



© Mehmet Murat Çelik,
© Levent Özdemir,
© Nazlı Deniz Ateş,
© Resul Akyol,
© Hakan Karabay,
© Adem Çiftçi,
© Ömer Faruk Çelik

Kirpi Balığı Yedikten Sonra Gelişen Parestezi Olgusu

Case of Paraesthesia Developed After Consuming Pufferfish

Geliş Tarihi/Received : 28.05.2020
Kabul Tarihi/Accepted : 09.03.2021

©Telif Hakkı 2021 Türk Yoğun Bakım Derneği
Türk Yoğun Bakım Dergisi, Galenos Yayınevi
tarafından yayımlanmıştır.

Mehmet Murat Çelik, Resul Akyol, Hakan Karabay,
Adem Çiftçi
Dörtüyl Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Kliniği, Hatay, Türkiye

Levent Özdemir
Dörtüyl Devlet Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Kliniği,
Hatay, Türkiye

Nazlı Deniz Ateş
Tarsus Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Kliniği, Mersin, Türkiye

Ömer Faruk Çelik
Sanko Üniversite Hastanesi, Fizik Tedavi ve
Rehabilitasyon Kliniği, Gaziantep, Türkiye

Uzm. Dr. Mehmet Murat Çelik (✉),
Dörtüyl Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve
Reanimasyon Kliniği, Hatay, Türkiye

E-posta : mmurat83@yahoo.com

Tel. : +90 326 712 22 87

ORCID ID : orcid.org/0000-0002-8164-1322

ÖZ Balon balığı tüm dünyada kirpi balığı, küre balığı, kurbağa balığı gibi isimlerle adlandırılan Tetrodointiformes ailesine ait bir balık türüdür. Bu balığın tüketimi ile oluşan intoksikasyon tetrodotoksin (TTX) adı verilen bir tür nörotoksin tarafından gelişir. Daha çok Güneydoğu Asya kıyılarında, Tayvan ve Japonya'da görülmesine rağmen son yıllarda Akdeniz kıyı ülkelerinde de rastlanan nadir görülen bir intoksikasyon türüdür. Balon balıklarının tüm türleri toksik değildir ve bazıları sadece hafif zehir içerir. Bugüne kadar yaklaşık 28 TTX analogu kaydedilmiş ve bazıları deniz organizmalarında tespit edilmiştir. Ayrıca toksisitesi cinsiyet, mevsim ve coğrafik bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. TTX insanlarda, uyarılabilir hücre zarında sodyum kanalını bloke ederek dil ve dudaklarda uyuşma, baş dönmesi, kusma, ekstremitelerde karıncalanma ve uyuşma, taşikardi, hipotansiyon ve paralizye neden olmaktadır. Bu olgu sunumunun amacı, TTX'e maruz kalan insanlar için oluşabilecek riskler, toksisite ve tedavi yöntemleri hakkında bilgiler sunmaktır.

Anahtar Kelimeler: Kirpi balığı zehirlenmesi, tetrodotoksin, intoksikasyon, parestezi

ABSTRACT Pufferfish, also known globally as ballfish, globefish and toadfish, is a fish species belonging to the Tetrodointiformes family. Following the consumption of this fish, tetrodotoxin (TTX), a type of neurotoxin, causes a rare type of intoxication. This has mostly been observed in the Southeast Asian coasts, Taiwan and Japan; however, it has also been observed in the Mediterranean coastal countries in recent years. Not all species of porcupine fish are toxic; some contain only mild venom. Approximately 28 TTX analogues have been recorded to date, and some have been identified in marine organisms. In addition, TTX toxicity varies according to sex, seasons and geographic regions. In humans, TTX blocks sodium channels in the cell membrane, inducing numbness in the tongue and lips, dizziness, vomiting, tingling and numbness in the extremities, tachycardia, hypotension and paralysis. This case report aimed to provide information about the risks, toxicity and treatment methods in people exposed to TTX.

Keywords: Pufferfish poisoning, tetrodotoxin, intoxication, paraesthesia

Giriş

Çalışmanın başlangıç aşamasında hastadan yazılı onam alınmıştır.

Balon balığı tüm dünyada kirpi balığı, küre balığı, kurbağa balığı gibi isimlerle adlandırılan Tetrodointiformes ailesine ait bir balık türüdür. Bu balığın tüketimi ile oluşan intoksikasyon tetrodotoksin (TTX) adı verilen bir tür nörotoksin tarafından gelişir. TTX nadir görülen ancak çok güçlü etkileri olan bir nörotoksindir. Daha çok Güneydoğu Asya kıyılarında, Tayvan

ve Japonya'da görülmesine rağmen son yıllarda Akdeniz kıyı ülkelerinde de rastlanan bir intoksikasyon türüdür. Balon balıklarının tüm türleri toksik değildir ve bazıları sadece hafif zehir içermektedir. TTX insanlarda, uyarılabilir hücre zarında sodyum kanalını bloke ederek dil ve dudaklarda uyuşma, baş dönmesi, kusma, ekstremitelerde karıncalanma ve uyuşma, taşikardi, hipotansiyon ve paralizye neden olmaktadır. Morbidite ve mortalite oranları ülkelere göre değişkenlik göstermektedir. Japonya'da her yıl TTX'e bağlı ortalama

50 civarında ölüm görülürken, Endonezya'da kirpi balığı tüketen 95 kişiden 63'ü (%66) vücutta karıncalanma hissi, perioral uyuşma, baş dönmesi ve halsizlik gibi semptomlar geliştirmiştir. Bunlardan 14'ü (%22) ise bu toksikasyona bağlı olarak ölmüştür (1). Bugüne kadar yaklaşık 28 TTX analogu kaydedilmiş ve bazıları deniz organizmalarında tespit edilmiştir (2). Ayrıca toksisitesi cinsiyet, mevsim ve coğrafik bölgelere göre değişkenlik göstermektedir. Bu olgu sunumunun amacı, TTX'e maruz kalan insanlar için oluşabilecek riskler, toksisite ve tedavi yöntemleri hakkında bilgiler sunmaktır.

Olgu Sunumu

Yirmi bir yaşında erkek hasta balon balığı temas ve tüketimden yaklaşık 1,5-2 saat sonra bulantı, kusma, karın ağrısı ve baş dönmesi şikayetleri nedeni ile acil servise başvurdu. Hastanın genel durumu orta-iyi, şuuru açık, koopare ve oryante idi. Hasta moniterize edildi. Vital bulguları kalp tepe atımı: 105, Ta: 105/55 mm/Hg, SPO₂: 99 olarak ölçüldü. İntravenöz kanül takılarak rutin kan örnekleri alındı ve hidrasyona başlandı. Hastanın gastrointestinal muayenesinde batında hafif hassasiyet dışında anormal bir bulguya rastlanmadı. Oküler muayenede pupiller izokorik ve IR bileteral +/+ olarak ölçüldü. Nörolojik muayenede anormal bir bulgu tespit edilmedi. Nazogastrik sonda takılarak gastrik lavaj uygulandı. Aktif kömür 1 gr/kg dozunda verildi. Hasta vital parametre takibi ve TTX'e bağlı nörotoksosite açısından yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hasta yoğun bakıma gelişinde sistemik muayenesinde genel durum iyi, şuuru açık, koopare ve oryante, pupiller izokorik, IR bileteral +/+ olarak değerlendirildi. Hastanın vital parametreleri Ta: 95/50 mm/Hg, kalp tepe atımı: 92, SPO₂: 98 olarak ölçüldü. Hastada 3. saat içinde el parmaklarında uyuşma ve karıncalanma gelişti. Nörolojik muayenesinde parmak uçlarından el bileğine kadar parestezi geliştiği tespit edildi. Ancak paralizi yoktu. Diğer sistemik muayenelerinde batında hassasiyet dışında bir farklılık tespit edilmedi. Hemogram ve koagülasyon değerleri normaldi. Biyokimya testlerinden glukoz: 95 mg/dL, aspartat aminotransferaz: 35 U/L, alanin aminotransferaz: 30 U/L, kan üre azotu: 24 mg/dL, kreatinin: 0,85 mg/dL olarak ölçüldü. Kan gazı değerleri Ph: 7,38, PCO₂: 42, PO₂: 95, HCO₃: 22 idi. Hastaya hidrasyon, antiemetik, antiasit tedavi başlandı. On iki saat sonra bulantı kusma şikayetleri azaldı. Karın ağrısı geriledi. Parestezi devam etti ancak üst ekstremitelere yayılım göstermedi. Yirmi dördüncü saatte hastanın genel durumu

iyi, şuuru açık, koopare oryante idi. Nörolojik muayenede anormal bir bulguya rastlanmadı ve parestezi tamamen geriledi. Vital değerlerinden Ta: 115/75 mm/Hg, kalp tepe atımı: 72, SPO₂: 98 olarak kaydedildi. Laboratuvar değerleri normaldi. Kırk sekizinci saat nörolojik muayenesi normal, genel durumu iyi, vital değerleri stabil olan hasta taburcu edildi.

Tartışma

Balon balığı Tetraodontiformes ailesine aittir. Çoğu balon balığı 20 ile 50 cm arasında değişkenlik gösterir. Savunma modunda, balon balığı su veya hava ile şişerek omurgaların uzandığı küresel bir hale gelir (3). Balığı tehlikeli hale getiren salgıladığı nörotoksin TTX'dir. TTX, beyin sapı, somatik motor, duysal ve otonomik sinirlerin potansiyel primer blokajı ile akson voltaja duyarlı sodyum kanalını inhibe eden şiddetli bir nörotoksindir. Bu toksin, nötr ve zayıf asidik çözeltilerde stabil olan ve ısı ile inaktive edilemeyen suda çözünür heterosiklik bir guanidin bileşiğidir (4). TTX içeriği kirpi balığının en fazla derisinde, barsak, yumurtalık ve karaciğer gibi iç organlarında bulunduğu bilinmektedir (5,6). Hastamızda TTX'in vücuda doğrudan balığa temas ile deri yoluyla ve gastrointestinal sistemden emilimle geçtiği düşünülebilir. Hastalığın prognozu TTX ile zehirlenmenin başlangıcı, süresi ve ciddiyeti, emilen toksin miktarına, toksin tipine, erken teşhis ve tedaviye göre ve hastanın mevcut kronik hastalıklarına göre değişkenlik gösterebilir. Hastamızda genç yaş, kronik bir hastalık öyküsü olmaması, erken müdahale, muhtemel toksin miktarı ve türü ilerleyici nörotoksinite ve mortalite gelişmemesi açısından etken olmuştur. İnsanlar için toksik doz belirlenmemiştir, ancak 1-2 mg saflaştırılmış TTX tek bir doz ölümcül olabilir (7). Toksin, aksiyon potansiyeli oluşumunu ve implus iletimini etkileyerek nöron ve kas felci blokajına neden olur. Temas ettikten sonra, hastamızda olduğu gibi, birkaç saat içinde uyuşma ve parestezi gelişebilir. Hafif bir zehirlenmede, birkaç saat sonra diğer semptomlar ortaya çıkacaktır. Hastanın ilk 24 saatte yeterli destekleyici bakım ile hayatta kaldığı durumlarda prognoz iyidir (8). Hastamızda 24 saat sonrası semptom ve bulgular gerilemiştir.

Şiddetli intoksikasyonlarda hastalarda ciddi hipoventilasyon (hipoksemi ve hiperkapni), hipotansiyon ve aritmi gibi klinik etkiler ilerleyici ve progresif seyredebilir. Bu hastalarda mekanik ventilasyon ve inotropik destek gerekebilmektedir (9). Ancak bu tedavilere rağmen bazı

olgular mortal seyretmektedir. Çoğu literatür, TTX'in solunum depresyonu, hipotansiyon ve bradikardi gibi vazomotor semptomlarını beyin sapı blokajına bağlamaktadır. Kardiyak iletim sistemi üzerine toksik etkiler sinüs bradikardisi, atriyoventriküler blok, dal blokları ve hatta ventriküler arrest olabileceği bildirilmiştir (9). Ciddi intoksikasyonlarda derin koma, beyin sapı arefleksisi, fiks dilate pupil görülebilir. Bizim olgumuz destek tedavisine cevap vermiş, nörotoksititeye bağlı solunum ve dolaşım fonksiyonlarını bozan ciddi anormal bulgular görülmemiştir.

TTX analiz için kullanılan ilk yöntemler, ticari kitler olarak kullanılabilen fare bioassay (MBA), doku kültürü bioassay ve ELISA gibi biyolojik testlerdir. Bioassaylar, numunenin toksisitesinin değerlendirilmesine izin verir, ancak alt tip toksini tanımlamak mümkün değildir. Kimyasal yöntemlerden sıvı kromatografisi-kütle spektrometresi (LC-MS) ve türevleri kullanılmaktadır. Farklı TTX analogları aynı iyonu üretebilir ve bu nedenle sıvı kromatografisi-electrospray iyonizasyonu- çoklu reaksiyon izleme kütle spektrometresi (LC-ESI-MRM-MS) bunları tanımlamak için yaygın olarak kullanılabilir (10,11). 2011 yılında, Leung ve ark. (12) LC-MS yöntemiyle hastaların idrar ve plazmasını analiz ederek TTX seviyesini belirlemiştir. Bu olguda bu yöntemler kullanılmadığı için kan ve idrar gibi vücut sıvılarında TTX seviyesi belirlenemedi.

Bazı olgu raporları, motor uç plakta, motor akson ve kas membranında antikolinesteraz ilaçların TTX ile kompetitif bir geri dönüşümlü blokajının sonucu olumlu etkilerinden bahsetmişlerdir. Chew ve ark. (13) nöromusküler kavşakta asetilkolin salınımını artırarak blokajın tersine çevrilebileceğini önermişlerdir. Bu tedavi erken dönemde verildiği zaman etkili olduğunu düşünmüşlerdir. Kao (14) ise, TTX'in motor akson ve kas membranındaki sodyum kanallarını bloke ettiğini ve uç plakalarda herhangi bir etkisi olmadığını bildirmiştir.

Şu anda TTX'e karşı spesifik bir panzehir yoktur. Tedavi solunum yetmezliği ve kardiyovasküler bozukluklara karşı önlemlerin erken uygulanması için dikkatli gözlem ve

tekrarlanan nörolojik değerlendirmeye dayanmaktadır (15). Genel destekleyici bakım yanı sıra mekanik ventilasyon ve inotropik destek ciddi olgularda gerekebilir. Kanıtlanmış faydaları henüz belirgin olmayan tedaviler arasında sodyum bikarbonatlı gastrik lavaj, steroid ve antihistaminikler yer almaktadır (16). Aktif kömür tedavisi ile toksinin bağlanarak etkisini azaltılabileceği düşünülmektedir (17). Monoklonal nötralize edici antikor TTX ile zehirlenmiş farelere verilmiş ve faydalı bulunmuştur. Ancak insanlarda etkisi henüz bilinmemektedir (17).

TTX zehirlenmesi ülkemiz gibi Akdeniz kıyılarında nadir olmakla birlikte Tayvan, Japonya ve Güneydoğu Asya'da daha sık görülmektedir. Birçok hastada semptomlar 6 saat içinde başlar, ancak bazı semptomlar 20 saat boyunca görülebilmektedir. Bu nedenle, belirgin solunum yetmezliği olmayan hastalar için, farklı duyarlılıkları ve öngörülemeyen seyirden dolayı solunum durumlarının en az 24 saatlik yoğun bir şekilde izlenmesi gereklidir. TTX zehirlenme olgularının azaltılması için halkın bu tür balıkların yenmemesi ve intoksikasyonu açısından bilgilendirilmesi ciddi önem arz etmektedir.

Etik

Hasta Onamı: Çalışmanın başlangıç aşamasında hastadan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: M.M.Ç., Konsept: M.M.Ç., L.Ö., R.A., H.K., A.Ç., Dizayn: M.M.Ç., L.Ö., N.D.A., R.A., H.K., A.Ç., Veri Toplama veya İşleme: M.M.Ç., Ö.F.Ç., Analiz veya Yorumlama: L.Ö., N.D.A., R.A., H.K., Ö.F.Ç., Literatür Arama: L.Ö., N.D.A., A.Ç., Ö.F.Ç., Yazan: M.M.Ç.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Homaira N, Rahman M, Luby SP, Rahman M, Haider MS, Faruque LI, et al. Multiple outbreaks of puffer fish intoxication in Bangladesh, 2008. *Am J Trop Med Hyg* 2010;83:440-4.
2. Wu FH, Shen CH, Luo SC, Hwang JI, Chao WS, Yeh HZ, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in oldest old patients. *World J Surg Oncol* 2019;17:1.
3. Halstead BW. Poisonous and venomous marine animals of the world. Princeton, NJ: The Darwin Press; 1978.
4. Arakawa O, Hwang DF, Taniyama S, Takatani T. Coastal Environmental and Ecosystem Issues of the East China Sea. In Ishimatsu A editör. *Toxins of pufferfish that cause human intoxications* Tokyo: 2010. p. 227-44.
5. Malpezzi EL, de Freitas JC, Rantin FT. Occurrence of toxins, other than paralyzing type, in the skin of Tetraodontiformes fish. *Toxicon* 1997;35:57-65.
6. Madejska A, Michalski M, Osek J. Marine Tetrodotoxin as a Risk for Human Health. *J Vet Res* 2019;63:579-86.
7. Haque MA, Islam QT, Ekram AR. Puffer fish poisoning. *J Teachers Assoc* 2008;21:199-202.
8. van Gorcum TF, Janse M, Leenders ME, de Vries I, Meulenbelt J. Intoxication following minor stabs from the spines of a porcupine fish. *Clin Toxicol (Phila)* 2006;44:391-3.
9. How CK, Chern CH, Huang YC, Wang LM, Lee CH. Tetrodotoxin poisoning. *Am J Emerg Med* 2003;21:51-4.
10. Jang JH, Lee JS, Yotsu-Yamashita M. LC/MS analysis of tetrodotoxin and its deoxy analogs in the marine puffer fish *Fugu niphobles* from the southern coast of Korea, and in the brackishwater puffer fishes *Tetraodon nigroviridis* and *Tetraodon biocellatus* from Southeast Asia. *Mar Drugs* 2010;8:1049-58.
11. McNabb P, Selwood AI, Munday R, Wood SA, Taylor DI, Mackenzie LA, et al. Detection of tetrodotoxin from the grey side-gilled sea slug - *Pleurobranchaea maculata*, and associated dog neurotoxicosis on beaches adjacent to the Hauraki Gulf, Auckland, New Zealand. *Toxicon* 2010;56:466-73.
12. Leung KS, Fong BM, Tsoi YK. Analytical challenges: determination of tetrodotoxin in human urine and plasma by LC-MS/MS. *Mar Drugs* 2011;9:2291-303.
13. Chew SK, Goh CH, Wang KW, Mah PK, Tan BY. Puffer fish (tetrodotoxin) poisoning: clinical report and role of anti-cholinesterase drugs in therapy. *Singapore Med J* 1983;24:168-71.
14. Kao CY. Tetrodotoxin, saxitoxin and their significance in the study of excitation phenomena. *Pharmacol Rev* 1966;18:997-1049.
15. Noguchi T, Ebesu JSM. Puffer poisoning: epidemiology and treatment. *Toxin Rev* 2001;20:1-10.
16. Sun K, Wat J, So P. Puffer fish poisoning. *Anaesth Intensive Care* 1994;22:307-8.
17. Field J. Puffer fish poisoning. *J Accid Emerg Med* 1998;15:334-6.