



İstanbul Üniversitesi

İstanbul Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

**MANTAR İNTOKSİKASYONU OLGULARINDA TEDAVİYE
BAŞLANGIÇ ZAMANIYLA PROGNOZ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

İç Hastalıkları Uzmanlık Tezi

Dr. Ömer Celal Elçioğlu

Tez Danışmanı Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Seyit Mehmet Kayacan

İstanbul, 2009

ÖNSÖZ

Değerli bilgi birikimi ve araştırmacı kimliği ile çalışmalarına yol gösteren, yöntem ve içerik konusundaki titiz yaklaşımı ile çalışmalarına zaman ayıran danışmanım Doç. Dr. Seyit Mehmet Kayacan'a,

Bu tezin oluşturulması ve geliştirilmesi aşamasında bilgilerini benimle paylaşan ve çalışmamı destekleyen Prof. Dr. Kerim Güler ve Prof. Dr. A.Vakur Akkaya'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bana destek olan ve hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Kerim Güler başta olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilimdalı Öğretim Üyelerine,

Veri toplama sürecinde yardımlarından dolayı tüm asistan arkadaşlarıma,

Yaşamımda ve eğitim hayatımda bana destek olan aileme,

Maddi ve manevi desteğinin yanında sabrını benimle paylaşan eşime

TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr. Ömer Celal Elçioğlu

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	2
İÇİNDEKİLER	3
TABLoların LİSTESİ	5
KISALTMALAR.....	6
I. GİRİŞ ve AMAÇ	7
II. GENEL BİLGİLER	8
II.1 MANTARLAR.....	8
II.2 MAKROMANTARLAR.....	9
II.2.1 Ekolojileri.....	11
II.2.2 Tarihçe.....	12
II.2.3 Üretimleri	14
II.2.4 Mantarların Önemi	16
II.2.5 Besin Olarak Mantarlar	17
II.2.6 Mantarların Zararları	18
III. MANTAR ZEHİRLENMELERİ.....	18
III.1 EPİDEMİYOLOJİ.....	20
III.2 SINIFLAMA ve KLİNİK.....	22
III.2.1 Erken Başlangıçlı Mantar Zehirlenmeleri.....	25
III.2.1.1 Periferik Kolinerjik Nörotoksisite	25
III.2.1.2 Glutaminerjik Nörotoksisite.....	25
III.2.1.3 Gyromitrin İle İlişkili Epileptojenik Nörotoksisite	26
III.2.1.4 Halüsinojenik Nörotoksisite.....	27
III.2.1.5 İmmunhemolitik Sendrom	27
III.2.1.6 Allerjik Pnömonik Sendrom (Likoperdonosis)	28
III.2.1.7 Disulfiram Reaksiyonu.....	28
III.2.1.8 Tek Başına Gastrointestinal Toksisitenin Görüldüğü Çeşitli Mantar Zehirlenmeleri	28
III.2.2 Geç Başlangıçlı Mantar Zehirlenmeleri.....	29
III.2.2.1 Amatoksinlerle Olan (Siklopeptid İçeren) Mantar Zehirlenmeleri:	29
III.2.2.2 Akselere Akut Böbrek Yetersizliği	29
III.2.2.3 Eritromelalji	30
III.2.3 Gecikmiş Başlangıçlı Mantar Zehirlenmeleri.....	31
III.2.3.1 Gecikmiş Böbrek Yetersizliği	31

III.2.3.2 Gecikmiş Merkezi Sinir Sistemi Hasarı	31
III.2.3.3 Gecikmiş Rabdomiyoliz.....	32
IV. AMATOKSİNLERLE OLAN (SİKLOPEPTİD İÇEREN) MANTAR ZEHİRLENMELERİ	32
IV.1 KLİNİK ÖZELLİKLERİ	34
IV.2 TANI	34
IV.3 TEDAVİ.....	35
IV.3.1 Genel Prensipler	35
IV.3.2 İlaç Tedavileri.....	35
IV.3.2.1 β -Laktam Antibiyotikler	35
IV.3.2.2 Silimarin Kompleksi	37
IV.3.2.3 Tioktik Asid (a-lipoic acid;1,2-dithiolane-3-pentanoic acid).....	38
IV.3.2.4 Antioksidan İlaçlar.....	38
IV.3.2.4.1 L-askorbik asid (Vitamin C)	38
IV.3.2.4.2 Simetidin.....	38
IV.3.2.4.3 N-Asetil Sistein (NAC).....	39
IV.3.2.5 Çeşitli İlaçlar ve Gelecekteki Tedaviler.....	39
IV.3.3 Toksinlerin Ekstrakorporeal Olarak Uzaklaştırılması	39
IV.3.3.1 Hemodiyaliz, Hemoperfüzyon ve Plazmaferaz.....	39
IV.3.3.2 MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System- Karaciğer Destek Ünitesi).....	40
IV.3.4 Karaciğer Transplantasyonu	40
V. YÖNTEM ve GEREÇLER	41
VI. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	42
VI. BULGULAR	42
VI. TARTIŞMA.....	64
VII. SONUÇ	67
VIII. ÖZET	68
VIII.1 AMAÇ	68
VIII.2 YÖNTEM ve GEREÇLER	68
VIII.3. BULGULAR	68
VIII.4 SONUÇ	69
KAYNAKLAR	70

TABLoların LİSTESİ

Tablo-1: 1994 Kasım'ında İstanbul'daki bazı lokalitelerde belirlenen zehirli mantarlar ve oluşturdıkları zehirlenme tipleri.....	23
Tablo-2. Mantar intoksikasyonları.....	24
Tablo-3: Onaltı hastanın başvuru sırasındaki belirtileri ve takipleri sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları.....	43
Tablo-4. Demografik bulgular	44
Tablo-5. Belirti başlama ve başvuru zamanlarına ilişkin bulgular	45
Tablo-6. Hepatik ensefalopatiye ilişkin bulgular.....	45
Tablo-7. Hastaların ilk başvuru sırasındaki değerleri	46
Tablo-8. Takip sırasında ölçülen en yüksek değerler	46
Tablo-9. Ölçülen en düşük Albumin değerleri	47
Tablo-10. Trombosit (PLT) transfüzyonu bulguları	47
Tablo-11. Tetkiklerin kaçınıcı günde pik değere ulaştığına ilişkin bulgular	47
Tablo-12. Hemodiyalize ilişkin bulgular	48
Tablo-13. Hastanede ve yoğun bakımda kalışa ilişkin bulgular	48
Tablo-14. Karaciğer transplantasyonuna ilişkin bulgular	49
Tablo-15. Mortaliteye ilişkin bulgular	49
Tablo-16. Uygulanan tedaviye ilişkin bulgular	50
Tablo-17. Sonuç-yaş ilişkisi	51
Tablo-18. Sonuç- belirti başlama zamanı ilişkisi.....	51
Tablo-19. Sonuç- Başvuru zamanı ilişkisi.....	52
Tablo-20. Sonuç- hepatik ensefalopati ilişkisi.....	52
Tablo-21. Sonuç- Hepatik ensefalopatiye giriş zamanı ilişkisi	52
Tablo-22. Sonuç- başvuru değerleri ilişkisi.....	53
Tablo-23. Sonuç- pik değerleri ilişkisi	54
Tablo-24. Sonuç- minimum albümin ilişkisi	55
Tablo-25. Sonuç- PLT transfüzyonu ilişkisi.....	55
Tablo-26. Sonuç- Pik değerlere ulaşma zamanları ilişkisi	56
Tablo-27. Sonuç- HD başlama zamanı ilişkisi	57
Tablo-28. Sonuç- reanimasyona yatış ilişkisi	57
Tablo-29. Sonuç- Plazmaferez ve MARS ilişkisi.....	57
Tablo-30. KT -yaş ilişkisi	58
Tablo-31. KT- Belirti başlama zamanı ilişkisi.....	58
Tablo-32. KT- Başvuru zamanı ilişkisi.....	58
Tablo-33. KT- hepatik ensefalopati ilişkisi	59
Tablo-34. KT- Hepatik ensefalopatiye giriş zamanı ilişkisi	59
Tablo-35. KT- başvuru değerleri ilişkisi.....	60
Tablo-36. KT- pik değerleri ilişkisi	61
Tablo-37. KT- minimum albümin ilişkisi.....	61
Tablo-38. KT- PLT transfüzyonu ilişkisi	62
Tablo-39. KT- Pik zamanları ilişkisi	62
Tablo-40. KT- HD başlama zamanı ilişkisi	63
Tablo-41. KT- reanimasyona yatış ilişkisi.....	64
Tablo-42. KT- Plazmaferez ve MARS ilişkisi.....	64

KISALTMALAR

A.: Amanita

ABY: Akut Böbrek Yetersizliği

ALT: Alanin Amino Transferaz

AST: Aspartat Amino Transferaz

°C: Santigrad derece

Cm: Santimetre

CPK: Kreatinin fosfokinaz

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GABA: Gamma Aminobutirik Asid

GI: Gastrointestinal

HD: Hemodiyaliz

HP: Hemoperfüzyon

5-HT₂: 5-Hidroksitriptamin₂

IL: İnterlökin

INH: İzoniyazid

INR: International Normalized Ratio

IV: İntravenöz

Kg: Kilogram

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LSD: Lysergic Acid Diethylamide

Mg: Miligram

PL: Plazmaferez

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

Yy: Yüzyıl

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Mantar zehirlenmeleri tüm dünyada sıkça görülen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Ülkemizde yapılan çalışmalarda zehirlenmeler içinde mantar zehirlenmesi oranı çocuklarda %2,8, erişkinlerde ise %2,5 olarak bildirilmiştir^[1,2]. Bir diğer kaynakta ise erişkinlerde mantar zehirlenmeleri tüm akut zehirlenme vakalarının yaklaşık %7'si olarak verilmiştir^[3]. Mantar zehirlenmeleri bitkisel kaynaklı zehirlenmelerin neden olduğu ölümlerin %50'sini oluşturmaktadır^[4]. Klinik, mantarın cinsine göre hafif bir bulantı kusmadan, karaciğer yetmezliğine kadar değişmektedir.

Yeryüzünde 3000^[5]-5000^[6,7] kadar şapkalı mantar türü olduğu bilinmektedir. Bunlardan yalnızca 70^[5]-100^[6,7] kadarı insanlar için toksiktir. Ülkemizde mantarlar pişirilerek tüketildiği için sadece ısıya dayanıklı toksinleri olan birkaç tür ile zehirlenmeler görülmektedir^[8]. Bu toksik türlerle meydana gelen ölümlerin çoğundan ısıya dayanıklı toksini olan *Amanita phalloides* sorumludur^[9]. Daha önce yapılmış bazı çalışmalarda *A. phalloides* zehirlenmelerinde ölüm oranı %10-20 olarak bildirilmiştir^[10,11]. Ölüme yol açan neden genellikle ciddi karaciğer hücre nekrozudur.

Mantar zehirlenmeleri klinik olarak üç evreye ayrılmaktadır. Birinci (erken) evre çoğunlukla gastrointestinal ve allerjik belirtilerin görüldüğü, mantar yendikten sonraki ilk 6 saatlik evredir. İkinci (geç) evre hepatotoksisite, nefrotoksisite ve eritromelaljinin görüldüğü 6-24. saatler arasındaki evredir. Üçüncü (gecikmiş) evre gecikmiş nefrotoksisite, nörotoksisite ve rabdomiyolizin görülebildiği 24 saatten sonraki evredir^[12]. Bu klinik seyirden de anlaşılacağı üzere tedaviye başlama zamanı hastalar için hayati önem taşımaktadır. Literatürde de erken hemodiyalize başlamanın ve uygun vakalarda zamanında yapılan karaciğer naklinin hayat kurtarıcı olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur. Ben de mantar intoksikasyonu olgularında erken agresif tedavinin prognoz üzerinde olumlu etkisi olduğuna inanmaktayım. Bu çalışmada son üç yılda Acil Dahiliye polikliniğimize başvuran veya başka merkezden sevk edilip İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Kliniğinde izlenmiş olan ve karaciğer hasarı ile seyreden mantar intoksikasyonu olguları, mortaliteyi etkileyen prognoz kriterlerini değerlendirmek amacıyla, retrospektif olarak taranmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

II.1 MANTARLAR

Dünyada oluşan ilk canlıdan bu yana ne kadar çok canlı yaşadığını düşündüğümüzde, dünyamızın bu canlıların artıkları ile nasıl yaşanmaz bir hale gelmediğine şaşırabiliriz. Bugün, insanoğlunun kirletmediği yerlerde hala temiz kalabilmiş doğal ortamlar varsa, bunları bazı mantar türlerine ve benzeri ayrıştırıcılara borçluyuz. Bu canlılar, üzerlerinde beslendikleri besin kaynaklarını değişikliğe uğratırlar. Bu, dünyada gerçekleşen en önemli canlılık etkinliklerinden biridir. Canlı atıklarını ortadan kaldırmak ayrıştırıcı türlerin görevidir. Örneğin, ormandaki bir karaağacın her yıl tek başına 182 kg yaprak döktüğünü düşünürsek bu ayrıştırıcı canlıların doğadaki işlevlerinin tahminlerin ötesinde bir önemi olduğunu görebiliriz. Bitkiler ya da hayvanlar öldükleri zaman çevre için uygun bir organik madde kaynağı oluştururlar. Ayrıştırıcı canlılar bu kaynakları parçalayarak besinleri doğaya geri kazandırır. Doğadaki en önemli ayrıştırıcılar bakteriler ve bazı mantar türleridir. Bunlar ayrıştırma işlemlerini kendilerine özgü yöntemlerle yaparlar. Her birinin yaşam döngüsü içinde özel bir işlevi vardır. Mantar türlerinin hepsi ayrıştırıcı değildir. Kimi mantar türleri asalak olarak yaşarlar. Bunlar, besinlerini ölmüş değil de canlı organizmalardan alırlar^[13,14].

Mantarlar çok hücreli ve tek hücreli olabilen ökaryotik canlıları kapsayan bir canlılar alemi ve şapkalı mantarların tümüne halk arasında verilen genel addır. Halk arasında *Küf mantarı*, *Pas mantarı*, *Rastık mantarı*; *Maya mantarı*, *Mildiyö mantarı*, *Şapkalı mantarlar*, *kav mantarı* ve *Puf mantarı* gibi çeşitli isimlerle anılan bütün mantarlar, mantarlar alemi içerisinde incelenirler. Latince *Fungi* mantarlar, *Fungus* ise mantar anlamındadır^[15].

Mantarlara ait ilk sınıflandırma *Linnaeus* tarafından yapılmıştır. "*Species Plantarum*" adlı kitabında fungusları *Cryptogamia Fungi* sınıfında toplamıştır. İlk modern mikolog ve mikolojinin kurucusu olan Antonio Micheli, mantarları 1719'da yayımladığı "*Nova Genera Plantarum*" adlı eserinde toplamıştır^[15].

Mantarlar yakın tarihe kadar Bitkiler Alemi içerisinde ve Tohumuz bitkiler ile beraber ele alınmışlardır. Burada bir bölüm (Division: *Mycophyta*) şeklinde sınıflanmışlar. Spor ile üremeleri, hareketsiz olmaları, hücre yapısında çeper bulunması gibi nedenlerle diğer canlılar için yararlı veya zararlı olabilen bitkiler olarak kabul edilmişlerdir. Bu durum

1969'da Whittaker canlılar alemi için beşli sistemi önerene kadar devam etmiştir. Whittaker'ın önerisinden sonra canlılar alemi prokaryot olan Monera ile ökaryot olan Protista (bir hücreliler), Bitkiler (*Plantae*), Mantarlar (Fungi=*Regnum mycetae*) ve Hayvanlar (*Animalia*) olmak üzere 5 alem'e (*Regnum*) ayrılmıştır^[5,16]. Mantarlar alemi *Zygomycota*, *Ascomycota*, *Basidiomycota* ve *Deuteromycota* olmak üzere 4 gruba ayrılır^[5,13, 16]. Bir mantar türünün bu gruplardan hangisine ait olduğu yapısal özelliklerine ve üreme biçimlerine bakarak belirlenir. 1981'de ise Carl Woese filogenetik kurallara göre bir sınıflandırma yapmıştır.^[15] *Monofiletik* grup olarak düşünülmüş olan mantarlar, artık üç farklı grup olarak düşünülmektedir. Bu sınıflandırma fungi olarak bilinen organizmaların birbirleriyle sıkı bir ilişki içinde olmadıklarını kabul eder. Buna göre mantarlar 3 alem olarak sınıflandırılmıştır:

1. Alem= *Fungi*, Bölümleri: *Chytridiomycota*, *Zygomycota*, *Ascomycota* ve *Basidiomycota*;
2. Alem= *Stramenopila*. Bölümleri: *Oomycota*, *Hypochytridiomycota* ve *Labyrinthulomycota*
3. Alem = *Protista*. Bölümleri: *Plasmodiophora*, *Dictyosteliomycota*, *Acrasiomycota* ve *Myxomycota*^[15].

Mantarlar dünyanın her yerinde bulunurlar. Eşeyli üreme ve eşeysiz üremeyle çoğalırlar. Her iki durumda da spor oluştururlar. Eşeyli üremeleri iki haploid hücrenin birleşmesini içerir. Toprağa dökülen sporlar rüzgarla ya da böceklerle çevreye dağılır ve toprakta yıllarca yaşayabilir. Mantarlar nemli ortamlarda gelişirler, bu nedenle yağmurlardan sonra topraktaki sporlar çimlenerek mantarları oluştururlar. Tek hücreli mantarlar ise tomurcuklanarak çoğalabilirler. Suda yaşayanlarda eşeysiz üreme hareket organeli (yani flagellum) bulunan zoosporlar ile olur. Yeryüzünde 1,5 milyon kadar mantar türü olduğu düşünülmektedir, ancak günümüzde 100.000 den fazla türü tanımlanmıştır^[17]. Mantarların bazıları tek hücreli, bazılarıysa çok hücrelidir. Şarap, peynir, bira yapımında kullanılan mayalar tek hücreli mantarlardandır^[13]. Yazının bundan sonraki kısmında konumuz olan mantar zehirlenmelerine yol açan ve mantarlar alemi içinde sayıca küçük bir yer tutan makromantarlar daha ayrıntılı anlatılacaktır ve mantar kelimesi genel olarak makromantarlar için kullanılacaktır.

II.2 MAKROMANTARLAR

Makromantarlar *Mycetae* aleminin iki büyük grubu olan *Basidiomycota* ve *Ascomycota* sınıflarındaki takımlar içinde yer alan 3.000 kadar tür ile temsil edilen, bazıları

yenebilirken bazıları öldürücü derecede zehirli olan bazıları ise keyif verici kimyasallar içeren ilginç varlıklardır^[5].

Makromantarları tanımlamak zor olsa da bazı özellikleri şöyle sıralanabilir: *Heterotrofturlar*; yapıları genelde ipliksidir ve bir mikroskopta bu yapının hücrelerin enine kısımları ile birleşip teşkil ettikleri *hif* denilen birimlerden oluştuğu görülür. Hifler diğerleri ile kaynaşarak hif yığını, yani miseli oluştururlar. *Misel* genelde yaşadığı substratta uzun süreler canlı kalabilen bir yapıdır ve uç büyümesi ile gelişmesine devam eder. Uygun şartları bulunca bu misel daha özelleşerek *sporokarp* denilen makroskopik yapıları verir; çoğalmaları eşeyli ve eşeysiz olarak meydana gelir ve iki durumda da spor denilen üreme birimlerini oluştururlar. Ayrıca bir hif parçacığı da vegetatif olarak çoğalabilir. Mikroskopik boyutlardaki sporlar çok değişik şekil ve renklerde. Sporlar ya miselin değişikliğe uğraması ile (özellikle eşeysiz üreme sırasında) ya da sporokarp denilen değişik biçimlerde ve renklerde (şemsiye, kase, beyin, yıldız, raf, top vb.) olan, zaman zaman ortaya çıkan eşeyli üreme organları üzerinde veya içinde meydana gelirler; diğer fungusların zoosporlar gibi hareketli evreleri olanları olmasına karşın, tipik olarak makromantarlar hareketsizdirler; nukleusları itibariyle ökaryotiktirler; hücre çeperi kitinden ve selülozdan ibarettir; klorofil olmadığı için fotosentez yapamazlar. Ancak yaşamlarını organik maddeleri parçalayan saprofitler olarak sürdürürler. Ayrıca simbiyotik tarzda bir yaşamı ortaya çıkarmak üzere bazı ağaçların ya da otsu bitkilerin kökleri ile *mikoriza* denilen oluşumu meydana getirirler; klorofil yoktur ancak çok değişik ve zengin renkleri veren pigmentlere sahiptirler. Özellikle bu renklilik sporokarlarda gözlemlenir^[5,16].

Şapkalı mantarların genellikle köksüz bir sapları ve şemsiye ya da huni biçiminde bir tepe kısımları vardır. Bu kısmın altında üremelerini sağlayan özel yapılar bulunur. Bu yapıların rüzgâr gibi etkenler sayesinde çevreye dağılması, farklı yerlerde yeni şapkalı mantarların gelişmesini sağlar. Gelişmelerinin önemli bir bölümü toprağın altında gerçekleştiği için büyümeleri uzun süre fark edilmez ve sanki birdenbire oluşuvermişler gibi toprağın yüzeyinde bitiverirler. Toprağın yüzeyine çıktıktan sonraysa mercimek büyüklüğündeki bir şapkalı mantarın, 8-10 cm çapında bir mantar haline gelmesi yalnızca beş-altı gün sürer^[13].

Makromantarların bir diğer önemli özelliği, bazılarının kültüre alınmış olması ve artık dünya mutfaklarında, günlük bir besin gibi tüketilir duruma gelmiş olmasıdır.

II.2.1 Ekolojileri

Doğada makromantarlar organik madde ve nem bakımından zengin, orman gibi ekolojik bir ortamı tercih ederler. Ancak çayır, yangına maruz kalmış alanlar, bahçelik yerler gibi diğer habitatlarda da onları görmek olasıdır. Hatta ‘Çöl domalanları’ denilen bir grup, çöl ortamında bile 3’lü bir simbiyotik ilişki kurarak yaşarlar. Buna örnek olarak Güneydoğu Anadolu’da yetişen ‘Keme’ diye bilinen *Terfexia* cinsi makromantarlar verilebilir. Bu mantar çöl ekolojisinde *Azotobacter chroococcum* bakterisinin gelişimini, çıkardığı sıvılar ile teşvik ederken bu bakterinin havadan tespit ettiği azottan yararlanır. Ortamda bulunan *Helianthemum spp.* türlerinin (bir otsu bitki) kökleri ile de özel bir *mikoriza* kurar ve onun karbonhidratlarından yararlanıp çöl gibi bir ortamda yeterli miktarda yağış alan yıllarda toprak altında bol olarak yetişir. Bunlar halkça aranan mantarlardır. *Helianthemum* bitkilerinin yetiştiği yerlerde, toprak üzerinde hafifçe kabarıklık oluşturması nedeniyle bu mantarların yerleri saptanabilir ya da bu gibi yerlere toplayıcılar sopalar ile hafifçe vurduğunda, çıkardığı özel bir ses ile yerini belli eder ve kazıldığında 3-8 cm derinlikten bu lezzetli mantar toplanır^[5].

Bazı mantarlar ise saprofit yaşarken, uygun bir yarıdan canlı ağaçlara girip, çimlenip, misel haline geçerler ve ağaç zayıf iken paraziter davranıp ağacın odun kısımlarında odunu çürütüp, gelişimine devam ederler. Ağaç sağlıklı görünür; ama içteki miselyal faaliyet ile selüloz ve lignin ya beraberce ya da sadece biri çürütülüp tahrip edilir ve ağacın içi zamanla bozulur, ağaç devrilecek hale gelir ki bu sıralarda veya az öncesinde mantar sporokarlarını oluşturup ağacın gövdesi üzerinde dışarıya çıkartır ve spor üretir. Bu tip mantarlara ‘Kav mantarları’ denmektedir. Bunlar aynı zamanda odun tahripçisi mantarlardır. Saprofit davrananları kerestelerde, hatta ahşap evlere arız olur ve zararlı olabilirler. Böyle mantarların bir kısmı selüloz ve hemiselülozu parçalayıp lignini kısmen sindirirler ve geriye kahverengi bir artık bırakırlarken; diğerleri selüloz, hemiselüloz ve lignini aynı anda parçalayabilirler ki bunlar geriye beyaz bir artık madde bırakırlar. Birinci duruma ‘Kahverengi çürüklük’ ikinci duruma ‘Beyaz çürüklük’ denmektedir^[5,16].

Çayır mantarları ise çayırları, otlakları tercih ederler ve bu ortamlarda kalan miselleri ile hayatlarını devam ettirirler. Miseller bilindiği gibi uzun yıllar, örneğin 400 yıl gibi, yaşayabilir ve gittikçe yayılarak gelişimine devam eder. Hatta miselin bu gelişim tablosunu, art arda gelen yıllarda, belirli bir habitatta ‘Peri halkası’ denilen olguda, bir daire

üzerinde sıralanmış halde *Agaricus*, *Marasmius* gibi bazı cinslere ait mantarın sporokarplarını dizilmiş olarak görmek mümkündür. Eski insanlar bunu perilerin yaptıkları dansların etkisi ile açıklamışlardı; oysa bu olgu, dairenin iç kısmında kalan ve yıpranmış misellerin değil de halka şeklinde yayılarak gelişimine devam eden genç misellerin sporokarpları oluşturmamasından başka bir şey değildir. İkinci sene ve daha sonraki seneler bu peri halkasının daha da açıldığını izlemek mümkündür. Mantarlar genelde sonbahar ve ikinci derecede ilkbahar mevsiminde ortaya çıkarlar. Ancak uygun giden yıllarda Ege ve Akdeniz bölgelerinde Ocak ayında da makromantar görülebilir. Tabi yaz aylarında Uludağ, Karadeniz dağları gibi yüksek ve nemli yerlerde de yetişirler; burada mantar için önemli olan yeterince organik maddeyi, suyu ve sıcaklığı bulabilmesidir. Yurdumuzda 500 civarında türün yetiştiği tahmin dilmektedir^[5].

Daha önce yapılmış bir araştırmada arazi ve laboratuvar çalışmaları sonucunda İstanbul'da 40 mantar türü belirlenmiştir ve bunlardan 14 türün zehirli olduğu saptanmıştır^[18].

II.2.2 Tarihçe

En bilinen mantar türleri olan ve *Basidiomycota* sınıfından olan şapkalı mantarların ilk olarak Proterozoik Çağ'da ortaya çıktıkları düşünülüyor. İnsanların şapkalı mantarları kullanımıysa paleolitik döneme değin uzanır^[13].

Aztekler ve Mayalar'ın, Meksika ve Guatemala'da bazı halüsinojenik mantarları dini ve mitolojik törenlerde kullandıkları, bu imparatorlukları yıkan İspanyolların 16.yüzyıl (yy) yazarları tarafından nakledilmiştir. İspanyollar bu keyif verici mantarların birkaç cinsi olduğunu, tadının acı olduğunu ve renkli hayaller görülmesine yol açtığını kaydetmişlerdir. İspanyollar Meksika'da sihirli mantar kullanımını yasaklamışlardır. Ancak keyif bulma toplantıları gizli olarak devam etmiştir. Mantarlar aynı zamanda 'curandero' adı verilen şamanlar tarafından hastaları tedavi etmek, gelecekte haberler vermek veya bir sorunu olanlara çözüm bulmak için de kullanılmışlardır. Meksika'nın Oaxaca bölgesinde bu gelenek hala devam etmektedir^[17]. *Panaeolus* ve *Psilocybe* türlerinin içerdikleri *psilosibin* ve *psilosin* maddeleri LSD'ye benzer bir etki göstermektedirler. Bu maddelerin bilimsel olarak yapılarının ve etkilerinin açıklandığı yıllarda, özellikle Amerikalı gençlerin üzerinde bir heyecan dalgası oluşmuş ve gençlerin kitleler halinde bahçelerde bu mantarları aradıkları gözlenmiştir^[5,19].

Dünya üzerinde bilinen en eski keyif verici olan *Amanita muscaria* mantarının İ.Ö. 6000-4000 yıllarından beri kullanıldığı sanılmaktadır. Zehirli bir mantar olan *A. muscaria*'nın halüsinojen olarak kullanıldığını Avrupalılar 18. yy'da Sibirya yerlilerinden öğrenmişlerdir. Sibriyalılar, Ruslar tarafından alkolle tanıştırlmadan önce *A. muscaria*'dan başka keyif verici bilmiyorlardı. Güneşte veya hafif ateş üzerinde kuruttukları mantarı ağızda bir süre tutarak tükürükle ıslattıktan sonra yiyorlardı. Ayrıca mantarı su içinde veya ren geyiği sütü ile özütünü hazırlayarak veya bazı bitkilerin özsuyu ile karıştırarak içiyorlardı. *A. muscaria*'yı sadece zenginler alabiliyordu. Yoksullar ise mantarla sarhoş olan zenginlerin idrarını bir kapta toplayıp içiyorlar ve aynı halüsinojen etkiyi elde ediyorlardı. Günümüzde mantarın etken maddesinin idrarla değişmeden atıldığı gösterilmiştir^[19].

1256 yılına ait bir eserde *A. muscaria*'nın sinek öldürücü etkisinden bahsedilmektedir. Mantarın özsuyunun süt ile karıştırıldığı ve bu sütü içen sineklerin öldüğü kaydedilmiştir. Zaten *muscaria* kelimesi Latince sinek anlamına gelmektedir. 19.yy başında, İsveç ve Norveç arasındaki savaşta İsveçli askerlerin *A. muscaria* yiyerek cesaret aldıkları söylenmektedir^[19].

Yapılan etnolojik araştırmalar sonucunda, Hindistan'da Ariler'in kullandığı ve Rig Veda'da bahsedilen kutsal içki '*soma*'nın *A. muscaria* olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca Rig Veda'da ayinlerde idrar içildiğinden de bahsedilmektedir. 1869 yılında *A. muscaria*'dan ilk elde edilen etken bileşik olan *muskarin*, 1964 yılında mantarın halüsinojenik etkisinden asıl sorumlu olan *ibotenik asit* ve *müsimol* bulunana kadar, uzun yıllar bu mantarın halüsinojen etkili bileşiği olarak kabul edilmiştir. Ayrıca muskarin'in *A. muscaria*'da %0,0003 gibi, etki göstermeyecek kadar az bir oranda bulunduğu gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda müsimolün ibotenik asitten beş kez daha aktif olduğu gösterilmiştir. Mantar yenildikten 15 dakika ile bir saat sonra kol ve bacaklarda seğirme, titreme ve hafif kramplar oluşur. Bir süre sonra ayaklar hissizleşir. Mutluluk duygusu, dans etme arzusu ve renkli hayaller başlar. Eşyalar çok büyük veya çok küçük görülür. İngiliz yazar Lewis Carroll'un '*Alis Harikalar Diyarında*' adlı eserini, *A. muscaria*'nın bu etkilerini okuduktan sonra yazdığı ileri sürülmektedir. Bazen karın ağrısı, kusma ve diyare görülebilir. Bu etkiler 10-15 saat sonra derin bir uyku ile son bulur. Kişi uyandığında genellikle hiçbir şeyi hatırlamaz. Mantar yendikten bir saat sonra ibotenik asit ve müsimol idrarda saptanabilir^[19].

Tarihsel kayıtlar şapkaklı mantarların pek de iyi niyetli olmayan amaçlar için kullanıldıklarını ortaya koymaktadır. II. Claudius ve Papa VII. Clement'in düşmanları tarafından zehirli bir mantar türü olan *Amanita*'yla zehirlendiği yazılmıştır. Bir efsaneye göre de Buddha, bir köylünün ona sunduğu, toprak altında yetişen bir mantarı yediği için ölmüştür^[13]. Yine bazı mantarlar Kuzey Amerika yerlileri ve Çinliler tarafından tıbbi amaçla kullanılmışlardır^[19,20].

II.2.3 Üretimleri

Dünya'da 20 civarında mantar türünün üretimi yapılmaktadır. Bunların başında *Agaricus* (Çayır mantarları) ve *Pleurotus* türleri (Kavak, Kayın mantarları), *Lentinus edodes*, *Volvariella volvaceae* gelir. Dünya'da ve ülkemizde *Agaricus bisporus* türü en çok yetiştirilen makromantardır. Bu nedenle bu türün yetiştirilmesindeki temel işlemlere değinilecektir. *Agaricus bisporus* yetiştiriciliğinde 3 ana evre vardır. Bunlar; yetiştirme ortamı (=kompost) hazırlanması, tohumluk miselin ekimi ve misel ön gelişim evresi ile hasat evresidir^[5].

Önce *kompost* karışımı hazırlanır. Burada özellikle samana ilave edilen katkı ve aktivatör maddeler ile yaklaşık 10-15 gün uygulanan yöntemde, mevsime göre su ile ıslatılıp hazırlanan kompost 10,6x1,6 m boyutlarda yığın yapılır. Bu yığın içinde başlayan mikrobiyal fermentasyon faaliyeti ile yığın içindeki sıcaklık artar ve böylece fermentasyona uğratılan kompost 3-4 günlük süreler ile 4-5 defa aktararak havalandırılır ve gittikçe küçülen yığınlar oluşturulur. I. fermentasyon evresi bu şekilde tamamlandığında kompostta %70 civarında su ve bariz bir amonyak kokusu vardır. Daha sonra kompost kütle halinde pastörize edilir; burada amaç zararlılar ve hastalık etmenlerini elemine edip, kompostu teşvik edilen termofilik mikroorganizmalar yardımı ile olgunlaştırmaktır. Pastörizasyon odasında kompostta canlı buhar verilip 60 °C civarında birkaç saat bırakılır, daha sonra sıcaklık 50-55 °C arasında 5 gün devam ettirilir ve ara sıra taze hava ile havalandırılır. Sonuçta kompostta koyu kahverengi bir renk, ele yapışmayan, kirletmeyen bir durum, %64-68 nem, amonyak kokusu olmayan bir yapı oluşmalıdır. Bu şekilde kompost hazırlanmış olur. Pastörizasyon olanağı yok ise kimyasal yolla kompost hazırlanabilir. Bu işlemler 30 gün civarında bir zaman alabilir. İkinci evrede kompost, kasalara, raflar veya plastik torbalara tohumluk misel ile karıştırılarak (ekim yapılarak) doldurulur. Ön gelişim evresine geçilir. Bu evrede havalandırmaya gerek yoktur. Kompost sıcaklığı 21 °C civarında (gerekirse oda ısıtılarak)

tutulur. Kompostun tamamen misel ile sarılması beklenir. 10-15 gün sonra kompostun üzeri düzeltilip, örtü toprağı denilen (3-5 cm kalınlıkta) turbo toprağı ile (sporokarpların oluşmasını teşvik etmek için) örtülür. Örtü toprağı da misel ile sarıldıktan sonra kuvvetli bir havalandırma yapılır. Kompost sıcaklığı da 18-19 °C'ye düşürülür. Bu işlemler 30 gün kadar bir süre alabilir. Üçüncü evreye böylece geçilmiş olur. Ancak bu evrenin ilk günlerinde sulama yapılmalıdır. Sulama bir mantara 1-2 kg suyu yavaş yavaş vermek suretiyle yapılır. Mantar taslakları bir bezelye tanesi büyüklüğüne ulaşınca kadar sulamaya dikkat edilmeli ve bu sırada su gereksiniminin arttığı bilinmelidir. Üçüncü evrede sulamaya özen gösterip, sıcaklık 18-19 °C'den yukarıya çıkartılmadan ve rüzgar oluşturmaktan yapılmalıdır. Böylelikle hasat evresinde mantarlar 4-5 defa flaş yapılarak gelişirler ve hasat edilirler. Bu işlemler sırasında rutin olarak veya ihtiyacın görülmesine bağlı olarak ilaçlamalar gerekebilir. Bir diğer önemli nokta da, belli bir takım hijyenik kurallara uyulmasıdır. Eğer anlatılan bu işlemler başarılı olmuşsa, 30-40 gün süresince 1 m² yetiştirme ortamından 2.5-4 (hatta 5) kg mantar hasat edilebilir. Artık ikinci bir sürece geçilebilir ve eğer yetiştirme biriminde uygun havalandırma koşulları hazırlanmışsa, bir yılda 4 defa mantar yetiştirilmesi mümkündür^[5].

Avrupa, Amerika, Çin ve Japonya'da gıda olarak mantar yetiştirme bir endüstri halini almıştır. Çin'de mantar yetiştiriliciliği 600 yıl öncesine kadar dayanır. Avrupa'da ise 1650'li yıllarda Fransa'da kültür mantarı yetiştiriciliği başlamıştır. Şili gibi bazı Güney Amerika ülkelerinde Aztekler zamanından beri bilinen mısır rastığı (*Ustilago maydis*), bazı mısır tarlaları özellikle bu mantar ile enfekte edilerek üretimi yapılmaktadır^[15].

Ülkemiz sahip olduğu flora ve iklim koşulları nedeniyle değişik ortamlarda yetişen doğa mantarları yönünden oldukça zengindir. Bu nedenle yenen mantar türleri, ülkemizin pek çok yöresinde yetiştirme mevsiminde toplanarak ya yemeklik olarak kullanılır ya da ticareti yapılır. Yapılan bilimsel çalışmalar sonucunda 40 civarında yenen mantar türü yemeklik olarak toplanmakta ve bunlar içinde 25'e yakın tür geofitler ve değişik çiçekli bitkiler gibi alınıp satılmaktadır. Bu türlerden bir kısmı yöre pazarlarında satılırken bir kısmı da yurt dışına ihraç edilmektedir. Belli başlı türler şunlardır: *Ascomycota* sınıfından *Terfexia boudieri* türü (Şanlıurfa, Elazığ, Malatya, Konya ve diğer bazı yörelerde yetişir. Halk arasında 'Domalan' veya 'Keme' denir) ve *Morchella* türleri (20 kadar türü var. 'Kuzu Göbeği' ve 'Göbek' isimleri ile tanınır. İlkbahar mevsiminde Akdeniz, Ege, Marmara ve Karadeniz Bölgelerinde yetişir) ile *Basidiomycota* sınıfından çeşitli *Boletus* türleri (kurutularak çorba

yapımında kullanılır. Özellikle Marmara Bölgesi halkı tarafından toplanıp satılır: *Bolus edulis* (en önemlisidir), *Cantharellus cibarius* ve *Craterellus comucopioides* türleri^[5,18].

II.2.4 Mantarların Önemi

Mantarlar insanlık tarihi açısından büyük öneme sahiptirler. Ekosistemin önemli parçalarıdır. Son 2 milyar yıldır bitki ve hayvansal yapıları çürüttükleri bilinmektedir. Bu yapılardaki elementlerin serbest bırakılmaları mantarlar tarafından sağlanır. Orman ekosistemlerinde karbondioksit salınımı gerçekleştirmektedirler^[5,13,16,20]. Ayrıca toprağın yapısını bitki gelişimi için uygun hale getirirler. "*Mikoriza*" denilen ortaklıklar oluşturarak bitkilerin köklerine tutunurlar ve bitki köklerinden karbonhidrat alırlar, bu sırada bitkide mantarın hifleri yardımı ile topraktan su ve suda çözünen tuzları absorblar^[5,16,20]. Bazı eklembacaklı türlerinde "*mycangium*" denen yapılar olarak bulunurlar ve selüloz sindirimine yardımcı olurlar^[5].

Alglerle birleşerek ekosistem için çok önemli olan likenleri oluştururlar. Bazı parazitik mantarlardan tarım zararlıları ve hastalıklarıyla biyolojik mücadelede yararlanılmaktadır^[5,16].

Gerçek mantarlardan olan *mayalar*, fırıncılık ve fermentasyon endüstrisinin temelini oluştururlar. Alkollü içki endüstrisinin temelini de mantarlar oluşturmaktadır^[13,20,14]. Bununla beraber, sitrik asidin endüstriyel olarak üretilmesinde ve bazı peynir tiplerinin hazırlanmasında da (rokufor, gorgonzola, kamembert gibi) kullanılırlar^[20]. Penisilin gibi birçok yararlı antibiyotiğin, tiamin, biyotin, riboflavin gibi bazı vitaminlerin; ergotamin, kortizon gibi önemli ilaçların kullanılmasında yine mantarlardan yararlanılmaktadır. Amilaz, pektolaz gibi enzimler; gibberellin gibi bazı hormonlar da mantarlardan yararlanılarak üretilmektedir. Ayrıca genetik çalışmalarda kullanılan *Neurospora* cinsi yine bir mantardır^[14,16,20]. Bazı antibiyotikler ve bunları üreten funguslara birkaç örnek vermek gerekirse: Amfoterisin B- *Streptomyces nodosus*, Kloramfenikol-*Streptomyces venezuelae*, Fumagillin-*Aspergillus fumigatus*, Penisilin-*Penicillium chrysogenum*, Kanamisin-*Streptomyces kanamyceticus*^[17].

Mantarlar halk hekimliğinde de önemli bir yer almışlardır. Özellikle Çin gibi Uzak Doğu ülkelerinde günümüzde bile doktor reçetelerinde makromantarlardan hazırlanmış

droglara rastlamak mümkündür. Meksika gibi bazı Orta ve Güney Amerika ülkelerinde ise bazı makromantarların heykelleri yapılmıştır^[5].

Terfexia (Keme) mantarlarının usaresinin gözün iltihabi hastalıkları için kullanıldığı bilinmektedir. Bugün bu mantarın kornea ve göz içi enfeksiyonlarda etken olabilen *Staphylococcus aureus*'un çoğalmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Çinliler *Agaricus bisporus* (Kültür mantarı)'u sindirim bozukluklarının tedavisinde kullanmışlardır; çünkü bu mantar *tripsin*, *maltoz* gibi proteolitik enzimleri içermektedir. Bugün dahi eczanelerde satıldığı bildirilen *Ganoderma lucidum*'un (*Kav mantarı*) eski Çin'de ölümsüzlük mantarı veya kutsal güce sahip bir mantar olduğuna inanılmış; baş dönmesi, kronik hepatit, uykusuzluk, pyelonefrit, kolesterol yüksekliği, hipertansiyon, bronşiyal astım, rinit, duodenal ülser gibi birçok hastalık için tedavi edici olarak kullanılmıştır^[5].

II.2.5 Besin Olarak Mantarlar

Şapkalı mantarların bazıları yenilebilir; ancak bazılarıysa yenmez; içerdikleri özel maddeler nedeniyle zehirlidirler. Zehirli ve zehirsiz mantarlar çoğunlukla yan yana gelişirler ve bazıları birbirine çok benzer. Bunları, ancak bir uzman ayırt edebilir, mantarları iyi tanımayanlarsa rahatlıkla birbirine karıştırabilirler^[13]. Bu nedenle besin olarak tüketilenler kültür mantarı olmalıdır.

Mantar etini lezzetli kılan bazı maddeler vardır. *Agaricus bisporus* için lezzeti temin eden maddeler *3-oktason*, *benzaldehit oktanol* ve *zokten-1* gibi maddelerdir. Kültür mantarında; %92 oranında su, %3,5 protein, %0,3 yağ, %4,5 karbonhidrat, %1 mineral madde bulunur ve 25-35 Kcal/100 gr bir enerji değerine sahiptir^[5,19]. Proteinin sindirilme değeri %72-83 arasındadır. Meyve ve sebzelerle kıyaslandığında iyi bir *lisin*, *arginin*, *histidin* ve *threonin* kaynağıdır. İnsan için gerekli tüm aminoasitleri içermesi ile beraber *triptofan* miktarı düşüktür. Makromantarlar *riboflavin*, *nikotinik asit* ve *askorbik asit* de içerir. Bir diğer önemli konu da konserve edildiğinde bile vitamin içeriklerinin iki ay sonra %78-85, 6-12 ay içerisinde ise %60-70 seviyesinde kalmasıdır. Yapılan araştırmalara göre mükemmel bir folik asit kaynağı olan *Agaricus bisporus* mantarının, kandaki şeker seviyesini düşürdüğü gösterilmiştir, ayrıca kolesterolü azaltıcı özelliği nedeniyle kalp ve damar hastalarında diyet olarak kullanılabilir. Mineral madde içeriği açısından da uygun bir besin olduğu ifade edilmektedir^[5,18].

II.2.6 Mantarların Zararları

Zehirlenmeler daha sonra ayrıntılı anlatılacağı için burada zehirlenmeler dışındaki bazı zararları vurgulanacaktır. Burada sadece makromantarların değil tüm mantarların zararlarından özet olarak bahsedilecektir.

Mantarların insan ve hayvanlarda oluşturduğu hastalıklara genel anlamıyla "mikoz" denir^[20]. Tropikal ülkelerde mikozlar yaygındır. AIDS, kanser, diyabet hastalıkları, organ nakli gibi immunsupresyonun olduğu durumlarda mantar enfeksiyonları ortaya çıkabilir. Mantar sporları havaya karışarak insanda alerji ve astıma sebep olabilirler^[16,18].

Mantarlar, ılıman iklimlerde elbiselerin, kameraların, teleskopların, mikroskopların ve diğer optik malzemelerin küflenerek zarar görmesine neden olurlar. Petrol ürünleri, deri gibi organik maddeler de mantarların besin olarak kullandığı ürünlerdir. Çürükçül mantarlar aynı zamanda tomruk ve kerestelerin, ağaçtan yapılmış eşyaların çürüyerek kullanılamaz hale gelmesinden de sorumludurlar. Ayrıca evlerde, marketlerde besinleri bozarak milyarlarca dolarlık zarara neden olurlar^[16,20]. Bazı mikotoksik mantarların Vietnam ve Afganistan'da biyolojik silah olarak kullanıldığı söylenmektedir^[15].

Mantarlar bitkilerde çoğunlukla hastalığa neden olurlar. Bitkilerde parazitik mantarlar hastalıklara neden olurlar. Özellikle tek cins ürüne dayalı tarımda (patates, pirinç gibi) büyük kayıplara yol açabilirler. Örneğin 1845'te İrlanda'da baş gösteren kıtlığa patates mildiyözü (*Phytophthora infestans*) neden olmuştur. Bu felaketten dolayı binlerce insan ölmüş, bir kısmı da Amerika'ya göç etmek zorunda kalmıştır. 1943'de ise Bangladeş'de *Helminthosporium oryzae* diye bilinen tür, pirinç ürününü yok ederek kıtlığa neden olmuştur^[18]. Çeşitli bitkilerde değişik hastalıklara yol açan bazı mantarları ve yapmış oldukları bazı hastalıkları şöyle sıralayabiliriz: *Armillaria* türleri ağaçlarda kök çürümesine, *Alternaria* türleri yaprak lekeleri ve değişik bitki hastalıklarına (solgunluk v.s.) *Aspergillus* türleri tohum çürümesine, *Fusarium* türleri birçok bitkide kök çürümesine sebep olur^[16,20].

III. MANTAR ZEHİRLENMELERİ

Birçok yabani mantar doğadan toplanıp yenebilir ve çoğunun kültür türlerinden daha lezzetli olduğu söylenir. Fakat doğal yetişmiş mantarları toplayan kişi bu konuda uzman olmadığı takdirde zehirlenme ve ölümlerle karşılaşılabilir. Çünkü bazı mantarların çok küçük bir miktarı bile insanı öldürecek kadar zehirlidir. Zehirli mantarları zehirsizlerden ayırmak

için genel bir kural yoktur. Yenebilen ve zehirli, mantarlar yan yana yetişebilirler. Bazı yenebilen ve zehirli türler birbirine o kadar benzer ki bunu ancak bir mantarbilimci ayırt edebilir. Zehirli mantarların tadı yenebilen mantarlarınkinden farklı değildir. Etinin rengi, kokusu ve tadı ile bir mantarın zehirli olup olmadığı anlaşılamaz^[13,14,18,21].

Ayrıca, mantarlar hakkındaki yanlış inançlar da zehirlenme olaylarını arttırıcı etki yapar. Halk arasında zehirli ve yenebilir mantarların birbirlerinden ayrılmasını sağladığı ileri sürülen inanışların bilimsel bir değeri yoktur. Zehirli ve yenen mantarlar hakkındaki yanlışları maddeler halinde şöyle özetleyebiliriz^[13,18,22]:

1. Mantar koparılnca zehirli ise iç kısmının rengi hemen mavileşir.
2. Mantar gümüş bir kaşık veya para ile kaynatıldığında veya pişirildiğinde mantar zehirli ise gümüş kararır.
3. Zehirli mantarları salyangozlar yemezler. Böceklerin yediği mantarlar zehirsizdir.
4. Hoş kokulu ve lezzetli olan ve şapkasından bir parça koparıldığında iç kısmının rengi değişmeyen mantarlar tehlikesizdir.
5. Çayırarda yetişen mantar türleri zehirsizdir.
6. Ağaçlar üzerinde yetişen mantarlar zehirsizdir.
7. Tuzlu veya sirkeli suda kaynatmak mantarın zehirliliğini ortadan kaldırır.
8. Mantarın yanında veya yakınlarında demir varsa o mantar zehirlidir.
9. Zehirli veya yenen mantarlar ayrı ayrı topraklarda yetişir.
10. Mantara zehiri yılanlar verir.
11. Kurutulmuş mantar zehirli değildir.
12. Pişirmek mantarın zehirliliğini ortadan kaldırır.
13. Mantarı yoğurt ile birlikte veya ayran içinde bekletip yemek zehirlenmeyi önler.

Bu iddialar doğru değildir ve bunlara güvenerek mantar yemek acı sonuçlara yol açabilir. Zehirli mantarların bazıları mavileşir. Örneğin *Boletus satanas* (hafif zehirlidir) fakat iyi kaliteli, yenen bir mantar olan *Xerocomus badius* da mavileşir. Gümüşün kararması onun sülfür veya oksit teşkil etmesiyle mümkündür. Bu olay doğal ve toksik olmayan birçok madde ile mümkün olabilir. En azından gümüş havanın etkisi ile kararır. Dolayısı ile bu

ifadeyi sadece zehirlileri belirlemek için kullanmak hatalıdır. Zehirli ve yenen mantarlar yan yana yetişebilir. Bu birçok araştırmada gösterilmiştir ^[5,13,14,18,21]. Zehirli bileşiklerin çoğu ısıya dayanıklıdır, pişirmekle ve kaynatmakla veya kurutmakla mantarın zehirliliği ortadan kalkmaz. Ancak bazı zehirli mantar türlerinin toksinleri termolabil olduğu için sıcaklık uygulamasından etkilenip bozulabilir. Örneğin *Gyromitra esculenta*'nm içerdiği giromitrin böyle iken *Amanita phalloides*'in amatoksinleri sıcaklıktan etkilenmez ve mantar pişirilse de kurutulsa da zehirliliğini korur^[8,16]. Zehirli mantarları salyangozlar yemezler ya da böceklerin yediği mantarlar zehirli değildir gibi ifadeler de bilimsel değildir. Onların metabolizmaları ile insanların metabolizmaları farklıdır. Çayırarda yetişen *Agaricus Campestris* gibi yenen türlerin yanı sıra *Lepiota helveola* gibi öldürücü zehirli türler de vardır. Keza aynı husus ağaç üzerinde yetiştirme durumu için de söz konusudur. Örneğin *Pleurotus ostreatus* (Kayın mantarı) yenir iken *Hypholoma fasciculare* (hafif zehirli), *Galerine marginata* (öldürücü zehirli) toksiktir ve hepsi de ağaçlar üzerinde yetişir. Amatoksin gibi toksinleri içeren zehirli mantarları tuzlu suda veya sirkede bekletip yemek ikinci bir defa yeme şansını yitirmek demektir. Yine ayran ve yoğurtla bu tipteki mantarları yemek zehirlenmeyi önlemez. Zira 1986'da Elazığ'da *Lepiota helveola*'yı ayıranda bekletip yemek yapan bir ailenin tamamı kaybedilmiştir^[18]. Bir başka bilimsel olmayan durumda mantarların zehirlerini başka kaynaklardan (yılanlardan, demirden) aldıklarını savunan ifadelerdir. Oysa toksik veya nontoksik olma canlının kendi genetik özelliği ile ilgilidir^[18].

III.1 EPİDEMİYOLOJİ

Mantar zehirlenmeleri uzay çağında olmamıza rağmen gelişmiş ülkeler dahil tüm dünyanın sorunu olmaya devam etmektedir. James H. Diaz tarafından 2005'te yayınlanmış olan bir derlemede^[12] 1951 ile 2002 yılları arasında yayınlanmış 28,018 mantar zehirlenmesi (vaka sunumları (7 adet), vaka serileri (30 adet), deskriptif epidemiyolojik çalışmalar (25 adet), meta-analizler (6 adet), laboratuvar çalışmaları (19 adet)) olgusu incelenmiş. Sonuçta 1950'den bu yana ciddi ve fatal seyirli mantar zehirlenmelerinin tüm dünyada arttığı gözlenmiştir. Bu çalışmada bazı ülkelerde belirli zamanlarda görülmüş olan mantar zehirlenmeleri sayısı ve ölüm oranları şu şekilde verilmiştir. Japonya'da 1959-1988 yılları arasında toplam 10,924 olgu görülmüş ve 72'si (%0.007) ölümle (tüm mantar türleri) sonlanmıştır. İtalya'da 1967-1984 yılları arasında toplam 282 olgu görülmüş (tüm mantar türleri) ancak ölümler rapor edilmemiştir. Hırvatistan'da 1988'de görülen 140 olgunun (tüm mantar türleri) 4'ü (%2.9) kaybedilmiştir. California'da 1993-1997 arasında görülen 9,208

olgudan (tüm mantar türleri) 3'ü (%0,03), 1995-1996 da 6,317 olgudan (tüm mantar türleri) 1'i (%0,02) ve 1996-1997'de 9 *Amanita phalloides* olgusundan 2'si (%22,2) kaybedilmiştir. Avrupa ve İskandinavya'da 1965-1998 arasında 90 olgudan (*Cortinarius* türleri) 5'i (%5,5), Fransa'da 1992-2000 arasında 12 olgudan (*Tricholoma* türleri) 3'ü (%25) kaybedilmiştir. İsveç'te 1994-2002 arasında görülen 706 olgudan (*Gyromitra esculenta*) ölen olmamış. Türkiye'de 1996-2000 arasında 143 olgudan (tüm türler, en çok *Coprinus* türleri) 4'ü (% 2,8) kaybedilmiştir. Kanada'da 1987-1999 arasında 174 olgudan (tüm mantar türleri) ölen olmamıştır^[11]. 1959-2002 yılları arasında tüm dünyada görülen 28,018 mantar intoksikasyonu olgusunda 133 (%0,005) ölüm gerçekleşmiştir^[12]. Yine literatüre baktığımızda ülkemizde 1970 ile 1994 yılları arasında 109 vatandaşımızın mantar zehirlenmesi ile kaybedildiğini görmekteyiz^[18]. Bu rakamlar sadece bazı yayınlanmış çalışmalardan alınmıştır.

Oysa günümüzde her yıl, tamamen önlenebilir bir ölüm nedeni olan, mantar zehirlenmesi nedeniyle 100'den fazla insanımızı kaybetmekteyiz. Ülkemizde Ekim, Kasım aylarında mantar zehirlenmeleri çok fazla görülür^[1,2,3,5,7,8,14,18,21]. Özellikle yağışlı geçen bir mevsimin ardından bol miktarda mantar yetişir ve genellikle düşük gelirli aileler tarafından tüketilirler. Özellikle Anadolu'dan İstanbul'a göç eden çevre semtlerde ve gecekondualarda, ormana yakın yerlerde oturan halk sosyo-ekonomik nedenler ile bazen de sadece mantar yeme zevkini tatmak için yakınlardaki ormanlarda yetişen doğa mantarlarını toplayıp yemektirler. Mantarları tanımadan, bilmeden, karışık bir tarzda toplayarak (birkaç türü bir anda) yiyen insanlarımız da var maalesef^[14,18,21]. Mevsim özellikleri nedeniyle Kuzey Anadolu'da sonbahar aylarında mantar çok fazla yetişir ve bu bölgedeki halk mantarları tanır, bazı mahalli isimler verir ve gıda olarak yararlanır. Zehirlenmeler genellikle yabani mantar yeme alışkanlıkları olmayan kişilerin mantar toplaması, yenen mantarlara benzeyenlerin yanlışlıkla toplanması veya yenen mantarların arasına karışmış birkaç zehirli mantarın da diğerleri ile beraber yenmesi sonucu meydana gelmektedir^[16,20]. Daha önce de belirtildiği gibi halk, mantarları ne kadar iyi tanırsa tanısın yine de yenebilen mantarlar arasında yetişebilen zehirli mantarları tanınması çok zordur. Bu nedenle insanları ormanlardan, kırlardan mantar toplamamaları, toplanmış olanları tüketmemeleri konusunda bilgilendirmek gerekmektedir.

III.2 SINIFLAMA ve KLİNİK

Mantarlar içerdikleri toksin gruplarına göre değişik klinik belirti ve komplikasyonlara neden olurlar^[7]. Ölümcül zehirlenmeye yol açan 10 kadar mantar türünden ülkemizde, mantarlar pişirilerek tüketildiği için, sadece ısıya dayanıklı toksinleri olan birkaç tür ile zehirlenmeler görülmektedir^[8,18]. Dünyada ve ülkemizde zehirlenmelere sıklıkla neden olan *Amanita* türleridir ve mantar zehirlenmelerdeki ölümlerin %90-95'inden bu grup sorumludur^[3,7,8,9,10,11]. Bu toksik türlerle meydana gelen ölümlerin çoğundan ısıya dayanıklı toksini olan *Amanita phalloides* sorumludur. En fatal seyreden *A. phalloides* siklopeptit grubuna girmekte ve hücrel harabiyet yapan toksinler içermektedir.

Mantar zehirlenmesinin erken belirtileri; karın ağrısı, bulantı, kusma, ishal, taşikardi, hiperglisemi, hipotansiyon ve elektrolit dengesizliğidir. Belirtilerin ortaya çıkış zamanı prognozla yakından ilişkilidir^[1,2,3,7,8,10,11,12,18,23,24]. Belirtiler mantarın alımından kısa süre sonra (ilk 6 saat içinde) ortaya çıkmışsa tablo hafif, uzun süre sonra (6 saatten sonra) ortaya çıkmışsa tablo daha ağır seyreder. Özellikle hücrel harabiyet yapan *Siklopeptit*, *Gyromitrin* grubunda ve renal sistemi etkileyen *Orelline* grubunda bulgular geç ortaya çıkar (6–24 saat sonra) ve tablo daha ağırdır.

Kasım 1994'te ülkemizde çok sayıda mantar zehirlenmesi olması üzerine Işıloğlu ve arkadaşlarının İstanbul ve çevresinde yaptığı arazi ve laboratuvar çalışmaları sonucunda 40 mantar türü saptanmıştır^[18]. Bunlar 3 grupta ele alınmış: 1. Zehirliler (öldürücü ve hafif zehirli olanlar), 2. Yenmezler, 3. Yenenler. Zehirli olanlar ve oluşturdukları zehirlenme tipleri Tablo- 1'de gösterilmiştir^[18].

Mantar zehirlenmeleri, bazı araştırmacılar tarafından mantarların içerdiği toksinlere göre 10 gruba ayrılır (I. *Siklopeptid* içeren mantarlar, II. *Gyromitrin* içeren mantarlar III. *Muskarin* içeren mantarlar, IV. *Coprine* içeren mantarlar, V. *İbotenik asid* ve *Musimol* içeren mantarlar, VI. *Psilosibin* içeren mantarlar, VII. GI (Gastrointestinal) toksin içeren mantarlar, VIII. *Orellanine* ve *Orelline* içeren mantarlar, IX. *Allenic norleucine* içeren mantarlar, X. Rabdomiyolizle ilişkili mantarlar). Ben klinik evrelemeye göre anlatmayı tercih ettiğim için, bu şekildeki ayırım sadece Tablo-2'de özetlenmeye çalışılacaktır^[25].

Tablo-1: 1994 Kasım'ında İstanbul'daki bazı lokalitelerde belirlenen zehirli mantarlar ve oluşturdıkları zehirlenme tipleri^[18].

Tür	Zehirlenme sendromu
1. <i>Amanita phalloides</i>	Falloides Sendromu
2. <i>Inocybe patouillardii</i>	
3. <i>Inocybe asterospora</i>	
4. <i>Inocybe geophyla</i>	Muskarin Sendromu
5. <i>Inocybe</i> sp.	
6. <i>Mycena pura</i>	
7. <i>Amanita pantherina</i>	Pantherina Sendromu
8. <i>Hypholoma fasciculare</i>	
9. <i>Lactarius helvus</i>	
10. <i>Hebdoma sinapizans</i>	Gastrointestinal Sendromu
11. <i>Tiyygrocybe nigrescens</i>	
12. <i>Armillaria inellea</i>	
13. <i>Amanita rubescens</i>	Gastrointestinal Sendromu andırır.
14. <i>Amanita citrina</i>	
	<i>A. Phalloides</i> 'in açık renkli çeşitleri ile karıştırılabilir. Dikkat gerektirir.

Mantar zehirlenmeleri klinik olarak üç evreye ayrılmaktadır. Birinci (erken) evre çoğunlukla GI ve allerjik belirtilerin görüldüğü, mantar yendikten sonraki ilk 6 saatlik evredir. İkinci (geç) evre hepatotoksisite, nefrotoksisite ve eritromelajinin görüldüğü 6-24. saatler arasındaki evredir. Üçüncü (gecikmiş) evre gecikmiş nefrotoksisite, nörotoksisite ve rabdomiyolizin görülebildiği 24 saatten sonraki evredir^[12,23,24]. Bu başvuru zamanlarına göre mantar zehirlenmesinin neden olduğu 14 majör sendrom tanımlanmıştır. Erken evrede 8 sendrom tanımlanmıştır (4 nörotoksik, 2 GI, 2 allerjik). Geç evrede 3 sendrom tanımlanmıştır (hepatik, akselere nefrotoksisite, eritromelaji). Gecikmiş evrede de 3 sendrom tanımlanmıştır (gecikmiş nefrotoksisite, gecikmiş nörotoksisite, rabdomyoliz)^[23].

Tablo-2. Mantar intoksikasyonları^[25]

Tür	Toksin	Semptom başlangıç zamanı	Asıl toksik olduğu yer	Semptomlar	Mortalite	Spesifik tedavi ^a
I. <i>A.phalloides</i> , <i>A. tenuifolia</i> , <i>A. virosa</i> <i>Galerina autumnalis</i> , <i>G.marginata</i> <i>G. venenata</i> <i>Lepiota josserandi</i> L. <i>Helveola</i>	<i>Siklopeptidler</i> <i>.Amatoksinler</i> <i>.Fallotoksinler</i>	5–24 h	Hepatik	Faz I: GI toksisite, Faz II: Sessiz evre Faz III: Gastroenterit sarılık, AST, ALT	%10-30	<i>Aktif kömür</i> , <i>hemoperfüzyon</i> , <i>Penisilin G</i> , <i>Silibilinin</i> , <i>NAL</i>
II. <i>Gyromitra ambigua</i> , <i>G.esculenta</i> , <i>G. Infula</i>	Gyromitrin (metaboliti: monometilhidrazin)	5–10 h	Merkezi sinir sistemi	Nöbetler, abdominal ağrı, BK, yorgunluk, hepatorenal yetersizlik	Nadir	Benzodiazepinler Piridoksin 70 mg/kg IV
III. <i>Clitocybe dealbata</i> , <i>Omphalotus olearius</i> <i>Inocybe spp</i>	Muskarin	0.5-2 h	Otonom sinir sistemi	Muskarinik etkiler: salivasyon, bradikardi, lakrimasyon, idrar yapma isteği, defekasyon, terleme	Nadir	Atropin: Erişkinde: 1-2 mg, Çocukta: 0.02 mg/kg minimum 0.1 mg
IV. <i>Coprinus atramentarius</i>	Coprine (metaboliti: 1- aminosiklopropano	0.5-2 h	Aldehit dehidrogenaz	Etanol ile disulfiram benzeri reaksiyon, taşikardi, BK	Nadir	—
V. <i>Amanita gemmata</i> , <i>A.pantherina</i>	İbotenik asid, musimol	0.5-2 h	Merkesi sinir sistemi (MSS)	GABAerjik etkiler nadiren delirium, halüsinasyonlar, dizziness, ataksi	Nadir	Benzodiazepinler eksitator faz sırasında
VI. <i>Psilocybe caerulipes</i> , <i>P. Gymnopilus spectabilis</i> , <i>Psathyrella foenicicii</i>	Psilocybin, psilocin	0.5–1 h	MSS	Ataksi, BK, hiperkinezi, halüsinasyonlar	Nadir	Benzodiazepinler
VII. <i>Clitocybe nebularis</i> , <i>Chlorophyllum molybdites</i> , <i>C. Esculentum</i> <i>Lactarius spp</i> , <i>Paxillus involutus</i>	Çeşitli GI iritanlar	0.5-3 h	GI	BKD	Nadir	—
VIII. <i>Cortinarius orellanus</i> , <i>C. speciosissimus</i> , <i>C. rainierensis</i>	Orelline, orellanine	>24 h	Renal	Faz I: BK, Faz II: Oligüri, renal yetersizlik	Nadir	Renal yetersizlik için hemodiyaliz
IX. <i>Amanita smithiana</i>	Allenic norleucine	0.5–12 h	Renal	Faz I: BK, Faz II: Oligüri, renal yetersizlik	Yok	Renal yetersizlik için hemodiyaliz
X. <i>Tricholoma equestre</i>	Tanımlanmamış mikotoksinler	24–72 h	Kas (iskelet ve kardiyak)	Yorgunluk, Kas güçsüzlüğü, miyaljiler terleme, myokardit	%25	—

D = diyare B = bulantı; K = kusma.

a: Destekleyici tedavi(sıvı, elektrolit ve anti-emetikler)

III.2.1 Erken Başlangıçlı Mantar Zehirlenmeleri

Bu evrede daha önce de belirtildiği gibi 8 sendrom tanımlanmıştır. Klinik olarak gürültülü seyredebilir. Şikayetler mantarı yedikten sonraki 6 saat içerisinde başlar. Ancak genel olarak ölüme yol açmazlar ve destekleyici tedavi ile tablo düzelir. Şimdi bu evrede görülen 8 sendrom ayrı ayrı ele alınacaktır.

III.2.1.1 Periferik Kolinerjik Nörotoksisite

Muskarin kuaterner yapıli bir amonyum bileşigidir ve tanımlanmış ilk mantar toksinidir^[19,23,26]. Yapısal olarak asetilkolin'e benzemektedir ve bu nedenle periferik muskarinik kolinerjik reseptörleri stimüle edebilmektedir. Muskarin, nikotinik kolinerjik reseptörleri stimüle edemez ve kan beyin bariyerini geçemez. Bu nedenle santral kolinerjik sendroma yol açmaz^[23,26]. Muskarin içeren birçok mantar türü vardır. Ancak *Amanita* mantarları (*A.muscaria*, *A.pantherina*) gibi az miktarda muskarin içerenler muskarinik kolinerjik etki gösteremezler. Sadece *Clitocybe* ve *Inocybe* mantarları, alındıktan sonraki 0,5-2 saat içinde akut periferik kolinerjik sendroma yol açabilecek yeterli miktarda muskarin içermektedirler. Muskarin içeren mantar zehirlenmelerinin tipik klinik özellikleri şöyledir: Tükrük ve gözyaşı salgısında artma, sık idrar çıkma, abdominal kramplar, diyare ve bulantı. Sıklıkla myozis, bronkorea ve bronkospazm eşlik eder. Asetilkolinin aksine muskarin plazma asetilkolinesteraz'ı tarafından hidrolize edilemez ve periferik kolinerjik etkileri mantar yendikten birkaç saat sonra sonlanır. Toksini ısıya dayanıklıdır^[19,23,25,26,27]. Pişirilmiş mantarda da etkisini gösterir. Bu nedenle ülkemizde de görülür.

Toksisitesi genellikle ölüme yol açmadığından ve kendi kendine sınırlandığından tedavisi öncelikle destekleyici tedavidir; hidrasyon, anti-emetikler ve sekresyonların kontrolü için atropin bolus şeklinde 0.01-0.02 mg/kg. Atropin dışında başka spesifik antidotu yoktur ve genellikle vücut sıvılarında muskarin saptamaya çalışmak gereksizdir^[23].

III.2.1.2 Glutaminerjik Nörotoksisite

Parlak renkli (kırmızı, pembe, altın renkli, mavi) *Amanita* mantarlarının çoğu (*A.muscaria*, *A.pantherina*) bu gruba girer. Bunlar Alis Harikalar Diyarında gibi çocuk kitaplarında dikkat çekici şekilde resimlenen ve sıklıkla parlak renkleri nedeniyle çocuklar tarafından kazara, yetişkinler tarafından da halüsinojenik etkileri nedeniyle yenilen mantarlardır^[19,23,25]. Bu mantarların *isoxazol*'den türeyen bileşikleri olan *ibotenik asid* ve *musimol*, bunların stimülatör ve halüsinojenik etkilerinden sorumludur. İbotenik asid yapısal

olarak glutamik aside benzer ve santral glutaminerjik reseptörleri stimüle edebilir^[23,25]. Musimol ise yapısal olarak gamma aminobutirik asid (GABA)'e benzemektedir ve santral GABA reseptörlerini stimüle edebilir^[23,25]. Mantarın alınmasından 0,5-2 saat sonra erişkinlerde daha çok musimolün GABAerjik etkileri aracılığıyla oluşan sersemlik hissi, somnolans, deliryum, disfori ve halüsinasyon gibi belirtiler ortaya çıkmaya başlar. Diğer yandan çocuklarda daha çok glutaminerjik eksitator etkiler ortaya çıkmaktadır^[23]. İbotenik asid zehirlenmesinin IV benzodiazepinler ile düzeltilebilen eksitator etkileri şöyledir; hiperaktivite, hiperrefleksi, myoklonus ve konvülziyonlar. Tedavisinde destekleyici tedavi ve benzodiyazepinler kullanılır.

III.2.1.3 Gyromitrin İle İlişkili Epileptojenik Nörotoksisite

Gyromitrin içeren mantarlar (*Gyromitra brunnea*, *G. californica*, *G. esculenta*, *G. infula*) Amerika'da nadiren, Avrupa ve İskandinavya'da ise sıklıkla, yenebilen bir tür olan *Morchella esculenta* ile sık karıştırıldığı için, mantar zehirlenmesine neden olurlar. *Gyromitrin* suda çözünen ve çok uçucu bir madde olduğu için mantarın kaynatılmasıyla kaybolur ve böylece mantar zehirlenmeye yol açmaz. Bu nedenle bu tür mantar zehirlenmesi ülkemizde pek görülmez. Daha çok mantarların çiğ olarak da tüketildiği Avrupa ve İskandinavya'da görülür^[23,28].

Gyromitrin içeren mantar zehirlenmesi olguları kliniğe daha çok GI belirtiler ile başvururlar. Tipik belirti ve bulguları; kendi kendine sınırlanan baş ağrısı, güçsüzlük, bulantı, kusma, abdominal kramplar ve diyaredir. Bu belirtiler mantar yendikten 4-6 saat sonra başlamaktadır. Bu subakut dönemi nadiren vertigo, deliryum, nöbetler, stupor ve koma ile birlikte gidebilen epileptojenik nörotoksisite dönemi izleyebilir. Bu nörolojik belirtiler özellikle yaşlı insanlar ve tüberküloz tedavisi veya profilaksisi için izoniiazid (INH) kullanan hastalarda görülür^[23]. Epileptojenik nörotoksisiteye yol açan aktif primer nörotoksik metabolit, *gyromitrinlerin* faz 1 hidrolizi ile açığa çıkan, *monometilhidrazin*'dir. Bu madde tıpkı INH gibi pridoksin'i inhibe eden bir *glutamik asid dekarboksilaz* kofaktörüdür. Aynı zamanda bir santral inhibitör nörotransmitter olan *GABA'nın* da üretimini azaltırlar^[23,28].

Hepatosellüler hasar nörolojik bulgulardan sonra, büyük ihtimalle serbest metil radikalleriyle olmaktadır. Önce transaminazlar yükselir ve hiperglisemi gelişir. Bunu rebound hipoglisemi dönemi izler. Hepatosellüler hasar geliştikten 1-3 gün sonra methemoglobinemi ile birlikte intravasküler hemoliz meydana gelebilir ve bu renal hasara

yol açabilir. *Gyromitrin* zehirlenmesine bağlı fulminan hepatik yetersizlik ve ölüm nadiren görülür^[23,28]. Tanı için spesifik bir test yoktur. Ancak *monometilhidrazin* ve onun nörotoksik metabolitleri kromatografi ve kütle spektrometri yöntemleri ile saptanabilmektedir^[23,28].

Tedavisinde öncelikle GI dekontaminasyon için aktif kömür 1 g/kg ve nöbetlerin kontrolü için benzodiyazepinler (IV titre edilerek) ve spesifik bir monometilhidrazin antidotu olan *pridoksin* (tekrarlayan IV boluslar ile 25 mg/kg) kullanılır^[23,28].

III.2.1.4 Halüsinojenik Nörotoksisite

Akut halüsinojenik veya diğer ismiyle *psilosin* sendromu, *liserjik asid dietilamid* (LSD)'ye bağlı halüsinasyonlara benzemektedir ve ataksi, halüsinasyon ve hiperkinezi ile karakterizedir. *Psilosin* içeren mantarlardan yaygın olarak bulunanlar şunlardır: *Psilocybe cubensis*, *P. cyanescens*, *P. semilanceata*, *Conocybe cyanopus*, *Gymnopilus sepectabili* ve *Psathyrella foenisecii*. *Psilosibin* içeren mantarlar ile olan zehirlenmeler yaygındır. Çünkü bunlar çok popüler halüsinojenlerdir. *Psilosibin* in vivo olarak hızlıca *psilosin*'e hidrolize olur. Serotonin, *psilosin* ve *psilosibin* yapısal olarak birbirlerine çok benzemektedirler ve muhtemelen etkilerini 5-HT₂ resptörleri üzerinden gösterirler^[23,28].

Mantar alındıktan sonraki bir saat içinde MSS üzerine olan etkileri ortaya çıkmaya başlar: Ataksi, hiperkinezi, görsel illüzyonlar ve halüsinasyonlar. Bazı hastalarda anksiyete, taşikardi, tremor, ajitasyon ve midriyazis de görülebilir. Hastalar 6-12 saat içinde normal hallerine dönerler. Tedavi genellikle destekleyici tedavidir. Bazen MSS etkileri nedeniyle benzodiazepinleri kullanmak gerekebilir.

III.2.1.5 İmmunhemolitik Sendrom

Paxillus sendromu (immunhemolitik sendrom) potansiyel olarak fatal olabilen nadir bir sendromdur. İmmunoallerjik reaksiyon çok yaygın olarak tüketilen, ancak yenmez mantarlardan olan *Paxillus involutus*, *Boletus luridus* ve *Clitocybe claviceps* gibi mantarların alınmasından sonra başlar^[23]. *Paxillus* sendromu sıklıkla *Paxillus involutus*'un tekrar tekrar alınmasından sonra ortaya çıkmaktadır ve mantarın alınmasından itibaren 0,5-3 saat içinde akut başlayan bulantı, kusma, epigastirik ağrı ve diyare ile karakterizedir. Ardından hemoglobinüri, oligüri, anüri ile birlikte olan akut immün kompleks aracılı hemolitik anemi ve immün kompleks nefritine bağlı akut böbrek yetersizliği gelişebilir. Bu reaksiyon büyük olasılıkla *Paxillus* ve *Boletus*'un yaygın bir antijenik proteini olan *involutin*'e karşı oluşan bir alerjik yanıt şeklinde başlamaktadır^[23]. Nekahat döneminde akut *Paxillus* sendromlu birçok

hastada hemaglutinasyon inhibisyon testi ile serumda involutin'e karşı IgG antikorları saptanmaktadır. Tedavisinde genel destekleyici tedavi, hemoperfüzyon veya hemodiyaliz kullanılır. Nadiren ölümle sonlanır^[28].

III.2.1.6 Allerjik Pnömonik Sendrom (Likoperdonosis)

Likoperdonosis mikotoksin üretimi ile ilişkili olmayan bir akut allerjik bronkoalveolit tablosudur. Gerçek bir zehirlenme tablosu değildir. *Lycoperdon* türlerinin sporlarının inhalasyonu sonucu gelişir. Buna yol açan *Lycoperdon* türleri *L. gemmatum*, *L. perlatum* ve *L. pyriforme*'dir. Likoperdonosis akut başlayan bulantı, kusma ve direkt radyografide diffüz retikülonodüler infiltrasyon şeklinde görülen bir inflamatuvar pnömoni ile karakterizedir. Tedavisinde steroidler ve amfoterisin B gibi anti funguslar kullanılır. Bazı vakalarda solunum yetersizliği nedeniyle mekanik ventilasyon gerekebilir^[23].

III.2.1.7 Disulfiram Reaksiyonu

Birçok *Coprinus* türü, özellikle *C. Atramentarius*, aldehit dehidrogenaz'ı inhibe eden bir amino asit toksini olan *koprin* içermektedirler. Aslında bu enzimi inhibe eden *koprin*'in in vivo oluşan primer metaboliti olan *l-aminosiklopropanol* veya büyük ihtimalle sekonder bir hidrolitik metabolit olan *siklopropanon hidrat*'tır. Mantarla birlikte veya mantar yendikten 48-72 saat sonra alkol alındığı takdirde disulfiram benzeri reaksiyon oluşur. Toksinleri ısıya dayanıklıdır^[23,25].

Klinik olarak alkol alımını takiben 0.5-2 saat içinde hastada taşikardi, flaşing, bulantı ve kusma ile karakterize disulfiram reaksiyonu gelişir. Birkaç saat içinde kendiliğinden sonlanır. Tedavi semptomatik yaklaşımdır^[25].

III.2.1.8 Tek Başına Gastrointestinal Toksisitenin Görüldüğü Çeşitli Mantar Zehirlenmeleri

Tüm dünyada en çok görülen mantar zehirlenmesi tipi, çeşitli yenebilen veya yenmez mantarların alınmasından 0.5-3 saat sonra başlayan halsizlik, epigastrik ağrı, bulantı, kusma ve diyarenin görüldüğü bir sendromdur. GI toksin içeren birçok tür mantar vardır. Bunlardan bazıları: *Boletus*, *Chlorophyllum*, *Entoloma*, *Lactarius*, *Omphalotus* ve *Tricholoma*^[23,25]. Gerçekte tanımlanmış GI toksinler yoktur. Bazı araştırmacıların spekülasyonlarına göre klinik bulgular allerji veya malabsorbsiyon nedeniyle ortaya çıkmaktadır^[23]. Semptomlar 6-24 saat içinde hızla geriler. Tedavi semptomatiktir.

III.2.2 Geç Başlangıçlı Mantar Zehirlenmeleri

Bu grupta yer alan mantar zehirlenmelerinde belirtiler mantar yenildikten sonraki 6-24 saat içinde ortaya çıkar. Bu evrede 3 klinik sendrom tanımlanmıştır; amatoksik hepatotoksisite, akselere akut böbrek yetersizliği ve eritromelalji. Şimdi bu sendromlar ayrı ayrı ele alınacak, ancak ölümlerin çoğundan sorumlu olan amatoksik zehirlenme en sona bırakılacaktır.

III.2.2.1 Amatoksinlerle Olan (Siklopeptid İçeren) Mantar Zehirlenmeleri: Bu konu ayrıntılı olarak anlatılacağı için en sona bırakılacaktır.

III.2.2.2 Akselere Akut Böbrek Yetersizliği

Bu gruptaki mantarlardan *Amanita smithiana* nisbeten yeni tanımlanmıştır. Çoğunlukla yenilebilir bir mantar olan *Tricholoma magnivelare* ile karıştırıldığı için insanlar tarafından yenir. Bu mantarlar 2 toksin içerir: *allenic norleucine* (*amino-hexadienoic asid*) ve *L-2-amin-4-pentynoic asid*. İn vitro olarak *allenic norleucine* ile muamele edilen renal epitelyal dokuda hastalarda tanımlanana benzer bulgular ortaya çıkmıştır^[25,29]. Toksinleri ısıya dayanıklıdır. Kaynatmakla yok olmazlar^[23]. Amerika’ da *A. smithiana*’ya bağlı, Avrupa’da ise daha çok *A. proxima*’ya bağlı zehirlenmeler görülür.

Klinik olarak belirtiler mantar alındıktan sonra 0,5-12 saat sonra ortaya çıkar. Önce GI belirtiler görülür; iştahsızlık, bulantı, kusma, abdominal kramplar ve diyare. Halsizlik, terleme ve sersemlik hissi eşlik edebilir. Akut böbrek yetersizliği (ABY) 4-6 gün sonra ortaya çıkar^[25,29].

Tedavide nefrotoksinler için bilinen bir antidot yoktur. Erken GI belirtilerin görüldüğü dönemde aktif kömür ve destekleyici tedavi, ciddi ABY geliştiğinde de hemodiyaliz (HD) uygulanır. Her hastada HD gerekmez^[25,29].

Ekim 1992’de Leray ve arkadaşları *Amanita proxima*’ya bağlı 5 ABY olgusu bildirmişlerdir^[23]. Bu insanlar *A. proxima*’yı yenilebilir bir mantar olan *A. ovoidae* zannederek yemişler. Önce GI belirtiler başlamış, ardından da akut hepatit ve ABY tablosu gelişmiş. Tedavi sırasında 4 hastaya HD yapılması gerekmiş ve tüm hastalar 3 hafta içinde şifa ile taburcu edilmişlerdir. Yine 1998’de Marsilya’dan deHaro ve arkadaşları *A. proxima*’ya bağlı 31 zehirlenme vakası bildirmişlerdir^[23]. Bunların da %83’ü bu mantarı *A. ovoidae* zannederek

yemişler. Klinik bulgular ortalama 13 saat sonra GI belirtiler ile ortaya çıkmış ve ardından 14 hastada oligüri, anüri gelişmiştir. Bunların 11’inde HD gerekmiştir. 10 hastada karaciğer yetersizlik bulguları saptanmıştır. Takipte ölen hasta olmamıştır^[23].

Warden ve arkadaşları 1998’de Amerika Kuzeybatı Pasifik’ten 13 *A. smithiana* zehirlenmesi olgusu bildirmişlerdir^[23]. Bu hastalarda GI belirtiler 0,5-12 saat sonra ortaya çıkmıştır. Hastaların çoğu mantarı *T. magnivalere* zannederek yemişler. Daha sonra tüm hastalarda oligüri veya anüri ile beraber BUN, kreatinin yüksekliği saptanmış. Ayrıca ALT ve LDH enzimleri de yükselmiştir. Ancak diğer karaciğer fonksiyon testleri ve enzimleri normal kalmıştır^[23]. Daha sonra in vitro yapılan çalışmalarda fare modellerinde intraperitoneal olarak uygulanan *allenic norleucine* (*A. smithiana*’nın amino asid yapısındaki nefrotoksini) ile daha da hızlı başlayan bir renal tubuler hasar gelişmiştir. Aynı şekilde uygulanan *orellanine* (*Cortinarius* mantarlarının interstisyel ve tubuler nefrotoksini) ile de benzer bulgular saptanmıştır^[29].

III.2.2.3 Eritromelalji

Eritromelalji el ve ayaklarda ödem ve kızarıklık ile giden, şiddetli yanma tarzında ağrı ile birlikte olan, sıklıkla sıcakta artan ve soğuk ile rahatlayan inflamasyon ile karakterize bir durumdur. Geçici eritromelalji bromokriptin, verapamil ve nifedipin gibi reçete edilen birçok oral ilaçtan sonra görülebilir. İlaça bağlı eritromelaljide cilt biyopsisinde vaskülit olmaksızın perivasküler mononükleer infiltrasyon ve belirgin perivasküler dermal ödem görülür^[23].

Mantara bağlı eritromelalji ilk olarak Japon *Ichimura* tarafından 1918’de tanımlanmıştır. Zehirlenmeye yol açan mantar yenen mantarlardan olan *Lepista inversa* zannedilerek yenen *Clitocybe acromelalga* dır^[23]. Avrupa’da ise ilk defa 2001’de Saviuc ve arkadaşları tarafından Fransa’dan 7 olgu içeren bir seri şeklinde bildirilmiştir^[23,30]. Hastaların hepsinde mantarları yedikten bir gün sonra ortaya çıkan el ve ayak parmaklarında uyuşma, yanıcı ağrı, parastezi ve kırmızı ödem görölmüştür. Hastalarda GI belirtiler, serum elektrolitlerinde ve karaciğer enzimlerinde anormallik saptanmamıştır. Çoğu hastada ağrı geceleri ve sıcak ile artmaktaymış ve soğuk uygulamayla azalmaktaymış. Tablo 8 gün ile 5 ay arasında bir sürede tamamen düzelmektedir^[23,30]. Eritromelaljinin tedavisinde asetilsalisilik asid, opioidler ve başka analjezikler kullanılır. Klonazepam ve klomipramin de kullanılabilir^[23,30]. Eritromelaljinin oluşum mekanizması tam olarak bilinmiyor. Ancak

periferik glutamat ağrı reseptörlerinin akromegalik asidler (N-metil-D-aspartat, amino-5-metil-4-isoxazole-propionic asid) ile aktivasyonu sonucu oluşabileceğini bildiren araştırmacılar vardır^[23,30]

III.2.3 Gecikmiş Başlangıçlı Mantar Zehirlenmeleri

III.2.3.1 Gecikmiş Böbrek Yetersizliği

Cortinarius mantarlarından *C. speciosissimus* ve *C. orellanus* türleri yaygın olarak Avrupa’da, *C. rainierensis* ise daha çok Kuzey Amerika’da görülür^[23,25]. Bu mantarlarda bir nefrotoksik *bipiridin N-oksit* olan *orellanine* bulunur. *Orellanine* protein sentezini inhibe eder, serbest oksijen radikalleri oluşmasına yol açar ve tubulo-interstisyel nefrite yol açar^[28,31].

Klinik, mantarın yenmesinden 24-36 saat sonra tipik olarak iştahsızlık, baş ağrısı, bulantı; kusma, epigastrik ağrı ve titreme şeklinde ortaya çıkar. Çoğu hastada günler veya haftalar sonra interstisyel nefrit ve tubuler nekroza bağlı oligürik böbrek yetersizliği gelişir^[29,31]. Tek laboratuvar bulgusu hematüri, piyüri ve proteinüri olabilir^[25]. Hastaların %40-60’ında kronik böbrek yetersizliği gelişebilir ve kronik HD veya renal transplantasyon gerekebilir^[31].

Tanı için spesifik bir test yoktur. *A.smithiana* zehirlenmesinden ayırmada en önemli yardımcı GI toksisitenin ve onu takip eden nefrotoksiteni başlangıç zamanıdır. Eğer mantarın alınmasından sonraki 6 saat içinde GI yakınmalar başlamışsa ve takip eden 24-36 saatte nefrotoksiste gelişmişse *A.smithiana* zehirlenmesi olarak değerlendirilebilir^[28,29]. GI yakınmalar 24-36 saat sonra başlarsa ve onu takip eden nefrotoksiste günler veya haftalar sonra gelişirse bu durumda *Cortinarius* zehirlenmesi olarak kabul edilmelidir^[31].

III.2.3.2 Gecikmiş Merkezi Sinir Sistemi Hasarı

1990’larda Almanya’da tanımlanmıştır. *Hapalopilus rutilans* mantarlarının bir *dihidroorotat dehidrogenaz* inhibitörü olan *poliporik asit* isimli toksini ile ortaya çıkar. Mantar yendikten 24 saat sonra görmede azalma, somnolans, yorgunluk ve azalmış motor aktivite ortaya çıkar^[32]. Tedavisi genel destekleyici tedavilerdir. Gastrik lavaj ve ilk 6 saatte başvurmuşsa multipl dozlarda aktif kömür uygulanır. Sıvı elektrolit dengesi izlenir ve düzeltilir. ABY gelişirse HD gerekebilir^[32].

III.2.3.3 Gecikmiş Rabdomiyoliz

1992 ile 2003 yılları arasında Fransa'dan bildirilen 12 mantar zehirlenmesi olgusu bildirilmiştir^[33]. Bu hastalar yenen sarı mantarlardan olan *Tricholoma equestre*'yi, pişirerek en az 3 öğün art arda tüketmişlerdi. Mantarların yenmesinden 24-72 saat sonra yorgunluk, kas güçsüzlüğü ve proksimal miyalji ortaya çıkmış. Takip eden 4 günde tüm hastalarda özellikle quadrisepslerde şiddetli yorgunluk, fasial eritem, kusma olmadan bulantı ve ateş olmadan aşırı terleme gelişmiştir. Tüm hastalar hastanede yatırılmış ve ciddi rabdomiyoliz bulguları saptanmıştır (maksimum CPK değeri kadınlarda 22,067 U/L, erkeklerde 34,786 U/L). Elektromiyografide periferik sinir hasarı olmayan kas hasarı gösterilmiştir ve yine quadriseps kas biyopsisinde direkt kas hasarı gösterilmiştir^[33]. 12 hastadan 3'ü yoğun bakımda izlenmelerine rağmen kaybedilmiş. Ölen hastalarda 42°C'ye ulaşan hipertermi, istirahatte dispne, akut miyokardit ve ciddi asidoz olmaksızın QRS kompleksinde genişleme görülmüş^[33]. Yaşayan 9 hastada CPK seviyeleri 2 haftada normal dönmüş, ancak kas güçsüzlüğü birkaç hafta sürmüş^[33].

IV. AMATOKSİNLERLE OLAN (SİKLOPEPTİD İÇEREN) MANTAR ZEHİRLENMELERİ

Tüm dünyada mantarlara bağlı ölümlerin çok büyük bir kısmından siklopeptid içeren 3 majör mantar cinsi sorumludur: 1. *Amanita* (*A. bisporigera*, *A. hygrosopia*, *A. ocreata*, *A. phalloides*, *A. suballiacea*, *A. tenuifolia*, *A. verna*, *A. virosa*); 2. *Galerina* (*G. autumnalis*, *G. marginata*, *G. venenata*) ve 3. *Lepiota* (*L. brunneoincarnata*, *L. chlorophyllum*, *L. helveola*, *L. josserandii*)^[23,25,34].

En çok ölüme yol açan ve bu nedenle halk arasında batıda 'ölüm meleği'^[23], ülkemizde ise 'köygöçüren, evcikkıran'^[15] olarak adlandırılan *A. phalloides* 15-20 çeşit siklopeptid içermektedir. Bunlardan en bilinenleri; *amatoksinler* (siklik oktapeptidler), *fallotoksinler* (siklik heptapeptidler) ve *virotoksinler* (siklik heptapeptidler) dir. Asıl fallotoksin olan *falloidin* hızlı etkili bir toksindir. Falloidin aktin polimerizasyonunu engeller ve hücre membranının fonksiyonlarını bozar. Ancak oral alındığında absorpsiyonu sınırlı olduğundan GI belirtilerle sınırlı minimal bir toksisiteye yol açar^[23,25,28]. *Virotoksinler* ise insanda toksisiteye yol açmaz^[23,28].

Zehirlenmelerden esas sorumlu olan siklopeptid amatoksin'dir. İnsanlarda asıl toksik olan amatoksin ise karaciğer, böbrek ve MSS hasarına yol açan α -amanitindir^[7,23,25,28].

Kuru *A.phalloides* mantarının 1 gramından yaklaşık 1.5-2.5 mg *amanitin* elde edilebilir. Bazı *Lepiota* türlerinden ise 3.5 mg/g *amanitin* elde edilebilir. İnsanlar için öldürücü olabilecek *amanitin* dozu 0.1 mg/kg'dır ve bu, sadece 20 g'lık bir tane mantar bile yemenin insanı öldürebileceği anlamına gelmektedir^[23,25,28].

α -*amanitin* ökaryotik hücrelerde RNA polimeraz II enzimini dolayısıyla da DNA transkripsiyonunu inhibe eder^[23,25,28]. Bu nedenle toksine hedef olan organlar hızlı hücre turn-over'ı olan GI traktus epiteli, karaciğer ve böbreklerdir^[7,23,25,28]. *Amanitin* GI traktustan az miktarda, ancak hızlıca emilir ve enterohepatik dolaşıma katılır^[7,23,25,28]. Toksinler insanlarda oral alımdan 90-120 dk sonra idrarda gösterilmiştir^[28]. Plazma proteinlerine pek bağlanmazlar ve 24-48 saat sonra plazmada düşük konsantrasyonlarda saptanırlar^[25]. Yapılan deneysel çalışmalarda toksine ait bir metabolit saptanmamıştır^[28]. En önemli atılım yolu böbreklerdir. Renal ekskresyonu 2-3 gün sürebilir. Zehirlenmenin erken evrelerinde idrardaki toksin konsantrasyonu plazmanın 10-100 katına çıkmaktadır. Yaklaşık 6 saatte toksinin %80'i elemine olmaktadır^[28]. Toksin birkaç gün süreyle feçeste de saptanır. Bunun enterohepatik dolaşımdan mı gelen, yoksa emilmeyen toksin mi olduğu tam anlaşılamamıştır^[28]. Yapılan çalışmalarda karaciğer ve böbrek dokularında oral alımdan en geç 9 ve 22 gün sonra amatoksinler gösterilmiştir. Toksik seviyeler daha çok böbreklerde saptanmıştır^[28].

Amatoksinler kaynatmakla bozulmazlar ve uzun süre saklanmış mantarlarda da bulunurlar (7-8 ay dondurulduktan sonra yenen *A. phalloides*' e bağlı bir ölüm vakası bildirilmiştir)^[34].

Klinikte rutin olarak serumda amatoksin analizi gerekmemektedir. Ülkemizde zehirlenmelerin en sık neden olan *Amanita* türlerinin amatoksinlerinin saptanması birkaç yöntemle mümkündür: 1. *Wieland (Meixner)* testi: Alımından itibaren 15 saat süresince bu yolla saptanabilir. Asid ortamda amatoksinin linyinle reaksiyon vererek oluşan renk reaksiyonu (mavi renk) esasına dayanır. 2. İnce tabaka *kromatografi*, 3. *Radioimmunoassay* (RIA) metodu: Serum, mide sıvısı ve idrarda 90-120 dakika içinde saptanabilir. 4. Yüksek basınçlı sıvı *kromatografi* metodu (*HPLC*)^[7]. Acil durumlarda radioimmunoassay (RIA) metoduyla idrarda amatoksinler bakılabilmektedir. Ancak 36. Saatten sonra idrarda toksin saptanmaması tanıyı dışlamaz^[28]. Toksin serum, idrar, feçes ve kusmukta ve hepatorenal biyopsi örneklerinde *kromatografi*, RIA ve enzim-bağımlı immunosorbent assay yöntemleri ile saptanabilir^[23,28].

IV.1 KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Amatoksin zehirlenmeleri klinik olarak üç evrede incelenebilir^[23,25]. Bu klinik özelliğinden dolayı tanı koymak zor değildir. Bazı kaynaklar ilk 6-8 saatlik latent periyodu birinci evre kabul ederek kliniği 4 evreye ayırırlar^[35]. Birinci evrede; mantar yendikten 6-24 saat sonra bulantı, kusma, abdominal kramplar ve kolera benzeri şiddetli bir diyarenin görülebildiği bir gastroenterit tablosu vardır^[23,25,28,36]. Bu evre semptomatik tedavi ile bir günde düzelir. İkinci evrede belirgin bir semptom olmadığından hasta iyileştiği düşünülerek eve bile gönderilebilir. Ancak bu evrede asemptomatik karaciğer enzim yükselmesi başlamıştır ve biyokimyasal tetkik yapılmadan hastanın eve gönderilmesi veya tetkik yaptırmak üzere uygun zamanda kontrole çağrılmaması çok üzücü sonuçlara yol açabilir. Hasta sarılıkla veya ensefalopati tablosu ile hastaneye dönebilir. Bu asemptomatik evre 1-2 gün hatta daha fazla sürebilir^[23,25,28,37].

Hepatorenal faz olarak da isimlenen üçüncü evre mantarın alımından 2–6 gün sonra ortaya çıkar. Ağrılı ve hızlı karaciğer büyümesi görülür. Karaciğer ve böbrek işlevleri bozulur ve hastalar yoğun tedaviye ve karaciğer transplantasyonuna (KT) rağmen 1-2 hafta içinde kaybedilebilir^[23,25,28,37]. Tabloya sıklıkla akut pankreatit de eşlik eder^[36,37].

Hepatotoksisite kendini transaminaz ve bilirubin yüksekliği ile gösterir. Hipoglisemi gelişir. Anti-trombin III, protein C, protein S, faktör II, V, VII ve VIII aktivitesi ve serum fibrinojen düzeyleri düşer. Bunun sonucunda protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) uzama görülür^[38]. Hiperamonyemi ve metabolik asidoz gelişir. Daha sonra hepatik ensefalopati gelişir^[23,25,28]. Koagulasyon bozukluğunun sonucu olarak ciddi kanamalar görülebilir ve şok ile birlikte multiorgan yetersizliği gelişebilir. KT yapılmadığı takdirde mortalitesi epey yüksektir. Özellikle INR değeri ile mortalite arasında ilişki olduğu düşünülmektedir.

IV.2 TANI

Anamnezde mantar yeme öyküsü ve klinik belirtiler ile tanı koymak zor değildir. Gerekirse toksikolojik testler yapılabilir. Karaciğer enzimlerinin (ALT, AST), LDH ve serum bilirubin düzeylerinin yükselmesi karaciğer hasarını gösterir. Karaciğer enzimlerindeki yükselme genellikle 60–72. saatte pik yapar ve karaciğer nekrozu gelişince düşmeye başlar. Bu sırada karaciğer sentez fonksiyonunu gösteren koagulasyon testleri bozulmaya başlar.

Amatoksinlerin nasıl saptanabileceği daha önce anlatılmıştı. Tedavi geciktikçe mortalite artacağı için erken tanı son derece önemlidir. Bu nedenle Amatoksin zehirlenmesi düşünülen bir hastada karaciğer enzimleri saatler içerisinde yükselebileceği için günde en az iki kez bakılmalıdır. Özellikle erken başvuran hastalarda idrarda RIA yöntemi ile toksinin saptanması daha hiçbir biyokimyasal bozukluk gelişmeden tanı koydurabilir. Ancak, özellikle ülkemizde, klinikte bunu yapmak pek mümkün olmamaktadır maalesef.

IV.3 TEDAVİ

IV.3.1 Genel Prensipler

Mantar zehirlenmelerinin tedavisinde öncelikli yaklaşım mantarın uzaklaştırılması ve sıvı elektrolit tedavisidir. Olgunun hemen kusturulması, midesinin yıkanması ve emilimin engellenmesi için aktif kömür verilmesi gereklidir. Kusturma ve midenin yıkanması mantar alımını takip eden ilk 4–5 saatte etkilidir. Aktif karbon verilmesi (başlangıçta 1 g/kg, takibinde 0.5 g/kg, 2-4 saatte bir 3 gün süreyle) amatoksinlerin ilk 36 saatteki enterohepatik siklusunu engelleyerek etki gösterir^[11,25,28,39], ancak bunun klinik yararı kesin olarak gösterilememiştir^[11]. Mantar alındıktan 60 saat sonra bile gastroduodenal sıvılarda amatoksinler gösterilmiştir^[11]. Yine amatoksinlerin atılımı böbrekler aracılığı ile olduğundan idrar çıkışı 3–6 ml/kg/saat olacak şekilde diürez sağlanması gerektiğini bildiren araştırmacılar vardır. Ancak forse diürezin amatoksin eliminasyonunu arttırdığı gösterilememiştir^[11]. Amatoksinlerin daha serumda saptanamazken idrarda saptanabilmesi nedeniyle, proksimal tubullerden reabsorbe olmadığı ve tubuler sekresyonunun olmadığı düşünülmektedir^[11].

Hipoglisemi gelişebileceği için Dextroz’lu sıvılar verilmeli. Koagulasyon bozukluklarının tedavisi için 3 gün art arda 10 mg/gün parenteral K vitamini verilmelidir. Gerekirse Taze Donmuş Plazma ve Antitrombin III verilebilir. Ensefalopati profilaksisi için oral laktuloz ve/veya neomisin verilebilir^[11,40,41].

IV.3.2 İlaç Tedavileri

Amatoksinlerin spesifik bir antidotu yoktur. Ancak değişik etki mekanizmaları olan β -laktam antibiyotikler, silymarin kompleksi, tiotik asid gibi bazı ilaçlar kullanılmaktadır.

IV.3.2.1 β -Laktam Antibiyotikler

Penisilin G ve seftazidim gibi β -laktam antibiyotiklerin amatoksin zehirlenmelerinde hepatoprotektif etkileri olduklarına inanılmaktadır^[11,25,39]. Yapılan bir çalışmada izole sıçan

karaciğerinde penisilin G infüzyonunun α -amanitin toksinini güçlü bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir^[11]. Bununla birlikte β -laktam antibiyotiklerin çoğu izole hepatositlerin uptake için kullandığı birçok taşıyıcı sistemi inhibe eder^[11]. Penisilin G'nin antitoksik etkisini açıklamak için birçok teori geliştirilmiştir. Bunlardan biri penisilin G'nin amatoksini bağlı olduğu albuminden ayırdığını iddia etmektedir^[11,25]. Ancak daha önce de anlatıldığı gibi amatoksinler plazma proteinlerine neredeyse hiç bağlanmazlar. Bir diğer teoriye göre; penisilin G, GABA üreterek hepatik ensefalopati gelişmesine katkıda bulunan bağırsak bakterilerini azaltmaktadır.

İnsan kaynaklı ökaryotik hücre kültürlerinde β -laktam antibiyotiklerin, DNA replikasyon sistemlerini etkilemek suretiyle, anti-proliferatif etkisi gösterilmiştir^[11]. β -laktamların intrasellüler olarak etkilediği enzim replikatif enzim polimeraz I'dir^[11]. Amatoksinler ise, özellikle α -amanitin, DNA bağımlı RNA polimeraz II enzimini selektif olarak bloke ederler^[11,23,25,28]. Bu nedenle β -laktam antibiyotiklerin amatoksinlerin bu enzimi bloke etmesini engelleyebileceği düşünülmüştür^[11,25].

Ne yazık ki penisilin G sıklıkla allerjik reaksiyona yol açmaktadır (%1-10)^[11]. Ayrıca ilaçla birlikte bol miktarda verilen sodyum iyonları da elektrolit dengesizliğine yol açabilir. Yüksek doz penisilin G'ye bağlı ciddi granülositopeni de gelişebilmektedir^[10]. Kemik iliği supresyonu yaparak tüm hücre serilerini de etkileyebilir. Özellikle nörolojik hastalığı olanlarda, böbrek yetersizliği olanlarda veya serebral ödem gelişmekte olanlarda konvülziyonlara yol açabilmektedir^[11].

Her ne kadar etki mekanizması tam bilinmese de ve yüksek dozlarda ciddi istenmeyen etkileri olsa da yapılan klinik çalışmalar penisilin G'nin tedavide etkili olduğunu ve sürviye etki edebileceğini göstermiştir. Literatürde bildirildiği kadarıyla amatoksin zehirlenmelerinde şimdiye kadar en çok kullanılan ilaçtır^[11]. Önerilen dozu 300.000-1.000.000 U/kg/gün'dür. Penisilin G amatoksin zehirlenmesi için FDA onayı almamıştır^[11,23,25].

Seftazidim in vitro DNA replikasyon sistemleri üzerine penisilin G'den birkaç kez daha etkili olan üçüncü kuşak bir sefalosporindir. İkinci sıklıkta kullanılan β -laktamdır. Her zaman silybin ile kombine edilir. Önerilen dozu 2 saatte bir IV 4,5 g'dır. Yüksek plazma konsantrasyonuna karşın renal ve nörolojik yan etki rapor edilmemiştir^[11].

IV.3.2.2 Silimarin Kompleksi

Silimarin Meryemana Diken (milk thistle) de denilen, 30-100 cm yükseklikte, gövdesi köşeli, seyrek tüylü, 1-2 yıllık otsu bir bitki olan *Silybum marianum* 'un tohumundan elde edilen doğal, hepatoprotektif bir komplekstir. Akdeniz ülkeleri, Güney Rusya ve Kuzey Afrika'da yaygın olan, *Silybum marianum* Türkiye sahil şeridinde özellikle Ege ve Marmara Bölgelerinde çok yaygındır. Yerel isimleri: *Deve diken*i, *Akkız*, *Kenger otu*, *Akdiken*'dir. Etkin bileşikler silimarin ismi verilen *Flavonolignan* karışımıdır. Flavonolignan grubunun üç izomeri vardır: *silydianin*, *silychristin* ve majör izomer olan *silibin*^[11,42]. *Silimarin* enterohepatik dolaşıma girer ve karaciğer hücrelerindeki konsantrasyonu serumdakinden fazladır^[55]. *Silimarin*'in *A.phalloides* ekstreleri ile zehirlenen deney hayvanlarının sürvisini uzattığı gösterilmiştir^[11]. *Silimarin*, α -*amanitin*'in hepatosite bağlanmasını inhibe ederek toksinin enterohepatik dolaşımını engeller. Kendisi hepatosit plazma membranına sıkıca bağlanarak membranı stabilize eder. Alkalen fosfataz aktivitesinin devamını sağlar, lipid peroksidasyonunu inhibe eder^[11,42,43]. Karaciğerin rejenerasyon yeteneğini artırır.

Sıçan Kupffer hücrelerinden izole edilen silibinin araşidonik asid metabolizmasında rol alan *siklooksijenaz* ve *5-lipooksijenaz* enzimlerini inhibe ettiği ve böylece *lökotrien-B₄* ün sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir^[42,44]. Lenfosit proliferasyonunu, interferon gamma, IL-4 ve IL-10 düzeylerini artırır^[11,55]. *Silimarin* ayrıca güçlü bir şekilde lökosit migrasyonunu da inhibe eder. *Silimarin* erken ve ileri evre sekonder biliyer sirozda kollajen birikimin geciktirerek antifibrotik aktivite gösterir^[11,42]. Ayrıca anti-enflamatuvar etkileri de vardır.

*Silimarin*in oral ve İV verilmesinden sonra kan ve idrarda silimarin komponentleri düşük seviyelerde saptanmıştır. *Silimarin*in üç izomeri de (*silibin*, *silydianin* ve *silychristin*) esas olarak safra ile serbest halde veya sülfat ve glukuronid konjugatları şeklinde ekskrete edilir. Verilen dozun %75-90'ı glukuronid ve sülfat ile konjuge edilir^[11,42]. *Silibin* zehirlenmenin ilk 60 saatinde verildiği takdirde karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme sağlamaktadır^[11]. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda *silibin fosfatidilkolin* ile kobine edilerek kullanılmaktadır. Oluşan lipofilik kompleks *silipide* (IdB1016) olarak isimlendirilmektedir. Bu şekilde silibinin biyoyararlanımının arttığı gösterilmiştir^[11]. Yapılan klinik çalışmalarda *silibin* ve penisilin G kombinasyonunun en faydalı kombinasyon olduğu gösterilmiştir^[11].

Önerilen *silibin dihemisüksinat* dozu; 5 mg/kg İV bolustan 1 saat sonra 20 mg/kg/gün dozunda sürekli infüzyon şeklinde 6 gün süreyle transaminazlar normale dönene kadar verilmesidir. Amerika’da İV silimarin olmadığından FDA için herhangi bir başvuru da olmamıştır^[11]. Ciddi bir yan etkisi yoktur. Bulantı, epigastrik rahatsızlık, diyare; artralji, baş ağrısı, kaşıntı, ürtiker ve vertigo gibi yan etkiler bildirilmiştir^[11,42]. Yapılmış klinik çalışma olmadığından 12 yaşından küçük çocuklara verilmesi önerilmemektedir. Ancak kar-zarar dengesi gözetilerek ve risk göze alınarak verilebilir^[11]. *Legalon* ismiyle piyasada bulunan oral silimarin parenteral silimarine alternatif olabilir. Oral alımdan sonra pik plazma düzeyine 4-6 saat sonra ulaşır. 6 saatlik yarılanma ömrü vardır^[42].

IV.3.2.3 Tioktik Asid (a-lipoic acid;1,2-dithiolane-3-pentanoic acid)

Serbest radikal temizleyiciliği yaparak etkili olur. Etkili metaboliti *dihidrothioktik asiddir*. Vitamin C rejenrasyonuna direkt, vitamin E’ninkine indirekt olarak yardımcı olur ve hücre içi glutatyon miktarını artırır^[11]. Majör yan etkisi *hipoglisemidir*. Glukoz infüzyonuyla birlikte verilmelidir.

Önerilen dozu bazı kaynaklarda 4 doza bölünmüş halde 300 mg/kg/gün, bazı kaynaklarda ise 50-150 mg/kg/gün şeklindedir. Alerjik cilt reaksiyonları görülebilir. Işığa ve ısıya duyarlı olduğundan infüzyon seti ve solüsyon şişesi alüminyum folyo ile sarılmalıdır^[11].

Birçok araştırmacı tioktik asidin fatal sonuçlarla ilişkili olabileceğini öne sürerek tedavi protokolünden çıkarılmasının savunmaktadır. Diğer bazı araştırmacılar ise etkili olup olmadığını kesin gösteren araştırmalar yapılan kadar tedavide kullanılması taraftarıdır^[11]. Kullanımının zararsız olduğu fakat faydalı olmadığı görüşü hakimdir^[11,39].

IV.3.2.4 Antioksidan İlaçlar

IV.3.2.4.1 L-askorbik asid (Vitamin C)

Lipid peroksidasyonunu inhibe eder ve karbon tetraklorür (CCl₄) ile parasetamol zehirlenmelerinde karaciğer hasarını önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Etkisi kanıtlanmamıştır. Kullanılması hastayı takip eden hekimin inisiyatifindedir^[11].

IV.3.2.4.2 Simetidin

Bir sitokrom P450 inhibitörüdür. Sitoprotektif ve antifibrolitik etkileri vardır^[11]. Önerilen dozu 8 saatte bir 300 mg İV şeklindedir. Şimdiye kadar az sayıda hastada kullanılmıştır. Kullanılması fazla önerilmemiştir^[11].

IV.3.2.4.3 N-Asetil Sistein (NAC)

Glutasyonun doğal kaynakları tükendiğinde (özellikle parasetamol zehirlenmesinde) bir glutasyon kaynağı olarak antioksidan etki gösterir. Amatoksin zehirlenmesi de parasetamol zehirlenmesine çok benzediğinden tedavide kullanılması önerilmiştir^[11].

IV.3.2.5 Çeşitli İlaçlar ve Gelecekteki Tedaviler

Amatoksin zehirlenmesinde çeşitli antibiyotikler, antiseptik ajanlar, hormon ve steroidler denenmiştir. Şu anki bilgilerimize göre aminoglikozid, makrolid ve glikopeptid grubu antibiyotiklerin kanıtlanmış bir etkisi gösterilememiştir. İnsülin ve büyüme hormonları ve steroidler de denenmiş ancak etkili olmadıkları görülmüştür^[11].

IV.3.3 Toksinlerin Ekstrakorporeal Olarak Uzaklaştırılması

IV.3.3.1 Hemodiyaliz, Hemoperfüzyon ve Plazmaferez

Amatoksinler 48 saat kadar kanda saptanabilmektedirler. Ekstrakorporeal eleminasyon yöntemi olarak HD, hemoperfüzyon (HP) ve plazmaferez (PL) kullanılmaktadır. Amatoksinler serumda serbest halde dolaşan 900 Dalton ağırlığında moleküllerdir. Bu nedenle HD ve HP ile kolayca uzaklaştırılırlar. Amatoksinlerin karbona karşı yüksek bir afinitesi vardır. Bu nedenle HD ve HP’de karbon filtrelerin kullanılması toksinlerin eleminasyonunu belirgin olarak artırır^[11].

HP 1978’den bu yana amatoksin zehirlenmesi tedavisinde kullanılmaktadır. İlk 24 saatte başlanabilirse çok daha etkili olmakla birlikte 36-48.saatlerde de kullanılabilir. Yapılan çalışmalar HP’nin sürviyi artırdığını göstermiştir^[11]. HP nörotropik ve nörotoksik amino asitleri ve merkaptanları da uzaklaştırarak hepatik ensefalopati tablosunun düzelmesine katkıda bulunur. HP sıklıkla HD ile kombine edilir ve bu şekilde tedavinin etkinliği artırılır^[39].

HP’nin majör yan etkisi kanama riskini arttıran trombositopenidir. Bunun dışında komplikasyon olarak volüm kaybına bağlı hipotansiyon, hipoglisemi ve hipokalsemi görülebilir. Komplikasyonları önlemek için yakın takip gereklidir.

PL tedavide ilk olarak 1970’lerde kullanılmıştır. Tek başına veya HD/HP ile kombine kullanılabilir. Mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir^[11,45,46]. PL ile hastanın 1-3 L kadar plazması, taze donmuş plazma ile değiştirilmektedir^[45]. PL’nin avantajları: Plazma proteinlerine bağlı toksin var ise onları da uzaklaştırır, ayrıca α -amanitinin yaptığı hücre

hasarı sonucu oluşan endojen toksik maddeler de uzaklaştırılmış olur. Zehirlenmenin ilk 36 saatinde uygulanırsa daha faydalı olur^[45,46].

Üç yöntem için de geçerli olan komplikasyonlar: Sekonder infeksiyonlar, koagülasyon bozuklukları ve özellikle HD ile olan kramplar ile dolaşım kollapsıdır. PL ile komplikasyonlar daha az görülür ve en az HD kadar etkilidir^[45,46].

IV.3.3.2 MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System- Karaciğer Destek Ünitesi)

MARS albumin ile yapılan karaciğer diyalizidir^[47]. Klasik HD temel alınarak geliştirilmiştir. HD’de hastanın kanı vücut dışına alınarak henodiyalizörden geçirilip, toksik veya zararlı maddeler difüzyon kurallarına uygun şekilde uzaklaştırıldıktan sonra, vücuda geri verilir. Diyalizat olarak bikarbonatlı sıvı kullanılır. MARS’ta ise 2 pompa kullanılır^[47,48]. Birincisinde karaciğere toksik olabilecek maddeleri yakalamak üzere albuminli diyalizat vardır. İkinci pompa ise bikarbonatlı diyalizatın olduğu klasik HD pompasıdır. Bir seansta 600 ml %20 albumin solüsyonu kullanılır. Bir seans 10 saati aşmamalıdır. Çünkü albumin ilerleyen saatlerde iyi bir mikrobiyal kültür ortamı olmaya başlar. Birinci pompadaki kan akış hızı 150-200 ml/dk, ikinci pumpada ise 200-500 ml/dk’dır^[47].

MARS’ın fulminan karaciğer yetersizliğinde biyokimyasal parametrelerde düzelme sağladığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada standart medikal tedaviye MARS’ın eklenmesi ile 30 günlük sağkalımda artış ve plazma bilirubin ve safra asitlerinde belirgin azalma saptanmıştır. Özellikle nakil bekleyen hastalarda efektif olduğu gösterilmiştir^[48,49].

IV.3.4 Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu (KT) fulminan karaciğer yetersizliğinin (FKY) en önemli tedavisidir ve mortaliteyi %60-80 azalttığı gösterilmiştir^[10]. FKY sarılığın başlamasından itibaren 2 hafta içinde ensefalopati görülmesi olarak tanımlanmaktadır^[40,41]. Ensefalopati 2-12 hafta sonra ortaya çıkarsa subfulminan^[40,41], 8-24 hafta sonra ortaya çıkarsa geç başlangıçlı karaciğer yetersizliği olarak tanımlanmaktadır^[40]. Akut karaciğer yetersizliğinin %2-5’inden toksinler sorumludur ve en önemli toksin de *A.phalloides*’in α -amanitin toksinidir^[41].

Karaciğer transplantasyonunun en zor kısmı KT’nin zamanlamasına karar vermektir. FKY çok hızlı seyreder ve nakil kararı verilmiş hastaların ancak %50-85’i organ bulunana kadar yaşayabilmektedir. Multiorgan yetersizliği, serebral ödem veya renal

yetersizlik ortaya çıktıktan sonra çok geç olabilir. Buna karşın bu bulguların öncesinde karar vermek çok erken olabilir. Bu nedenle prognoza bakılarak KT endikasyonu için kriterler geliştirmek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır^[11]. Ancak henüz üzerinde anlaşılmış bir kılavuz yoktur. Birçok grup King's College kriterlerini (KCK) kabul etmektedir. KCK'de parasetamol dışındaki zehirlenmelerde şu kriterler kullanılmaktadır: PT>100 sn, INR>6,7 veya, aşağıdakilerden herhangi üçünün bulunması; viral ve ilaç dışı etyoloji olması, sarılık ve ensefalopati başlangıcı arasındaki sürenin 7 günden fazla olması, <10 yaş veya >40 yaş olması, total bilirubin>17,4 mg/dl olması^[40,41]. Buna karşın, özellikle amatoksin zehirlenmelerinde, serum kreatinin değerinin bilirubin değerinden daha fazla prognostik değeri olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Almanya'dan Ganzert ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada^[10] 198 amatoksin zehirlenmesi vakasını, prognostik faktörleri belirlemek amacıyla, retrospektif olarak incelemişler. Serum kreatinin düzeyi ve Protrombin indeksinin birlikte değerlendirilmesinin prognozu belirlemede en uygun yöntem olduğu sonucuna varmışlardır. Zehirlenmenin üçüncü gününde PT indeksi <%25 ve serum kreatinin değeri >106 µmol/L (>1,2 mg/dl) ise, bu zehirlenmenin ölümlle sonlanacağını en doğru şekilde öngördürür (sensitivite %100, %95 güvenlik aralığında 87-100; spesifite %98, %95 güvenlik aralığında 94-100)^[10]. Diğer yandan Escuide ve arkadaşlarının 27 *A. phalloides* vakasını retrospektif olarak değerlendirdikleri bir çalışmada KCK ve Ganzert kriterleri karşılaştırılmış ve KCK'nin Ganzert kriterlerine göre prognozu öngörmede istatistiksel olarak daha başarılı olduğu sonucuna varılmıştır^[50].

KT başarısını etkileyen en önemli faktör pretransplant morbiditedir. Henüz ciddi komplikasyonlar gelişmeden KT yapılan hastaların yaşama şansı daha fazladır. KT'yi kısıtlayan en önemli etken uygun zamanda donör bulma zorluğudur^[41].

V. YÖNTEM ve GEREÇLER

Bu çalışmada 2006-2009 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Acil Dahiliye polikliniğine mantar zehirlenmesi şüphesi ile başvurmuş ve takibinde karaciğer hasarı gelişmiş olan veya başka merkezden sevk edilip İTF Anestezi ve Reanimasyon Yoğun Bakım Kliniğinde izlenmiş olan 16 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastalar; mantar yenmesi ile hastaneye başvuru arasında geçen süre, başvuru sırasındaki yakınmalar, tanı ve takip sırasındaki biyokimyasal parametreler (kreatinin, AST, ALT, total bilirubin, albumin, LDH, Protrombin zamanı, INR, Trombosit değerleri); uygulanan tedaviler, tedaviye

başlama zamanı, hemodiyalize başlama zamanı; yoğun bakımda takip edilen hasta sayısı, MARS uygulanan hasta sayısı, karaciğer nakli yapılan hasta sayısı, hastanede kalış süresi ve mortalite oranı açısından değerlendirildi.

Çalışmaya alınan kişilerde bilinen herhangi bir karaciğer hastalığı yoktu. Mantar yemek dışında karaciğer hasarı yapabilecek başka bir faktörü olan (Viral seroloji pozitifliği, ilaca bağlı toksik hepatit şüphesi olan, iskemik hepatit şüphesi olan gibi) hastalar ile mantar intoksikasyonu olduğu düşünülen, ancak takibinde organ hasarı gelişmeyen hastalar çalışmaya alınmadı.

Hastaların bilgilerine poliklinik kartları ve yatış dosyalarından ulaşıldı. İnsanlar üzerindeki biyomedikal araştırmalara düzen getiren Helsinki Deklerasyonu'na uyuldu^[51]. Ayrıca yerel etik kurul onayı (no: 2009/2025) alındı.

VI. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotları (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare bağımsızlık testi, niceliksel verilerin, kategorik verilerle karşılaştırılmasında gözlem sayısı parametrik analiz uygulamaya yeterli olmadığı için; parametrelerin iki gruplu durumlarda gruplar arası karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Sonuçlar tablolaştırılarak bulgular bölümünde yorumlandı.

VI. BULGULAR

Hastaların hepsi Ekim ve Kasım aylarında başvurmuştu. Çalışmaya alınan 16 hastanın 12'si başka merkezlerden hastanemize sevk edilmişti. Bu nedenle bazı hastaların ilk başvuru değerlerine ulaşılamadı. Ayrıca hasta sevk eden merkezlerden bazılarında HD imkanı bulunmadığından bazı hastalara HD daha geç başlanmıştı. Sonuçları değerlendirirken bunu göz önünde bulundurmak gerekecektir. Şimdi elde edilen bulgular tablolar halinde verilecektir. Tablolarla birlikte kısa özetler de verilecektir. İlk olarak hastaların bulguları toplu olarak bir tablo halinde verilecektir. Sonra istatistiksel analizlerden elde edilen bulgular tablo halinde verilecektir.

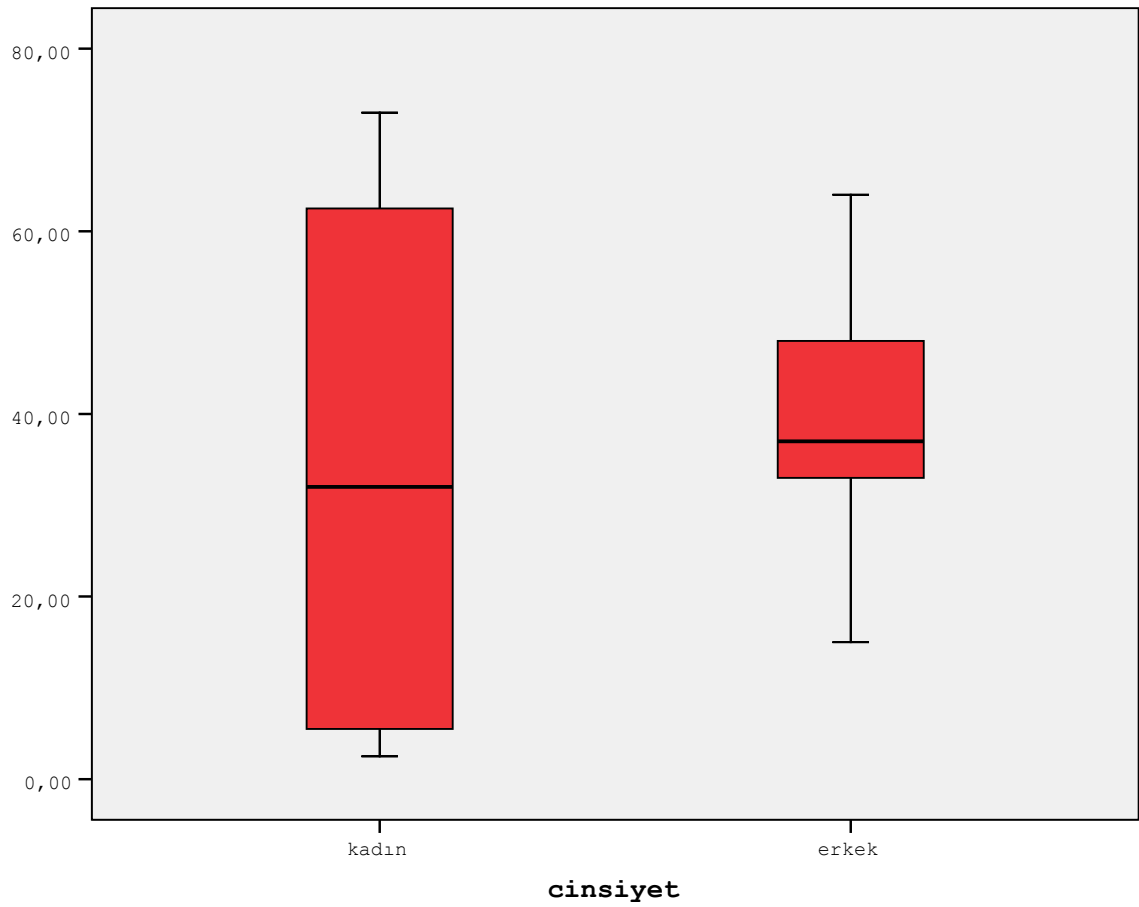
Tablo-3: Onaltı hastanın başvuru sırasındaki belirtileri ve takipleri sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları

Klinik ve Laboratuvar	Hasta sayısı	%
İshal	10	62,5
Bulantı, kusma	16	100
Dış merkezden sevk edilen	12	75
Cinsiyet		
Kadın	8	50
Erkek	8	50
Yaş		
0-18 yaş	4	25
18-60 yaş	9	56
>60 yaş	3	18,8
Belirtilerin başlama zamanı		
0-8 saat	4	25
8-24 saat	9	56,3
>24 saat	3	18,8
Başvuru zamanı		
0-24 saat	4	25
24-48 saat	8	50
48-72 saat	3	18,75
72-96 saat	1	6,25
Hepatik ensefalopati geçiren	12	75
Hemodiyaliz yapılan	13	81
HD başlama zamanı		
24-48 saatlar arası	4	25
48-72 saat	4	25
72-96 saat	3	18,75
>96 saat	2	12,5
PL uygulanan	4	25
MARS uygulanan	10	62,5
Yoğun bakımda yatış	12	75
KT	3	18,75
Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu	16	100
Böbrek Fonksiyon Bozukluğu	6	37,5
Koagülasyon Defekti	16	100
Trombositopeni	7	43,75
Trombosit transfüzyonu yapılan	6	37,5
Hiperbilirubinemi	16	100
Medikal tedavi		
Aktif kömür	16	100
Penisilin G	16	100
Silimarin	12	75
Tioktik asid	1	6,25
N-asetil sistein	15	93,75
Eksitus	4	25

Tablo-4. Demografik bulgular

Cinsiyet	N	%
Kadın	8	50
Erkek	8	50
Toplam	16	100
Yaş		
N	16	
Ort±ss	37 ± 23,5	
Min- Max	2,5 – 73	

Mantar zehirlenmesi ile başvuranların 8'i kadın; 8'i erkekti. Yaş ortalamaları $37 \pm 23,5$; minimum yaş 2,5; maksimum yaş 73'tü.



Tablo-5. Belirti başlama ve başvuru zamanlarına ilişkin bulgular

		N	%
Belirti başlama	İlk 8 saat	4	25,0
	8-24. saat	9	56,3
	>24 saat	3	18,8
Başvuru zamanı	0-24 saat	4	25,0
	24-48 saat	8	50,0
	48-72 saat	3	18,8
	72-96 saat	1	6,3

Hastaların 4'ünde belirtiler ilk 8 saatte; 9'unda 8-24 saat arası; 3'ünde 24 saatten sonra başladı. Hastaların 4'ü ilk 24 saatte; 8'i 24-48 saat arası; 3'ü 48-72 saat arası; 1'i 72-96 saatler arasında başvurdu.

Tablo-6. Hepatik ensefalopatiye ilişkin bulgular

		N	%
Hepatik ensefalopati	Yok	4	25,0
	Var	12	75,0
Hepatik ensefalopatiye ne zaman girdi	2.gün	1	6,3
	3.gün	4	25,0
	4.gün	2	12,5
	>4.gün	5	31,3

Vakaların 12'sinde hepatik ensefalopati görüldü. 1'i 2. gün; 4'ü 3.gün; 2'si 4.gün; 5'i 4. günden sonra hepatik ensefalopatiye girdi.

Tablo-7. Hastaların ilk başvuru sırasındaki değerleri

Başvuru sırasında	N	Ort ± SS	Min – Max
Kreatinin	11	1,0 ± 0,7	0,2 - 2,8
Total bilirubin	10	2,5 ± 2,4	0,4 - 7,5
Albumin	7	4,3 ± 0,7	3,2 - 5,2
PT	5	33,7 ± 23,8	14,6 - 75
aPTT	9	49,7 ± 30,3	18,8 - 113
INR	8	2,1 ± 1,0	0,9 - 3,5
AST	10	1411 ± 1967	30,0 - 5488
ALT	10	1855 ± 2570	18,0 - 7000

Başvuru sırasında hastaların kreatinin ortalaması 1 mg/dl; Total bilirubin ortalaması 2,5 mg/dl; Albumin ortalaması 4,3 g/dl; PT ortalaması 33,7 sn; aPTT ortalaması 49,7 sn; INR ortalaması 2,1; AST ortalaması 1411 U/L; ALT ortalaması 1855 U/L olarak bulundu.

Tablo-8. Takip sırasında ölçülen en yüksek değerler

Test	N	Ort±SS	Min – Max
Kreatinin	16	1,7 ± 1,6	0,3 - 6,4
Total bilirubin	16	10,0 ± 7,2	1,4 - 26,7
AST	16	4765 ± 2820	310,0 - 9648
ALT	16	5611 ± 2078	1388,0 - 8591
LDH	15	6840 ± 5099	760,0 - 19450
NH3	10	176,2 ± 158,5	64,0 - 586
PT	13	59,8 ± 19,3	33,0 - 87
aPTT	16	81,4 ± 26,6	24,7 - 115
INR	15	5,4 ± 2,7	1,8 - 11,9

Ölçülen en yüksek değer olarak Kreatinin ortalaması 1,7 mg/dl, T. bilirubin ortalaması 10 mg/dl, AST ortalaması 4765 U/L; ALT ortalaması 5611 U/L, LDH ortalaması 6840 U/L; HN3 ortalaması 176,2 μ mol/L, PT ortalaması 59,8 sn; aPTT ortalaması 81,4 sn; INR ortalaması 5,4 olarak bulundu.

Tablo-9. Ölçülen en düşük Albumin değerleri

En düşük değer	N	Ort $\pm$ SS	Min - Max
Albumin	13	2,7 $\pm$ 0,7	1,3 - 3,6

Ölçülen en düşük değer olarak albümin ortalaması 2,7 olarak bulundu.

Tablo-10. Trombosit (PLT) transfüzyonu bulguları

		N	%
PLT transfüzyonu	Yok	8	57,1
	Var	6	42,9

6 vakada PLT transfüzyonu uygulandı.

Tablo-11. Tetkiklerin kaçınıcı günde pik değere ulaştığına ilişkin bulgular

Test	N	Ort $\pm$ SS	Min - Max
AST	15	4 $\pm$ 1	3 - 6
ALT	16	4 $\pm$ 1	3 - 7
LDH	16	5 $\pm$ 1	3 - 7
PT	13	4 $\pm$ 1	3 - 7
aPTT	16	4 $\pm$ 1	2 - 7
INR	15	4 $\pm$ 1	3 - 7

Tablo-12. Hemodiyalize ilişkin bulgular

	N	Ort±SS	Min - Max
Toplam HD sayısı	13	3 ± 2	0 - 9
	N	%	
24-48 saat	3	25,0	
HD başlama zamanı			
48-72 saat	4	33,3	
72-96 saat	3	25,0	
96.saatten sonra	2	16,7	

Uygulanan hemodiyaliz sayısı ortalaması 3'tü. Maksimum Uygulanan hemodiyaliz sayısı 9'du. 3 hastada 24-48 saatte; 4 hastada 48-72 saatte; 3 hastada 72-96 saatte; 2 hastada 96. saatten sonra hemodiyalize başlandı.

Tablo-13. Hastanede ve yoğun bakımda kalışa ilişkin bulgular

	N	Ort±SS	Min - Max
Hastanede kalış süresi	16	13 ± 8	4 - 30
Hastalar ortalama 13 gün; minimum 4 gün; maksimum 30 gün hastanede kaldı.			
	N	%	
Reanimasyona yatış	12	75	

Hastaların 12'si yoğun bakıma yatırıldı.

Tablo-14. Karaciğer transplantasyonuna ilişkin bulgular

	N	%
KT	3	18,7

Hastaların 3'üne karaciğer nakli yapıldı.

	N	Ort±SS	Min - Max
KT kaçınıcı günde yapıldı	3	5 ± 2	4 - 7

Karaciğer nakli ortalama 5. günde; minimum 4.; maksimum 7. günde yapıldı.

Tablo-15. Mortaliteye ilişkin bulgular

	N	%
Sonuç		
eksitus	4	25
Yaşıyor	12	75

Hastaların 4'ü öldü; 12'si yaşadı.

	N	Ort±SS	Min - Max
Kaçınıcı günde öldü	4	10 ± 5	5 - 16

Ölümlerle sonlanmada; gün ortalaması 10; minimum 5; maksimum 16 olarak bulundu.

Tablo-16. Uygulanan tedaviye ilişkin bulgular

Uygulanan tedavi		N	%
Penisilin G	Verildi	16	100,0
Tioctik asid	Verildi	2	12,5
Silimarin	Verildi	12	75,0
NAC	Verildi	15	93,8
Aktif kömür	Verildi	16	100,0
Plazmaferez	Yapıldı	4	25,0
MARS	Yapıldı	10	62,5

Penisilin ve Aktif kömür 16 hastaya da verildi. Tioctik asid 2 hastaya verildi. Silimarin 12 hastaya verildi. NAC 15 hastaya verildi. Plazmaferez 4 hastaya yapıldı. MARS 10 hastaya yapıldı.

İşlem sayısı	N	Ort±SS	Min - Max
Plazmaferez	4	2 ± 1	1 - 2
MARS	10	4 ± 2	1 - 7

Plazmaferez işlemi ortalama 2 kez yapıldı. MARS işlemi ortalama 4 kez yapıldı.

Hipotezler: Bundan sonraki sonuçlar kurulan hipotezlere ilişkin bulgulara ait olacaktır. Yapılan analizler ile mortaliteyle ve KT ile ilişkili olabilecek parametreler saptanmaya çalışıldı. Öncelikle sonuçla (yani sağkalım ile ilgili) ilişkili bulgular, daha sonra da KT yapılması ile ilişkili bulgular verilecektir.

Tablo-17. Sonuç-yaş ilişkisi

		Mann			p
	Sonuç	N	Ort	SS	
Yaş	Eksitus	4	32	25	21,5
	Yaşıyor	12	39	24	

Yaş ile sonuç arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$). Bu bulgulara göre yaş, mortaliteyi etkilememektedir.

Tablo-18. Sonuç- belirti başlama zamanı ilişkisi

		Sonuç		Ki-kare	p
		Eksitus	Yaşıyor		
Belirti başlama zamanı	İlk 8 saat	2	2	2,37	0,305
	8-24. saat	2	7		
	>24 saat	0	3		

Belirti başlama zamanı ile sonuç arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$). Bu bulgulara göre belirti başlama zamanı, mortaliteyi etkilememektedir.

Tablo-19. Sonuç- Başvuru zamanı ilişkisi

		Sonuç		Ki-kare	p
		Eksitus	Yaşıyor		
Başvuru zamanı	0-24 saat	2	2	2,44	0,485
	24-48 saat	1	7		
	48-72 saat	1	2		
	72-96 saat	0	1		

Başvuru zamanı ile sonuç arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$). Bu bulgulara göre başvuru zamanı, mortaliteyi etkilememektedir.

Tablo-20. Sonuç- hepatik ensefalopati ilişkisi

		Sonuç		Ki-kare	P
		Eksitus	Yaşıyor		
Hepatik ensefalopati	Yok	0	4	1,77	0,182
	Var	4	8		

Hepatik ensefalopati ile sonuç arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$). Bu bulgulara göre Hepatik ensefalopati, mortaliteyi etkilememektedir.

Tablo-21. Sonuç- Hepatik ensefalopatiye giriş zamanı ilişkisi

		Sonuç		Ki-kare	P
		Eksitus	Yaşıyor		
Hepatik ensefalopatiye ne zaman girdi	2.gün	0	1	1,65	0,648
	3.gün	2	2		
	4.gün	1	1		
	>4.gün	1	4		

Hepatik ensefalopatiye giriş zamanı ile sonuç arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$). Bu bulgulara göre hepatik ensefalopatiye giriş zamanı, mortaliteyi etkilememektedir.

Tablo-22. Sonuç- başvuru değerleri ilişkisi

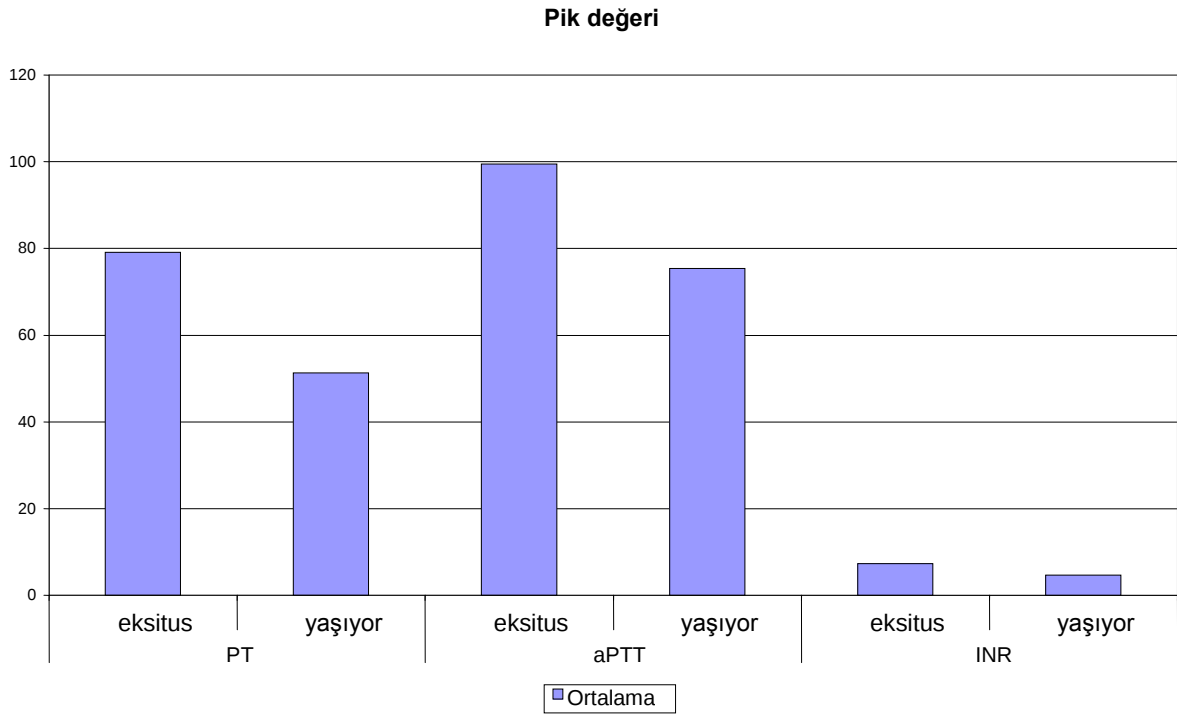
	Sonuç	N	Ort	SS	Mann Whitney	p
Başvuruda AST	Eksitus	2	2759	3859	8	0,999
	Yaşıyor	8	1075	1484		
Başvuruda ALT	Eksitus	2	3509	4937	4	0,505
	Yaşıyor	8	1442	2008		
Başvuruda INR	Eksitus	2	2	2	6	0,770
	Yaşıyor	6	2	1		
Başvuruda PT	Eksitus	2	45	43	8	0,999
	Yaşıyor	3	26	4		
Başvuruda aPTT	Eksitus	2	41	18	3	0,999
	Yaşıyor	7	52	34		

Başvuru değerleri ile sonuç arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$). Bu bulgulara göre başvuru değerleri, mortaliteyi etkilememektedir.

Tablo-23. Sonuç- pik değerleri ilişkisi

	Sonuç	N	Ort	SS	Mann Whitney	P
Kreatinin pik değeri	Eksitus	4	2	1	21	0,770
	Yaşıyor	12	2	2		
T.bilirubin pik değeri	Eksitus	4	16,8	6,8	6	0,029
	Yaşıyor	12	7,7	6		
AST pik değeri	Eksitus	4	4876	1602	22	0,808
	Yaşıyor	12	4728	3185		
ALT pik değeri	Eksitus	4	5743	1607	23	0,903
	Yaşıyor	12	5567	2276		
LDH pik değeri	Eksitus	4	6286	4018	21,5	0,948
	Yaşıyor	11	7042	5603		
NH3 pik değeri	Eksitus	2	420	235	0	0,036
	Yaşıyor	8	115	57		
PT pik değeri	Eksitus	4	79	9	3	0,021
	Yaşıyor	9	51	16		
aPTT pik değeri	Eksitus	4	99	10	10,5	0,101
	Yaşıyor	12	75	28		
INR pik değeri	Eksitus	4	7	1	5	0,026
	Yaşıyor	11	5	3		

Ölenlerin Total bilirubin, NH3, PT ve INR pik değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. ($p<0,05$). Diğer pik değerleri ile sonuç arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$).



Tablo-24. Sonuç- minimum albümin ilişkisi

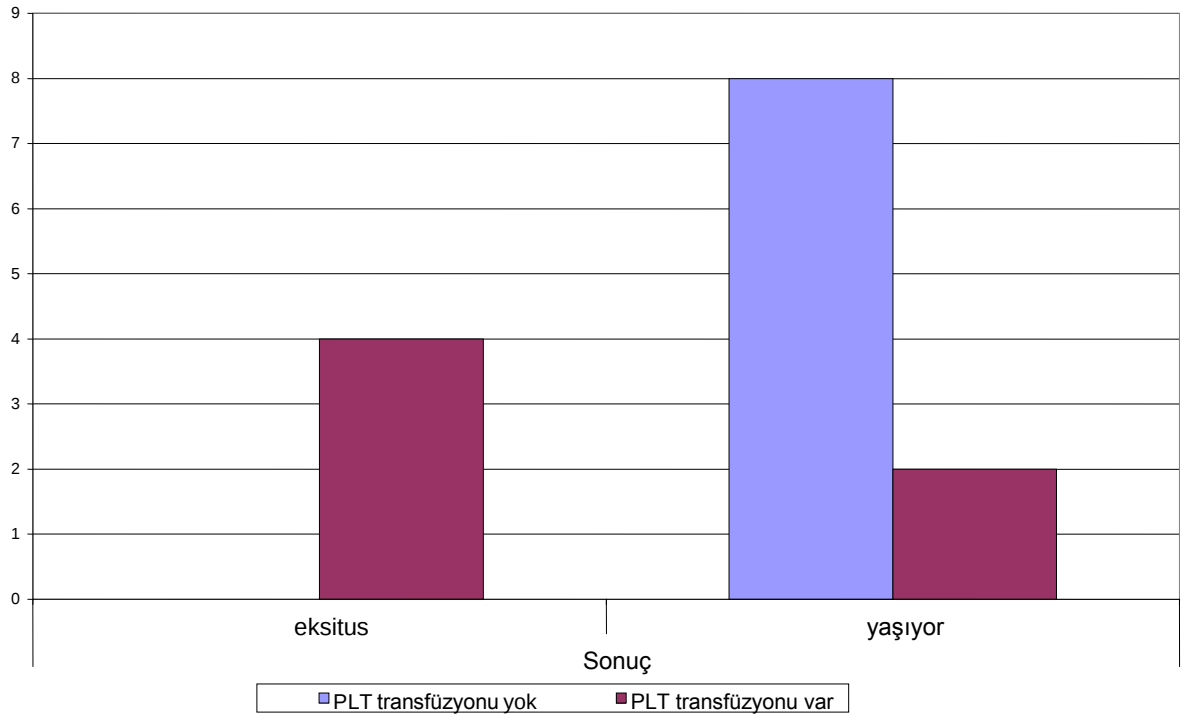
	Sonuç	N	Ort	SS	Mann Whitney p
En düşük albumin	Eksitus	3	3	1	11 0,573
	Yaşiyor	10	3	1	

Minimum albümin ile sonuç arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$).

Tablo-25. Sonuç- PLT transfüzyonu ilişkisi

		Sonuç		Ki-kare	p
		Eksitus	Yaşiyor		
PLT transfüzyonu	Yok	0	8	7,46	0,006
	Var	4	2		

Eksitus olanların tümünde **anlamlı** olarak PLT transfüzyonu vardı. ($p<0,05$).



Tablo-26. Sonuç- Pik değerlere ulaşma zamanları ilişkisi

Pik zamanı (gün)		Sonuç		Ki-kare	p
		Eksitus	Yaşıyor		
AST	<3 gün	1	2	0,085	0,770
	>4 gün	3	9		
ALT	<3 gün	1	2	0,137	0,712
	>4 gün	3	10		
LDH	<3 gün	1	2	0,137	0,712
	>4 gün	3	10		
PT	<3 gün	1	2	0,012	0,913
	>4 gün	3	7		
aPPT	<3 gün	1	5	0,356	0,551
	>4 gün	3	7		

Pik zamanı ile sonuç arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$).

Tablo-27. Sonuç- HD başlama zamanı ilişkisi

		Sonuç		Ki-kare	p
		Eksitus	Yaşıyor		
HD başlama zamanı	24-48 saat	1	2	3,6	0,308
	48-72 saat	0	4		
	72-96 saat	0	3		
	96.saatten sonra	1	1		

HD başlama zamanı ile sonuç arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$).

Tablo-28. Sonuç- reanimasyona yatış ilişkisi

		Sonuç		Ki-kare	p
		Eksitus	Yaşıyor		
Reanimasyona yatış	Yok	0	4	1,78	0,182
	Var	4	8		

Reanimasyona yatış ile sonuç arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$).

Tablo-29. Sonuç- Plazmaferez ve MARS ilişkisi

		Sonuç		Ki-kare	p
		Eksitus	Yaşıyor		
Plazmaferez	Yapılmadı	2	10	1,78	0,182
	Yapıldı	2	2		
MARS	Yapılmadı	0	6	3,2	0,074
	Yapıldı	4	6		

Plazmaferez ve MARS ile sonuç arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$).

Tablo-30. KT -yaş ilişkisi

	KT	N	Ort	SS	Mann Whitney	p
Yaş	Yapılmadı	13	42	22	6	0,082
	Yapıldı	3	15	20		

Yaş ile Karaciğer nakli arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$). Yaş, Karaciğer nakli durumunu etkilememektedir.

Tablo-31. KT- Belirti başlama zamanı ilişkisi

		KT		Ki-kare	p
		Yapılmadı	Yapıldı		
Belirti başlama zamanı	İlk 8 saat	4	0	1,41	0,493
	8-24. saat	7	2		
	>24 saat	2	1		

Belirtilerin başlama zamanı ile KT arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$). Belirtilerin başlama zamanı, KT'yi etkilememektedir.

Tablo-32. KT- Başvuru zamanı ilişkisi

		KT		Ki-kare	p
		Yapılmadı	Yapıldı		
Başvuru zamanı	0-24 saat	4	0	6,15	0,104
	24-48 saat	6	2		
	48-72 saat	3	0		
	72-96 saat	0	1		

Başvuru zamanı ile KT arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$). Başvuru zamanı, KT'yi etkilememektedir.

Tablo-33. KT- hepatik ensefalopati ilişkisi

		KT		Ki-kare	p
		Yapılmadı	Yapıldı		
hepatik ensefalopati	Yok	4	0	1,23	0,267
	Var	9	3		

Hepatik ensefalopati ile KT arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$). Hepatik ensefalopati, KT'yi etkilememektedir.

Tablo-34. KT- Hepatik ensefalopatiye giriş zamanı ilişkisi

		KT		Ki-kare	p
		Yapılmadı	Yapıldı		
Hepatik ensefalopatiye ne zaman girdi	2.gün	1	0	2,4	0,494
	3.gün	2	2		
	4.gün	2	0		
	>4.gün	4	1		

Hepatik ensefalopatiye giriş zamanı ile KT arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$). Hepatik ensefalopatiye giriş zamanı KT'yi etkilememektedir.

Tablo-35. KT- başvuru değerleri ilişkisi

	KT	N	Ort	SS	Mann Whitney	p
Başvuruda AST	Yapılmadı	7	870	2038	3	0,087
	Yapıldı	3	2676	1239		
Başvuruda ALT	Yapılmadı	7	1101	2604	3	0,086
	Yapıldı	3	3615	1657		
Başvuruda INR	Yapılmadı	6	2	1	4	0,505
	Yapıldı	2	3	1		
Başvuruda PT	Yapılmadı	3	38	33	2	0,564
	Yapıldı	2	28	5		
Başvuruda aPTT	Yapılmadı	6	44	24	6	0,439
	Yapıldı	3	62	44		

Başvuru değerleri ile KT arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$). Başvuru değerleri, KT'yi etkilememektedir.

Tablo-36. KT- pik değerleri ilişkisi

	KT	N	Ort	SS	Mann Whitney p	
Kreatinin pik değeri	Yapılmadı	13	2	2	6	0,069
	Yapıldı	3	1	0		
AST pik değeri	Yapılmadı	13	4416	2789	12	0,313
	Yapıldı	3	6277	2964		
ALT pik değeri	Yapılmadı	13	5410	2145	15	0,545
	Yapıldı	3	6482	1844		
LDH pik değeri	Yapılmadı	12	6043	4147	12	0,386
	Yapıldı	3	10032	8270		
NH3 pik değeri	Yapılmadı	8	183	173	7,5	0,896
	Yapıldı	2	149	117		
PT pik değeri	Yapılmadı	10	62	20	12	0,612
	Yapıldı	3	54	21		
aPTT pik değeri	Yapılmadı	13	80	29	19,5	0,999
	Yapıldı	3	85	18		
INR pik değeri	Yapılmadı	12	6	3	14	0,564
	Yapıldı	3	4	2		

Pik değerleri ile KT arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$).

Tablo-37. KT- minimum albümin ilişkisi

	KT	N	Ort	SS	Mann Whitney p	
En düşük albumin	Yapılmadı	11	3	1	5,5	0,308
	Yapıldı	2	3	0		

Minimum albümin ile KT arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$).

Tablo-38. KT- PLT transfüzyonu ilişkisi

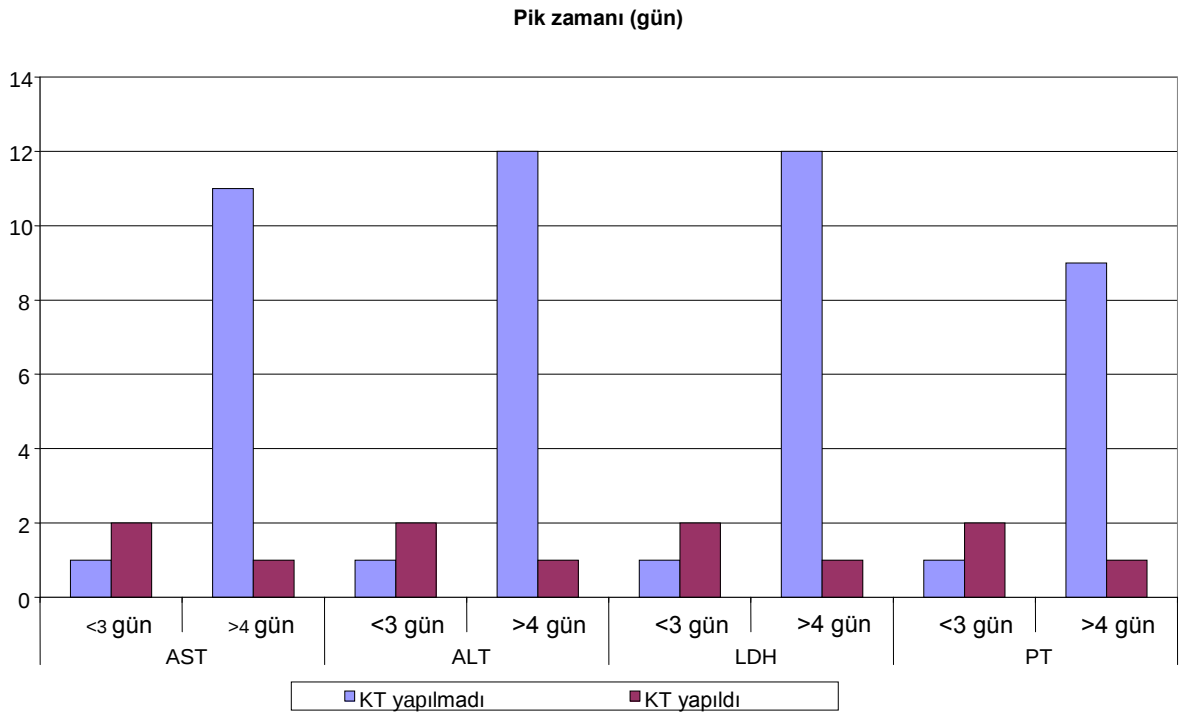
		KT		Ki-kare	p
		Yapılmadı	Yapıldı		
PLT transfüzyonu	Yok	6	2	0,14	0,707
	Var	5	1		

PLT transfüzyonu ile KT arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$).

Tablo-39. KT- Pik zamanları ilişkisi

		KT		Ki-kare	p
Pik zamanı (gün)		Yapılmadı	Yapıldı		
AST	<3 gün	1	2	5,1	0,024
	>4 gün	11	1		
ALT	<3 gün	1	2	5,56	0,018
	>4 gün	12	1		
LDH	<3 gün	1	2	5,56	0,018
	>4 gün	12	1		
PT	<3 gün	1	2	4,17	0,041
	>4 gün	9	1		
aPTT	<3 gün	4	2	1,34	0,247
	>4 gün	9	1		

Karaciğer nakli yapılmayanlarda AST, ALT, LDH ve PT pik zamanı **anlamlı** olarak uzundu, 4 günden fazlaydı.



Tablo-40. KT- HD başlama zamanı ilişkisi

		KT		Ki-kare	p
		Yapılmadı	Yapıldı		
HD başlama zamanı	24-48 saat	3	0	1,8	0,615
	48-72 saat	3	1		
	72-96 saat	2	1		
	96.saatten sonra	2	0		

HD başlama zamanı ile KT arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$).

Tablo-41. KT- reanimasyona yatış ilişkisi

		KT		Ki-kare	p
		Yapılmadı	Yapıldı		
Reanimasyona yatış	Yok	4	0	1,23	0,267
	Var	9	3		

Reanimasyona yatış ile KT arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$).

Tablo-42. KT- Plazmaferez ve MARS ilişkisi

		KT		Ki-kare	p
		Yapılmadı	Yapıldı		
Plazmaferez	Yapılmadı	10	2	0,14	0,712
	Yapıldı	3	1		
MARS	Yapılmadı	5	1	0,03	0,869
	Yapıldı	8	2		

Plazmaferez ve MARS ile KT arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. ($p>0,05$).

VI. TARTIŞMA

Daha önce de belirtildiği gibi mantarların yetişmesi için en uygun ortam yağışlı havaların olduğu İlkbahar ve Sonbahar mevsimlerindeki nemli havalar^[1,2,3]. Bu çalışmadaki hastaların hepsi Sonbahar mevsiminde başvurmuştu. Başvuru sırasında hepsinde bulantı-kusma yakınmaları vardı. 10 hastada ishal vardı. Bir hasta sarılık geliştikten sonra başvurmuştu. Hastalarda başka yakınma kaydedilmeşti. Mantarlar genelde toplanıp ailece yenildiği için beklendiği gibi zehirlenme tüm yaş gruplarında da görülmüştü ve kadın-erkek oranı eşitti. Belirtilerin başlama zamanı literatür ile uyumlu olarak çoğunlukla 8-24 saatler arasındaydı. İlk 8 saatte yakınmaların başladığı 4 hastada da yakınmalar 5-8 saatler arasında başlamıştı. Şikayetleri 24 saatten sonra başlayan 3 hastadan 2'si şifa ile taburcu edilirken, birine KT yapılmıştı.

Hastaların hepsinde karaciğer fonksiyon bozukluğu, 12'sinde (%75) hepatik ensefalopati, 6'sında böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmişti. Tanı için toksikolojik testler

yapılamamıştı. Ancak mevcut klinik bulgularla hastalar amatoksin zehirlenmesine bağlı mantar zehirlenmesi (falloides sendromu) olarak kabul edilmişlerdi. Hastaneye başvuru sırasındaki ortalama değerlerin yüksekliği göz önüne alınırsa (hastaların yarısından fazlasında biyokimyasal parametreler normal sınırları aşmıştı) genel olarak hastaneye çok geç başvurulduğunu söyleyebiliriz. Hastaların hepsine tedavide daha önce yararlı olduğu gösterilmiş penisilin-G ve aktif kömür verilmişti. N-asetil sistein sadece bir hastaya verilememiş, silimarin ise 4 hastaya verilmemişti. HD yapılmadığı belirtilen 4 hastadan üçü yoğun bakıma yatırılmıştı ve burada direkt MARS uygulanmıştı. Bu işlem sırasında HD de yapıldığı için tek başına HD yapılmamıştı. Dolayısıyla sadece bir hastaya HD yapılmamış. HD yapılmayan bu hastaya da genel durumu kötü olduğu için hastanemize başvurduktan sonra hızlı bir şekilde ameliyata alınarak canlıdan KT yapılmıştı.

Literatürde çocuklarda mortalitenin daha fazla olduğu bildirilmekle^[6] birlikte yaş ile mortalite arasında anlamlı bir sonuç bulunamadı. Ancak bu durum çalışmadaki hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir. İstatistiksel anlamlılık olamamakla beraber 16 hasta içine kaybedilen 4 hastadan 2'si 18 yaşın altındaydılar (11 ve 15 yaş). Yine KT yapılan 3 hastanın 2'si 18 yaşın altındaydılar (2,5 ve 4 yaş).

Belirtilerin geç başladığı mantar zehirlenmelerinde prognozun daha kötü olduğu bilinmektedir. Ancak çalışmamıza alınan hastaların hepsi zaten kötü prognozlu olan amatoksin zehirlenmesi olguları olduğu için belirtilerin başlama zamanı ile mortalite arasında ilişki bulunamadı. Yine hastaneye geç başvuran hastalarda tedavi geç başlayacağı için genellikle daha kötü prognoz vardır. Bu çalışmada hastaneye en geç başvuran hastaya (4. günde) KT yapılması gerekmişti. Ancak başvuru zamanı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Hepatik ensefalopati ile mortalite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte ölen hastaların hepsinde hepatik ensefalopati vardı. Aslında mantar zehirlenmelerinde ölüm nedeni multiorgan yetersizliğidir ve ilk yetersizlik gelişen organ genelde karaciğerdir. Dolayısıyla ölen hastaların hepsinde hepatik ensefalopati olması şaşırtıcı bir bulgu değildir. Ancak hepatik ensefalopati geçiren 8 hastanın yaşaması, bu bulgunun tek başına mortalite riskini öngördüremeyeceğini düşündürmektedir. Hepatik ensefalopatinin daha erken geliştiği hastalarda daha hızlı bir seyir ve yüksek mortalite olacağı düşünülebilir. Ancak bu çalışmada hepatik ensefalopatiye giriş zamanı ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Daha önce de belirtildiği gibi birçok hastanın başvuru sırasındaki tetkiklerine ulaşılamadı. Ulaşılabilen hastalarda ise mortalite ile başvuru sırasındaki AST, ALT, INR; PT ve aPTT değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Ancak biyokimyasal parametrelerin ulaştığı en yüksek değerler göz önüne alındığında ölen hastalarda **Total bilirubin, NH3, PT ve INR** pik değerleri anlamlı olarak ($p<0,05$) yüksek bulundu. Kreatinin, AST, ALT, LDH ve aPTT pik değerleri ve minimum albumin değeri ile mortalite arasında ise anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Mantar zehirlenmelerinde kemik iliği supresyonuna bağlı trombositopeni olabilmektedir. Aynı zamanda penisiline bağlı da sitopeniler görülebilmektedir^[11]. Ölen hastaların hepsinde anlamlı olarak trombosit transfüzyonu yapılmıştı ($p:0,006$). Trombosit transfüzyonu yapılan 6 hastanın 4'ü kaybedilmişti. Hastaların hepsine penisilin-G tedavisi verildiği için trombositopeninin mantar zehirlenmesine bağlı olduğu ve prognozu öngörmede faydalı olabileceği düşünüldü.

Bozulan biyokimyasal değerlerin pik değere ulaşma süresi ile mortalite arasında bir ilişki görülmedi. Bu değerler genelde zehirlenmenin 3-4. günlerinde pik değerlere ulaşmışlardı.

Vücuttaki toksinleri uzaklaştırmada kullanılan HD, PL ve MARS uygulamalarının çok etkili tedavi yöntemleri oldukları ve sürviyi uzattıkları bilinmektedir^[11,45,46,48,49]. Bu çalışmadaki hastalarda ise HD'ye başlama zamanı ile mortalite arasında ve PL ile MARS yapılması ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun iki nedeni olabileceği düşünüldü. Birincisi hastalar genelde geç başvurmuşlardı ve bu uygulamaların en faydalı olabileceği ilk 24-36 saatlik dönemler geçirilmişti. İkincisi, çalışmadaki hasta sayısının az olması da istatistiki anlamlılığa ulaşmayı engellemiş olabilir. Zaten PL ancak 4 hastaya uygulanabilmişti. Toplamda 10 hastaya uygulanan MARS'ta istatistiksel olarak anlamlı değere yakın bir değer elde edildi ($p:0,074$). Hastaların yoğun bakımda yatmış olması ile mortalite arasında bir ilişki bulunmadı. Doğal olarak ölen hastaların hepsi yoğun bakımda yatırılmıştı.

KT endikasyonu konan hastalar mortalitesi çok yüksek olan hastalardır. Bu nedenle istatistiksel analizler ile yukarıda sayılan parametreler ve KT ilişkisi de değerlendirildi. Buna göre yaş, belirtilerin başlama zamanı, hastaneye başvuru zamanı; hepatik ensefalopati, hepatik ensefalopatiye giriş zamanı, başvuru sırasındaki biyokimyasal değerler ve bunların

pik değerleri; minimum albumin değeri ve trombosit transfüzyonu ile KT arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Yine KT ile HD başlama zamanı, yoğun bakımda yatış, PL veya MARS yapılmış olması arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

KT yapılmayanlarda AST, ALT, LDH ve PT pik değerlere ulaşma zamanı anlamlı olarak uzundu, 4 günden fazlaydı. KT yapılanlarda ise ilk 3 günde ulaşılmıştı. Buna göre ilk üç günde AST, ALT, LDH ve PT tetkikleri maksimum değerlerine ulaşan hastalarda prognoz daha kötü olacağı söylenebilir. Bu hastalarda KT hazırlığı yapılmalıdır.

VII. SONUÇ

Bu çalışmada, hala tüm sünyada önemli bir halk sağlığı sorunu olan mantar zehirlenmeleri ve bu zehirlenmelerle meydana gelen ölümlerin tamamına yakınından sorumlu olan amatoksin zehirlenmeleri değerlendirilmeye çalışıldı. Ölümle sonlanan zehirlenmelerde klinisyenlere yol gösterebilecek bazı klinik ve laboratuvar parametreler elde etmeye çalışıldı. Sonunda görüldü ki ölümle sonlanan olgularda total bilirubin, NH₃, PT ve INR değerleri, iyileşen hastalara oranla anlamlı olarak daha yüksek seviyelere çıkmaktadır. Yine transfüzyon gerektiren trombositopeninin de kötü prognostik bir gösterge olduğu görüldü. Ayrıca KT yapılan hastalarda yapılmayanlara göre AST, ALT, LDH ve PT gibi testler daha kısa zamanda en yüksek değerlerine ulaşmıştı.

Saydığım bu parametrelerin hastaların takibinde yakından izlenmesi ve buna göre tedaviye yön verilmesi, özellikle KT kararının geç kalınmadan alınması ile daha fazla hayat kurtarılabileceği kanaatindeyiz.

Elbette olay daha yoğun bakım ve KT safhasına gelmeden halk sağlığı ile ilgili bazı tedbirler almak gerekmektedir. Özellikle yağışlı dönemler başlamadan önce halk eğitimleri yapılarak halkın mantar zehirlenmesi konusunda bilgilendirilmesi ve kültüre edilmiş mantarlar dışındaki mantarların yenmemesi sağlanmalıdır. Ayrıca toplumun mantar zehirlenmesi bulguları konusunda da bilgilendirilerek hastaneye erken başvuruları sağlanmalıdır. Her ne kadar bu çalışmada istatistiksel olarak gösterilememişse de erken tanı ve tedavinin hayati önemi olduğunu tekrar vurgulamak isterim. Bunun için alınabilecek bir diğer önlem ise 2 saat içinde erken tanı konmasını sağlayan idrarda RIA yöntemi ile amatoksin saptama testinin hastanelerin acil birimlerinde yapılabilmesinin olanaklı kılınmasıdır.

Bu arada yenen doğa mantarlarını zehirlilerin kötü şöhretiyle mahkum etmemek gerekir. Çünkü *Tuber melanosporum* (Domalan), *Terfexia boudieri* (Keme), *Morchella* (Kuzu göbeği) türleri gibi tüm dünyanın itibar ettiği çok pahalı veya *Lactairus deliciosus* (Çınlar) ya da Çayır mantarı (*Agaricus campestris*) gibi ucuz ve lezzetli mantarlardan yararlanmak, onları doğada yok olmayacak tarzda koruyarak toplayıp tüketmek her halde çürümeye terk etmekten daha akıllıcadır. Bugün için yenmesi tavsiye edilen "Kültür mantarı" bilimsel adı ile *Agaricus bisporus* da doğadan kültüre alınmış bir mantardır.

“Mikofobi” olarak adlandırılan “mantar zehirlenmesinden korkma” durumu bazı toplumlarda ciddi boyutlara ulaşmaktadır; İngilizler ve İrlandalıları bu tip toplumlardandır. Bunun tersine, Asya ve Doğu Avrupa ülkeleri, özellikle Polonyalıları, Ruslar ve İtalyanlar mantar seven (mikofilik) toplumlardır. Bu toplumlarda şapkali mantarlar uzun bir süredir kullanılmaktadır. İnsanlar şapkali mantarlardan korksalar da, sevseler de, kullansalar da kullanmasalar da canlılık sürüyor. Şapkali mantarlar da doğadaki işlevlerini, yağmurlar yağdıkça, öteki canlılar öldükçe daha uzun zaman sürdürecekler^[13].

VIII. ÖZET

VIII.1 AMAÇ

Bu çalışmada mantar zehirlenmesi olgularında prognozu etkileyebilecek faktörler değerlendirilmiştir.

VIII.2 YÖNTEM ve GEREÇLER

Çalışmada 2006 ile 2009 yılları arasında İstanbul Tıp Fakültesi (İTF) Acil Dahiliye polikliniğine başvuran veya başka merkezlerden Acil Dahiliye ve İTF Reanimasyon ve Yoğun Bakım Kliniğine sevk edilen mantar zehirlenmesi (faloides sendromlu olanlar) olan 16 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların bilgilerine poliklinik kartları ve yatış dosyalarından ulaşıldı.

VIII.3. BULGULAR

Hastaların hepsinde başvuru sırasında bulantı- kusma yakınması vardı. İshal ise 10 hastada vardı. Hastaların yarısı kadındı, yaş ortalaması $37 \pm 23,5$ (min-mak 2,5-73) idi. 16 hastanın 4 ünde belirtiler ilk 8 saatte, 9 unda 8-24 saatlerde, 3 ünde ise 24 saatten sonra başlamıştı. Hastaneye ilk başvuru zamanı ise şu şekildeydi: 4 hasta ilk 24 saatte, 8 hasta 24-

48 saat, 3 hasta 48-72 saat, 1 hasta ise 72-96 saatler arasında başvurmuştu. 16 hastanın 12 sinde hepatik ensefalopati görülmüştü. Hepatik ensefalopatiye giriş zamanları şöyleydi: 1 hasta 2. günde, 4 hasta 3. günde, 2 hasta 4. günde ve 5 hasta 4. günden sonra. Başvuru sırasındaki ortalama biyokimyasal parametreler ve bunların takip sırasındaki en yüksek değerlerinin ortalamaları şu şekildeydi: Kreatinin: $1\pm0,7$ ve $1,7\pm1,6$ mg/dl, T.bilirubin: $2,5\pm2,4$ ve $10\pm7,2$ mg/dl AST: 1411 ± 1967 ve 4765 ± 2820 U/L, ALT: 1855 ± 2570 ve 5611 ± 2078 U/L, PT: $33,7\pm23,8$ ve $59,8\pm19,3$ sn, aPTT: $49,7\pm30,3$ ve $81,4\pm26,6$ sn, INR: $2,1\pm1$ ve $5,4\pm2,7$ şeklinde bulundu. LDH pik değer ortalaması 6840 ± 5099 U/L, NH₃ pik değer ortalaması $176,2\pm158,5$ µmol/L idi. Trombositopeni gelişen 7 hastanın 6 sına trombosit transfüzyonu yapılmıştı. Ortalama pik değere ulaşma süresi AST, ALT, PT; aPTT ve INR için 4 ± 1 gün LDH için 5 ± 1 gün idi. 13 hastaya ortalama 3 ± 2 kez HD uygulandı. Diğer hastalardan 2 sine Direkt MARS uygulanmıştı. Bir hastaya ise erken dönemde KT yapıldığı için HD yapılmamıştı. HD başlama zamanı: 24-48 saatler arasında 3 hastaya, 48-72 saatler arasında 4 hastaya, 72-96 saatler arasında 3 hastaya ve 96. saatten sonra 2 hastaya başlanmıştı. Hastanede kalış süresi 16 hasta için ortalama 13 ± 8 gün idi. 12 hasta Reanimasyona yatırılmıştı. 3 hastaya KT yapılmıştı. 4 hasta (%25) kaybedilmişti. İlaç tedavisi olarak 16 hastanın hepsine penisilin G ve aktif kömür verilmişti. 15 ine N-asetil sistein, 12 sine silimarin verilmişti. Tioktik asid ise 2 hastaya verilmişti. Toplam 4 hastaya PL ve 10 hastaya MARS uygulanmıştı.

VIII.4 SONUÇ

Yapılan analizler sonucunda fatal sonlanan vakalarda şu parametrelerle mortalite arasında anlamlı bir ilişki saptandı: T.bilirubin, NH₃, PT ve INR pik değerleri ile trombosit transfüzyonu yapılmış olması. KT ile de AST, ALT, LDH ve PT nin pik değerlere ulaşma zamanları arasında anlamlı bir ilişki bulundu.

Bu bulgulara göre, prognozu etkilediğini düşündüğümüz bu parametrelerin hastaların takibinde yakından izlenmesi ve buna göre tedaviye yön verilmesi, özellikle KT kararının geç kalınmadan alınması gerektiği sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

- ^[1] Öntürk YA, Uçar B. Eskişehir bölgesinde çocukluk çağı zehirlenmelerinin retrospektif değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2003; **46**: 103-113.
- ^[2] Akköse AŞ, Köksal Ö, Fedakar R, Emircan Ş, Durmuş O. 1996-2004 yılları arasındaki erişkin zehirlenme olguları. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2006; **32**(1): 25-27
- ^[3] Ecevit Ç, Hızarcıoğlu M, Akgün Gerçek P, Gerçek H, Kayserili E, Gülez P, Apa H. Acil servise başvuran mantar zehirlenmelerinin retrospektif olarak incelenmesi. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; **5**(3): 11 - 14
- ^[4] Eren ŞH, Oğuztürk H, Korkmaz İ, Varol O. 2004 Yılı İçerisinde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na Başvuran Mantar Zehirlenmesi Vakalarının Değerlendirilmesi. *C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; **27** (1): 15 – 18
- ^[5] Gücin F. Makromantarlar. *Bilim ve Teknik* 1994; **325**: 75-79.
- ^[6] Hızel S, Dibek Mısırlıoğlu E, Özdoğan S, Kırılı E, Evliyaoğlu O, Aliefendioğlu D. Mantar Zehirlenmesi Olan Çocuk Olguların Değerlendirilmesi. *TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni* 2007; **6** (5):341-344
- ^[7] Dibek Mısırlıoğlu E, Hızel S. Mantar Zehirlenmeleri, derleme. *TAF Preventive Medicine Bulletin* 2009; **8**(3):281-284
- ^[8] Güler K. Güven Ö. Bozfakioğlu S. 22 Mantar İntoksikasyonu Vakasının Klinik, Laboratuar Özellikleri ve Tedaviye Cevapları: Tedaviye Erken Başlamanın Prognostik Önemi. *T Klin. Gastroenterohepatoloji* 1991, **2** (2):122-125
- ^[9] Vetter J. Toxins of Amanita Phalloides, *Toxicon* 1998, **36** (1): 13-24.
- ^[10] Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T. Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. *J Hepatol* 2005; **42**: 202–209.
- ^[11] Enjalbert F, Rapior S, Nougulier-Soule J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002; **40**: 715–757.

- [12] Diaz JH. Evolving global epidemiology, syndromic classification, general management, and prevention of unknown mushroom poisonings, *Crit Care Med* 2005; 33, 2: 419-426
- [13] Özer Z. Şapkalı Mantarlar. *Bilim ve Teknik* Haziran 1999; 378: 95-96.
- [14] Mat A. Dikkat! Mantar zehirlenmeleri. *Bilim ve Teknik* Ekim 1997; 358: 26-30.
- [15] Mantarlar, güncellenme tarihi:20.08.2009, Erişim tarihi: 21.08.2009, www.wikipedia.org/wiki/Fungus.
- [16] Carlile MJ, Watkinson SC. *The Fungi*. 3th ed. New York: Academic Press Limited; 1996:4-11, 260-291, 373-439
- [17] Gündüz E, Demirsoy A, Türkan İ. Editörler. *Biyoloji*. 2. Baskı. İstanbul, Palme Yayıncılık; 2008: 616-631
- [18] Işıloğlu M. Gücin F. Mat A. Kasım 1994'te İstanbul'da meydana gelen mantar zehirlenmeleri. *Ekoloji Çevre Dergisi* 1995; sayı 14: 22-28
- [19] Mat A. Halüsinojen Mantarlar. *Bilim ve Teknik* Kasım 1997; 359: 64-67.
- [20] San A. Fungus (mantar)ların yaşamımızdaki Yeri. *Bilim ve Teknik* Eylül 1990; 272: 46-47.
- [21] Sezik E. Mantar zehirlenmeleri. *Bilim ve Teknik* Kasım 1989; 262: 13-15.
- [22] Aryal TR, Mushroom Poisoning Problem in Nepal and Its Mitigation, *FUNGI* 2009; 2 (1): 44-46
- [23] Diaz JH. Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings, *Crit Care Med* 2005; 33, (2): 427-436
- [24] Kayaalp O. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 12. baskı, Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2009:948-951
- [25] Goldfrank LR. *Mushrooms*. In: *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. Eighth Edition. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al (Eds). New York, McGraw-Hill, 2007, pp. 873–880

- [26] Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins revisited: Part II, *The Journal of Emergency Medicine* 2005; **28** (2): 175–183
- [27] Chew KS, Mohidin MA, Ahmad MZ, Kamauzaman THNT, Mohamad N. Early onset muscarinic manifestations after wild mushroom ingestion, *Int J Emerg Med* 2008; **1**: 205–208
- [28] Karlson-Stiber C, Persson H. Cytotoxic fungi—An overview. *Toxicon* 2003; **42**: 339–349
- [29] West PL, Lindgren J, Horowitz Z. Amanita smithiana Mushroom Ingestion: A Case of Delayed Renal Failure and Literature Review. *Journal of Medical Toxicology* 2009; **5**, (1): 32-38
- [30] Saviuc PF, Danel VC, Moreau PA et al. Erythromelalgia and mushroom poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; **39**: 403–407
- [31] Danel VC, Saviuc PF, Garon D. Main features of *Cortinarius* spp. poisoning: A literature review. *Toxicon* 2001; **39**: 1053–1060
- [32] Kraft J, Bauer S, Keilhoff G, et al: Biological effects of the dihydroorotate dehydrogenase inhibitor polyporic acid, a toxic constituent of the mushroom *Hapalopilus rutilans*, in rats and humans. *Arch Toxicol* 1998; **72**: 711–721
- [33] Bedry R, Baudrimont I, Deffieux G, et al. Wild mushroom intoxication as a cause of rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2001; **345**; 11: 798–802.
- [34] Himmelmann A, Mang G, Schnorf-Huber S. Lethal ingestion of stored Amanita phalloides mushrooms. *Swiss Med Wkly* 2001; **131**: 616–617.
- [35] Mas A. Mushrooms, amatoxins and the liver, *Journal of Hepatology* 2005; **42**: 166–169
- [36] Becker CE, Tong TG, Boerner U. Diagnosis and treatment of Amanita phalloides-type mushroom poisoning: Use of thiocetic acid. *West J Med* 1976; **125**: 100–109
- [37] Yamada EG, Mohle Boetani J, Olson KR et al. Mushroom poisoning due to amatoxin: Northern California, winter 1996 –1997. *West J Med* 1998; **169**: 380–384

- [38] Soysal D, Çevik Ç, Saklamaz A ve ark. Coagulation disorders secondary to acute liver failure in *Amanita phalloides* poisoning: A case report. *Turk J Gastroenterol* 2006; **17** (3): 198-202
- [39] Krenova M, Pelclova D, Navratil T. Survey of *Amanita phalloides* poisoning: clinical findings and follow-up evaluation, *Human & Experimental Toxicology* 2007 **26**: 955–961
- [40] Mas A, Rode's J. Fulminant Hepatic Failure. *Lancet* 1997, **349**: 1081–1085.
- [41] Gill RQ, Sterling RK. Acute Liver Failure. *J. Clin. Gastroenterol.* 2001, **33** (3): 191–198.
- [42] Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine, *Indian J Med Res* 2006; **124**: 491-504
- [43] Rainone F. Milk Thistle. *American Family Physician* 2005; **72**, (7): 1285-1288
- [44] Dehmlow C, Jochen E, De Groot H. Inhibition of Kupffer Cell Functions as an Explanation for the Hepatoprotective Properties of Silybinin. *Hepatology* 1996, **23** (4): 749–754.
- [45] Jander S, Bischoff J, Woodcock B.G. Plasmapheresis in the Treatment of *Amanita Phalloides* Poisoning: II. A Review and Recommendations, *Ther Apher* 2000; **4**, 4: 308-312
- [46] Nenov VD, Marinov P, Sabeva J, Nenov DS. Current applications of plasmapheresis in clinical toxicology, *Nephrol Dial Transplant* 2003; **18** (15): 56-58
- [47] Tan HK. Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS), *Annals Academy of Medicine* 2004; **33** (3): 329-335
- [48] Shi Y, He J, Chen S, Zhang L, Yang X, Wang Z, et al. MARS: optimistic therapy method in fulminant hepatic failure secondary to cytotoxic mushroom poisoning-a case report, *Liver* 2002; **22** (2): 78-80
- [49] Heemann U, Treichel U, Looock J, Thomas P, Gerken G, Malago M, et al. Albumin Dialysis in Cirrhosis With Superimposed Acute Liver Injury: A Prospective, Controlled Study, *Hepatology* 2002; **36** (4): 949-958

^[50]Escuide L, Francoz C, Vinel JP, Moucari R, Cournot M, Paradis V, et al. Amanita phalloides poisoning: Reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2007, **46**: 466–473

^[51]Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. 59th *World Medical Assembly*, Seoul, October, 2008.