışkıda toksin saptanmasını içeren nötralizasyon, immunodifüzyon, indirek hemaglütinasyon gibi laboratuvar dayanaklarımız yoktur. Sadece tanıda klinik verileri destekleyen elektronöromyografi bulgularımız mevcuttur.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara Üniversitesi, İbni Sina Hastanesi, infeksiyon Hastalıkları kliniğine botulismus besin zehirlenmesi tanısıyla yatırılan iki grup hasta değerlendirmeye alındı. Bunlardan birincisi, üçü yakınmaları olan üçü de yakınmaları olmayan altı kişilik bir gruptu ve 1984 Aralık ayında kliniğimize başvurmuşlardı. İkincisi ise 1987 Mart ayında kliniğimize kabul edilen sekiz hastalık bir gruptu.

Bu iki gruptaki toplam 11 hastaya, botulismus besin zehirlenmesi tanısı evde yapılmış konserveden aynı anda yiyen kişilerde, hemen hemen aynı anda başlayan, genel bir güçsüzlük hali, ağız kuruluğu, yutma güçlüğü, görme bozuklukları, göz kapaklarını açamama, kabızlık gibi botulismusa ait belirti ve bulguların görülmesi yanında şuurun açık olması ve ateş olmaması ile kondu.

İkinci gruptaki hastaların serumlarında farelere intraperitonial inokülasyon ve nötralizasyonla toksin arandı.

Yine ikinci gruptaki sekiz hastanın, hastalığın başlangıcında ve iki ay sonra elektronöromyografik incelemeleri yapıldı.

SONUÇ

Olgulara ait epidemiyolojik özellikler: Birinci grup Afyon'dan gelen yaşları 15-52 arasında değişen akraba iki aileden 6 kişiyi kapsamaktadır. Evde yapılmış taze fasulye konservesinden yiyen 7 kişiden birisi bir gün sonra hastaneye başvuramadan ölmüş, aynı gıdadan yiyen üç erkek, üç kadın olmak üzere diğer altı kişi, 2-4 gün sonra kliniğimize kabul edilmiştir. Bunlardan üçü botulismusa ait klinik belirti ve bulguları olan, üçü ise hiçbir yakınmaları olmadığı halde gözlem için yatırılmış olgulardı.

İkinci grupta Ankara'nın İncirli semtinden gelen, yaşları 23-67 arasında değişen sekiz kadın hasta mevcuttu. Bir hanım toplantısında evde yapılmış soslu biber konservesini pişirmeden yiyen 11 kişiden biri hastaneye başvuramadan, ikisi değişik klinik ve hastanelerde vefat etmiş, diğer sekiz hasta kliniğimizde tetkik ve tedavi edilmiştir.

Olgulara ait klinik özellikleri: İki gruptan toplam 11 hastanın 9'unda ilk yakınmalar kontamine gıdanın yenmesinden sonra iki gün içinde başlamıştır. Bu süre en kısa 12 saat, en uzun 5 gündür. Hastalardaki ilk yakınmalar, midede şişkinlik hissi, karın ağrısı, bulantı ve kusmadır. Beş hastada başlangıçta baş ağrısı, dört hastada da kısa süren ishal yakınması olmuş ancak bunu daha sonra kabızlık izlemiştir. Botulismus besin zehirlenmesi olan 11 hastamıza ait klinik belirti ve bulgular Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1

Botulismuslu 11 Hastaya Ait Klinik Belirti ve Bulgular

Belirti veya Bulgu	Hasta Sayısı
Genel bir güçsüzlük hali	11
Ağız kuruluğu	11
Diplopi	8
Disfaji	8
Göz kapaklarında pitozis	8
Solunum güçlüğü	7
Baş dönmesi, göz kararması	7
Kabızlık	7
Disfoni	6
Midriazis	6
Başlangıçta bulantı, kusma	6
Karın ağrısı	5
Baş ağrısı	5
Midede şişkinlik hissi	5
Başlangıçta ishal	4

Tablo 1'deki özelliklere ek olarak hastalarımızın hiçbirinde bilinç değişiklikleri saptanamamış, ateş tespit edilmemiştir.

Birinci gruptaki üç hastadan biri hastaneye kabul kabulünden 40 dakika sonra ani solunum arresti ile exitus olmuştur. Diğer iki hastaya destekleyici tedavi uygulanmakla beraber, botulinum anti-toksik serumu uygulanmamıştır. Bu hastalardan biri hastaneye yatırıldıktan yedi gün sonra farenks, larenks, barsak paralizisi ile exitus olmuş, diğeri şifa ile taburcu edilmiştir.

İkinci gruptaki sekiz hastadan yedisine, destekleyici tedavi ve bakım yanında bivalan botulinum antitoksik (anti-A, B) serumu (Pasteur Inst.) vücut ağırlığının kilogramı başına 0.5 ml'den hesaplanarak yarısı subkütan, yarısı im yoldan bir kez, bazı hastalarda bir gün arayla iki kez uygulanmıştır. Beygir serumunun muhtemel aşırı duyarlılık reaksiyonlarını önlemek amacıyla hastalara antihistaminik ve beş hastaya kısa süreli, günde 40 mg dozunda prednizolon uygulanmıştır, antitoksik serum alan hastalardan yalnızca birinde seruma bağlanan eritematöz deri döküntüleri gözlenmiş, antihistaminikle bu döküntüler gerilemiştir. Hastalardan birinin klinik bulguları çok hafif olduğu için antitoksik seruma gerek duyulmamıştır. Bu gruptaki hastaların hepsi 3-14 gün arasında şifa ile taburcu edilmiştir. Komplikasyon olarak bir hastada idrar yolu infeksiyonu gelişmiş, uygun antibiyotikle tedavi edilmiştir.

Olgulara ait laboratuvar bulgular: Olgularımıza ait kan sayımı, lökosit formulü, idrar incelemesi, serum elektrolitleri, BUN ve kreatinin gibi tetkiklerde patolojik bulgu saptanmamıştır. Ancak eritrosit sedimentasyon hızlarında 15 mm ile 45 mm (1. saatte) arasında değişen hafif bir yükselme dikkatimizi çekmiştir.

Hastaların serumunda toksin aranmasına yönelik fare deneyinden pozitif sonuç alınamamıştır.

Hastalara ait EMG sonuçları: İkinci gruptaki sekiz hastaya yapılan EMG incelemeleri sonucunda yedi hastada motor cevap amplitüdlerinde düşme, seyrek stimüluslarda amplitüd düşmesi, tetanik stimülasyonda fasilitasyon gibi botulismusta görülebilen EMG bulguları saptanmıştır. Patolojik EMG bulgularının şiddeti klinikle uyumlu bulunmuştur. Aynı hastaların iki ay sonra yapılan kontrol EMG'lerinde patolojik bulguların kaybolduğu gözlenmiştir.

TARTIŞMA

Dünyanın çeşitli ülkelerinden besin zehirlenmesine bağlı botulismus olguları zaman zaman bildirilmektedir. Araştırabildiğimiz kadarıyla ülkemiz-

de kendi kliniğimiz de dahil şimdiye kadar bildirilmiş olgu yoktur. İlk kez 1984'de ve daha sonra 1987'de kliniğimize botulismus tanısıyla yatırılan ve tedavi edilen iki ayrı grupta toplam 11 hastaya ait epidemiyolojik klinik, laboratuvar, tedavi ve prognozla ilgili verileri değerlendirdik.

Bizim olgularımızda olduğu gibi diğer ülkelerde de botulismus daha çok evde yapılan konservelerin yenmesinden sonra görülmektedir (1, 2, 3). Ancak neden olan gıda türleri ülkeler arasında farklılık göstermektedir. Örneğin; İspanya, Fransa, Portekiz gibi bazı Avrupa ülkelerinde daha çok sosis, domuz eti, midye gibi gıdalar bu tür zehirlenmelerden sorumlu iken İskandinav ülkelerinde balık ilk sırayı almaktadır (3). ABD'de ise bizim olgularımızda olduğu gibi yeşil fasulye ve biber, botulismus besin zehirlenmesine neden olan başlıca gıdalardır (2, 4).

Botulismuslu olgularda, kontamine gıdanın yenmesinden sonra belirtilerin başlaması ortalama 12-72 saat arasında olmakla birlikte, bu sürenin 6 saate kadar kısalması ve bir haftaya kadar uzamasının mümkün olduğu klasik kitaplarda bildirilmektedir (5, 6). Bizim olgularımızda da botulismus belirtilerinin başlaması konserve yemeyi takiben 12 saat ile beş gün arasında, ortalama iki günde olmuştur.

Burada değerlendirdiğimiz 11 hastanın hiçbirinde bilinç değişikliklerinin ve ateşin olmayışı, genel güçsüzlük, ağız kuruluğu, diplopi, göz kapaklarında pitozis, yutma güçlüğü ve Tablo 1'de gösterilen diğer klinik özellikler literatür bilgileriyle uyumludur (2, 3, 7). Farklı olarak bizim beş hastamızda baş ağrısı yakınması da olmuştur.

Bazı hastalarımızda başlangıçta görülen bulantı, kusma, ishal gibi yakınmalar diğer besin zehirlenmeleri ve akut gastroenteritlerle bu tür botulismuslu olguların karışma olasılığı olabileceğinden bu yönden dikkatli olunması gerekebileceği kanısındayız.

Daha önceki bilgilerle uyumlu olarak hastaların rutin kan, idrar ve biyokimyasal tetkiklerinde patoloji saptanmamış, ancak sedimentasyon hızındaki hafif bir yükselme dikkatimizi çekmiştir (1, 2).

Botulismus besin zehirlenmesi tanısının doğrulanması ve toksinin antijenik tipinin tayini için C.botulinum'un mide içeriği, dışkı ve artık gıdalardan üretilerek, toksinin araştırılması değerli incelemelerdir (1, 2, 4). Toksinin araştırılmasında fareye inokülasyon ve nötralizasyon, immunodifüzyon, indirek hemaglütinasyon gibi testler kullanılmakta, aynı amaç için ELISA yöntemi geliştirilmeye çalışılmaktadır (8). Bizim hastalarımızın serumlarında fare deneyi ile toksin aranmış, ancak negatif sonuç alınmıştır.

Bu şekilde toksin aranmasının diğer çalışmalarda da olguların ancak üçte birinde sonuç verdiğinden bahsedilmektedir (9).

Botulismuslu olguların erken tanısında ve özellikle diğer nöroparalitik hastalıkların ayırımında EMG kullanışlı bir yöntemdir (1, 2, 4, 7). Motor cevaplarda amplitüd düşüklüğü ve post tetanik fasitilasyon bu tür olgularda görülebilen EMG bulgularıdır. Bizim sekiz hastamızdan yedisinde değişen derecelerde botulismusa uyan EMG bulguları saptanmıştır.

Botulismus besin zehirlenmesinde yakın bir solunum takip ve desteği başta olmak üzere destekleyici tedavi yöntemleri hayat kurtarıcı olmaktadır. Bazı müelliflerce bu olgularda beygir menşeli botulinum antitoksik serumunun uygulanmasının değeri tartışılır haldedir. Bu araştırıcılar antitoksik serum uygulamadan da hastaların iyileşebildiğini, uygulanan serumların beygirlerden elde edilmesi nedeniyle çeşitli aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açtığı ve bu nedenle antitoksik serumun kullanılmasını önermediklerini bildirmektedirler (3, 4). Diğer bazı araştırıcılar ise botulinum serumunun uygulanmasının mortaliteyi azalttığı ve iyileşme süresini kısalttığı görüşünü savunmaktadırlar (10).

Kanımızca her eksotoksik infeksiyonda olduğu gibi, burada da antitoksik serum uygulama, tedavinin temel prensiplerindendir, mortaliteyi azaltır, şifayı çabuklaştırır ve güvence altına alır. Botulinum nörotoksini sinirlerin periferik kolinerjik sinapslarına bağlanarak asetilkolin salınımını inhibe ederek etkisini gösterir. Toksinin bağlanması irreversiblidir, ancak bağlı toksinin de antitoksinle kısmen nötralize edilebildiği bildirilmiştir (2). Ayrıca verilecek antitoksin hasta serumunda 30 güne kadar tespit edilebilen toksini nötralize eder (4). Bu nedenle botulismuslu hastalarda antitoksik serumun kullanılma gereği vardır. Nitekim bizim hastalarımızda birinci gruptaki üç hastaya serum uygulanmamıştı, bunlardan ikisi exitus olmuştur. İkinci gruptaki sekiz hastadan belirtileri çok hafif olan biri hariç hepsine bivalan antitoksik beygir serumu uygulanmış, bu grupta ölen olmamıştır. Bizim, olgularımızda uyguladığımız gibi, allerji hikayesi olan hastaların deri testi yapılarak, antihistaminik ve gerekli olgu ve zamanda steroid ilavesiyle antitoksik serum verilmesinin aşırı duyarlılık reaksiyonlarını çok aza indireceği düşüncesindeyiz.

Sonuç olarak diyebiliriz ki; ülkemizde ev konserveleri yapımına bağlı botulismus olguları görülmeye başlamıştır. Bu nedenle öncelikle, yapılması gereken uygulama, basın ve yayın yoluyla bu tür konservelerin üretim ve tüketimi ile ilgili sağlıklı bilgilerin halka verilmesidir.

Tıbbi yaklaşım açısından hastalara ait epidemiyolojik bilgilerin yanı sıra klinik belirti ve bulgularla tanıya yaklaşmak mümkündür, EMG tanıyı destekleyici olabilir. Ancak çeşitli örneklerde toksin aranması ile tanının doğrulanması, laboratuvar olanakları elveriyorsa yapılması gereken işlemlerdir. Hastalığın prognozu açısından antitoksik serum uygulanmasının yüz güldürücü sonuç verdiği açıktır.

KAYNAKLAR

1. Schaffner W: Clostridium botulinum (Botulism). p. 1359-1362. In Mandell GL, Dougles R, Bennett J (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases, 1985, 2nd ed. Wiley Medical Publication, New York.
2. Morris JG, Hatheway CI: Botulism. p. 1115-1124. In Hoeprich PD (ed). ınfectious Diseases, 1983, 3rd ed. Harper and Row Publishers, Philedelphia.
3. Lecour H, Ramos H, et al: Food borne botulism. A review of 13 out breaks. Arch Intern Med, 148: 578-580, 1988.
4. Merson MH, Hughes JM, et al: Current trends in botulism in the United States. JAMA, 229 (10): 1305-1308, 1974.
5. Onul B: İnfeksiyon Hastalıkları, Ankara. Ankara Üniversitesi Basımevi, s. 872-879, 1980.
6. Onul M: Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları, Ankara. Hacettepe Taş Kitabevi, s. 424-426, 1983.
7. Hughes JM, Blumenthal JR, et al: Clinical features of types A and B food-borne botulism. Ann Intern Med, 95: 442-445, 1981.
8. Michalik M, Grzybowski J, et al: Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the detection and differentiation of C.botulinum toxins type A and B. J Immunol Methods, 93: 225-230, 1986.
9. Dowell V, R-McCroskey LM, et al: Coproexamination for botulinal toxin and C.botulinum. A new procedure for laboratory diagnosis of botulism. JAMA, 238 (17): 1829-1832, 1977.
10. Tacket CO, Shandera WX, et al: Equine anti-toxin use and other factors that predict outcome in type A food-borne botulism. Am J Med, 76: 794-798, 1984.