

BÖLÜM 6

ACİL SERVİSTE MANTAR ZEHİRLENMESİ OLGUSUNA YAKLAŞIM

Sultan ÖZSELÇUK¹
Nezihat Rana DİŞEL²

GİRİŞ

Mantarlar latince: fungus mantar fungi mantarlar olarak adlandırılırlar, çok hücreli ve tek hücreli olabilen ökaryotik kapsayan bir canlılar dünyası ve şapkaklı mantarların tümüne halk arasında verilen genel addır.

Dünyanın her yerinde bulunurlar. Fazla nemli yerlerde daha çokturlar. Yeryüzünde 1,5 milyon kadar mantar türü olduğu düşünülmekte ise de günümüzde sadece 69.000 kadar türü tanımlanmıştır.¹

Binlerce yıl boyunca, mantarlar insan beslenmesinin bir parçası olarak kullanılmıştır.¹ Ek olarak, mantarlar tıbbi amaçlar için yaygın olarak kullanılmıştır.² Mantarların tıbbi kullanımı beş bin yıl öncesine dayanmaktadır.³ Ayrıca, Taofiq ve ark.⁴, mantar özleri ve bileşiklerinin kozmetiklerde kullanımını tarif etmiştir.

Halüsinojenik mantarlar, eski zamanlardaki dini ritüellerde ve davranışlarda kullanılmıştır. Bu bağlamda, 2000 civarında, halüsinojenik mantar, sinek agarik (*Amanita muscaria*) suyu⁵ Hindistan'da kullanılmıştır. Azteklerin dini törenlerinde *Psilocybe* mantarları kullanılmıştır.⁶⁻⁹ İspanyada, Villar del Humo yakınlarındaki tarih öncesi kaya sanatı, 6000 yıl önce dini ritüellerde *Psilocybe hispanica*'nın kullanımını yansıtmaktadır.¹⁰

Psikoaktif mantarların (muhtemelen *Psilocybe mairei*) kullanıldığı en eski kaya oymaları, 6500-9000 yıl önce yapıldığı tahmin edilen Afrika'da bulunmuştur. Bu çizimler Cezayir'de (Tassili mağaraları), Libya'da (Tadrart Acacus Dağı), Çad'da (Ennedi Platosu) ve Mısır'da (Jebel Uweinat Dağı) keşfedilmiştir. Halüsinojenik mantarların mevcut kullanımı son zamanlarda tarif edilmiştir.¹²

Yeryüzünde insana toksik etki gösteren 100 çeşit mantar vardır.¹ Bu mantarların da birçoğu hafif ve orta şiddette gastrointestinal şikayetlere neden olmaktadır. Az sayıdaki bazı türler şiddetli semptomlar oluşturup ölümle sonuçlanan tablo-

¹ Uzm. Dr., Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği sultanaozselcuk@hotmail.com

² Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Acil Tıp Kliniği ranalpay@mail.com

lara sebep olabilir. Ülkemizde her yıl sadece kırsal kesimlerde değil, şehirlerde orman gezilerinde de mantar yeme nedeniyle ölümlerle sonuçlanan ciddi zehirlenmeler görülmektedir.¹ Mantarın türü, yenilen mantarın miktarı, mevsim, mantarın yaşı, coğrafik bölgesi ve hazırlanış şekline; ayrıca zehirlenen bireylere göre de toksik bulgular değişebilir.¹⁴

MANTAR ZEHİLENMESİNİN SINIFLANDIRILMASI

Mantarlar, maruz kalan kişide çok çeşitli klinik semptomlara ve bulgulara neden olmaktadır. Erken tanısı ve tedavisinin gecikmemesi açısından büyük önem arz etmektedir. Bu sebeple birkaç çeşit sınıflama yapılmaktadır. En sık kullanılan üç sınıflama; semptom başlangıç süresine göre, toksin türlerine göre ve yenilen mantarın hastada oluşturduğu klinik ve sendromlara göre yapılmaktadır.

SEMPTOMLARIN BAŞLANGIÇ SÜRESİNE GÖRE MANTAR ZEHİLENMELERİ

Semptomların başlangıç süresi göre mantar zehirlenmeleri 3 büyük grupta incelenir. Erken başlangıçlı mantar zehirlenmeleri ilk 3 saatte, orta(ara) dönem mantar zehirlenmeleri 5-24 saatte, geç başlangıçlı belirti gösteren mantar zehirlenmeleri 24 saatten sonra görülür.

Tablo 1: Semptom başlangıç süresine göre mantar zehirlenmeleri

Erken Başlangıçlı Belirti Gösteren Mantarlar (ilk 3 saatte)

Gastrointestinal belirtiler
Nörolojik belirtiler
Muskarinik belirtiler

Ara (Orta –İntermediate) Dönem Başlangıçlı Mantarlar (5-24 saatte)

Nörolojik belirtiler
Gastrointestinal belirtiler

Geç Başlangıçlı Belirti Gösteren Mantarlar (>24 saatte)

Hepatik belirtiler
Gastrointestinal belirtiler
Renal belirtiler

2. İÇERDİKLERİ TOKSİN TÜRÜNE GÖRE MANTARLAR

1. Siklopeptit İçeren Mantarlar

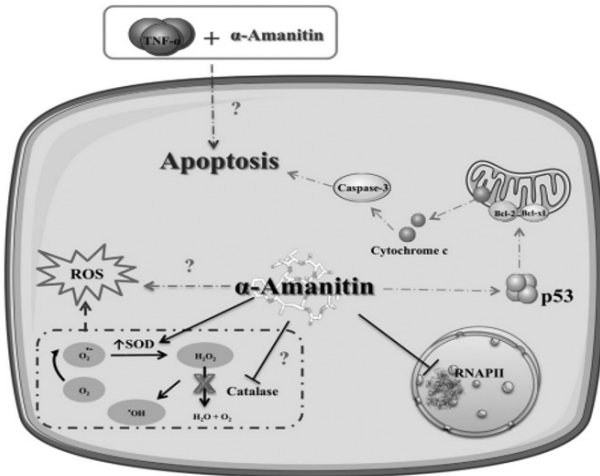
Mantara bağlı ölümlerin çoğu siklopeptid içeren cinslerle meydana gelmektedir. Bu mantarlar Amanita. verna, A. virosa ve A. phalloidesi içeren bazı amanita

cinsleri, *Gallerina autumnalis*, *G.marginata*, *G.venelata*, *Lepiota helveola*, *L.josserandi*, ve *L.brunne oincarnatadır*. İlkbahar ve sonbahar aylarında, ormanlık ve çayırılık alanlardan toplanan şapkaklı mantarlar (çayır mantarları) ile karıştırılarak yanlışlıkla yenilmektedir.¹⁵



Şekil 1. *Amanita phalloides*¹⁵

Amatoksinler, siklopeptidlerin en zehirli olanlarıdır, hepatik, renal ve santral sinir sistemi (SSS) hasarına sebep olurlar.¹⁶ Alfa-amanitin insan toksisitesinden sorumlu olan birincil toksin amatoksinidir.¹⁷ 20 gramlık bir mantardan insan için letal kabul edilen 0,1 mg/kg den fazla amanitin elde edilir.¹⁸



Şekil 2. α -amanitinin karaciğerde toksisite mekanizmaları¹⁹

Gastroenterit tablosu genellikle 12 saat içinde düzelir ve hastanın iyileştiği düşünülür; ancak bu sessiz dönemde karaciğer hasarı başlamıştır ve 3-4. günlerde karaciğer hasarı semptomatik olur. Hızla sarılık ve sağ üst karın ağrısı gelişir, hastanın bilinci bozulabilir. Karaciğer enzimleri, bilirubin ve protrombin zamanı hızla yükselir. Böbrek fonksiyonlarında toksine bağlı veya hepatorenal sendroma bağlı bozulma görülebilir ve hasta bir hafta içinde kaybedilebilir. Serum transaminazları mantar alımından sonraki ilk 36-72 saat içinde yükselmeye başlar. Amilaz ve lipaz seviyelerinde artış, nötrofil lenfosit ve trombosit seviyelerinde azalma, tiroid fonksiyonlarında bozulma da görülebilir. Karaciğer nakli olmadan, akut karaciğer yetmezliği olan amatoksin içeren mantar zehirlenmesinden sonra % 10 ila % 30'luk bir olgu ölüm oranı meydana gelir.²⁰

Tablo 2. Siklopeptid içeren mantar zehirlenmelerinde 4 klinik fazı

1 .Latent faz (0-24 saat)	Asemptomatik
2.Gastroenterit fazı (6-24 saat)	Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, hematüri
3.Rölatif iyileşme fazı (24-72 gün)	Asemptomatik, hepatik enzim yükselmesi
4.Karaciğer fazı (4-9 gün)	Hepatik ve renal hasar, ensefalopati, koma, ölüm

Amatoksin zehirlenmesi için genel yönetim stratejileri hem gastrointestinal arındırma teknikleri (örneğin, amatoksinlerin enterohepatik dolaşımını bozan çok dozlu aktif kömür) hem de ekstrakorporeal çıkarma tekniklerini (örneğin, kömür hemoperfüzyonu, moleküler emici yeniden dolaşım sistemleri ve fraksiyonlu plazma değişimi) içerir.^{17,18} Moleküler emici devridaim sistemleri ve fraksiyone plazma absorpsiyon ve ayırma sistemleri gibi amatoksinlerin ekstrakorporeal olarak çıkarılması için son teknikler birkaç olgu serisinde başarıyla kullanılmış, ancak randomize kontrollü çalışmalarla doğrulanmamıştır.¹⁹ Amatoksinin idrarla atılımını iyileştirmek için 100-200 ml/sa'lik idrar çıkışı önerilmiştir.²⁰

Amatoksin zehirlenmesi için ilaç tedavisi stratejilerinin tümü toksine spesifik değildir. Tek tek veya kombinasyon halinde en sık uygulanan ilaç tedavileri; intravenöz benzilpenisilin, n-asetilsistein (NAC), simetidin ve silimarindir.²¹

Benzilpenisilinin, α -amanitinin hepatik alımını, taşıyıcı proteinini inhibe ederek bloke ettiği varsayılmaktadır, ancak bu, deney hayvanlarında veya insanlarda doğrulanmamıştır. Normal dozlar ilk gün 1.000.000 IU/kg ve sonraki iki gün için 500.000 IU/kg'dır.

N-asetilsistein, bir glutatyon öncüsü, bir antioksidan ve serbest bir radikal temizleyicidir. N-asetilsisteinin kullanımı da asetaminofen zehirlenmesi için kullanılanlara benzer dozlarda önerilmiştir.²¹ Asetaminofen zehirlenmesinde hepatoprotektif olduğu, ancak mantar zehirlenmesinde olmadığı kanıtlanmıştır.²⁰

Simetidin, hepatik mikrozomal sitokrom P450 sisteminin bilinen bir inhibitörüdür.²¹ Simetidin'in enzimi inhibe edici etkisinin, amatoksinlerin toksik metabolitlere ayrılmasının sınırlandırdığı varsayılmıştır; ancak bu mekanizma hepatotoksik mantar zehirlenmesinde de doğrulanmamıştır.²¹

Amatoksik mantar zehirlenmesi için önerilen tüm ilaç tedavi stratejileri arasında, meta-analizlerde ve randomize kontrollü çalışmalarda en çok silimarin incelenmiştir.²² Silimarin, hepatik glutasyon seviyelerini koruyan ve n-asetilsisteine benzer hepatoprotektif etkiler sağladığı tahmin edilen bir antioksidan ve serbest radikal temizleyicidir.²³ Silibinin ile tedavi edilen hastalarda ve silibinin olmadan destek tedavisi alan hastalarda mortalite açısından anlamlı farklılıklar göstermiştir.²³ Silibinin ve penisilin kombinasyonu tek başına silibinin kullanımı ile benzer etkinliğe sahip gibi görünmektedir.²⁴

Son zamanlarda, α -amanitine kimyasal olarak benzeyen bir antibiyotik olan polimiksin B, α -amanitin ile zehirlenen deney hayvanlarında karaciğer ve böbrek hasarını etkili bir şekilde önlediği ve sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir.²⁵

Hastaların toksik nedenli fulminan karaciğer yetmezliği iyi tanınmalı ve takipleri dikkatlice yapılmalıdır. Karaciğer nekrozu ilerlediğinde, karaciğer transplantasyonu ihtiyacı gerekliliği ön görülmelidir ve transplantasyon merkezi aktivasyonu sağlanmalıdır. Transplantasyon ihtiyacı ön görmede King College Kriterleri kullanılabilir.

Tablo 3. King College Kriterleri

Parasetamol kaynaklı akut karaciğer yetmezliği:

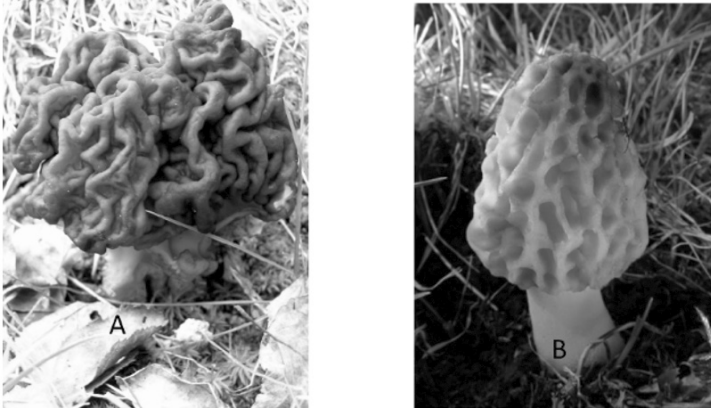
1. Arteriyel kan pH <7.30 (ensefalopatinin derecesine bakılmaksızın)
2. veya aşağıdakilerin tümü
3. Protrombin zamanı >100 s (INR >6.5)
4. Serum kreatinin >300 μ mol/L
5. Evre III veya IV hepatik ensefalopati

Parasetamol dışı kaynaklanan akut karaciğer yetmezliği:

1. Protrombin zamanı >100 s (INR>6.5) (ensefalopatinin derecesine bakılmaksızın)
 - a. veya aşağıdakilerden herhangi birinin 3'ü (ensefalopatinin derecesinden bağımsız olarak)
3. Yaş <10 veya >40 yıl
4. Etiyoloji: A/B olmayan hepatit, ilaca bağlı
5. Ensefalopatiye sarılık süresi >7 gün
6. Protrombin zamanı >50 (INR> 3.5)
7. Serum bilirubin >300 μ mol/L

Gyromitrin İçeren Mantarlar

Gyromitrin grubunun üyeleri *Gyromitra esculenta*, *G. californica*, *G. Brunnea* ve *G. infulada*. Bu mantarlar genellikle baharda ağaçların altında bulunup beyin benzeri görünümü ile kolayca tanınırlar. Solungaçsız beyin benzeri yapıya sahip *Morchella esculenta* (Morel) ile sıklıkla karıştırılırlar.²⁴



Şekil 3. *Gyromitra esculenta* ve *Morchella esculenta*²⁴

Gyromitra mantarları hidroliz sonucu asetaldehit ve N-metil-N-formil hidrazine parçalanan gyromitrin (N-metil-N-formil hidrazon) içerirler. Hidrazin parçası pridoksin (izoniyazid gibi) reaksiyona girer ve sonuçta pridoksal fosfata bağlı enzimatik reaksiyonları inhibe eder, inhibitör nörotransmitterlerin (gamaamino-butirik asit-GABA) bu fonksiyonunu bozar. Sonuçta da nöbet görülür.

Toksisitenin ilk belirtileri alımdan 5-10 saat sonra ortaya çıkar. Bunlar bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısıdır. Hastalar baş ağrısı, halsizlik ve yaygın kas kramp- larından yakınır. Çoğu hasta birkaç gün içerisinde dramatik olarak düzelişip normale dönerler. Nadiren klinik durumun erken fazlarında hastada deliryum, stupor, nöbet ve koma gelişir.

Vakaların çoğunda destek tedavisi yeterlidir. Toksin emilimini azaltmak için aktif kömür 1 gr/kg dozunda verilmelidir. Bulantı kusma için antiemetik ondansetron 0,15 mg/kg iv, ishal için antispazmotik loperamid (4 mg iv ilk doz, 2 mg 4 saatte bir) kullanılabilir. Dehidratasyon durumunda intravenöz serum fizyolojik (%0,9 NaCl) hastanın klinik olarak dehidratasyon derecesine göre ayarlanarak verilebilir. Ajitasyon deliryum ve/veya halüsinasyon varlığında hasta sakin bir odaya alınmalıdır. İlk tercih benzodiazepinler (midazolam 0,05 mg/kg, maksimum tek seferde doz 2 mg, lorazepam 0,05-0,1 mg/kg, tek seferde 2-4 mg, diazepam 0,15 mg/kg iv) olmakla birlikte, hala ajite olan hastalar fiziksel olarak kısıtlanmalıdır.

Benzodiazepinlere dirençli nöbetlerde 70 mg/kg dozunda pridoksin verilmesi uygundur.

Muskarin İçeren Mantarlar

Muskarin içeren mantarlar; *Clytocybe dealbata* (sweater), *C. illudens* (*omphalotus olerius*) içeren birçok *Clytocybe* üyesi; *Inocybe iacera* ve *I. Geophyllay* içeren *Inocybe* cinsini kapsar. Muskarin ve asetilkolin yapısal olarak benzerdir ve muskari-nik reseptörlere benzer etkilere sahiptir.²⁵



Şekil 4. *Inocybe* türleri²⁶

Semptomlar alımı takiben 30-120 dakika içerisinde başlar. Tipik periferel belirtileri: bradikardi, miyozis, salivasyon, lakrimasyon, kusma, diyare, bronkospazm, bronkore ve miksiyondur. Toksinin bir ester bağı olmadığından muskarinin etkileri genellikle asetilkolinden daha uzun sürelidir, bu da muskarini asetilkolinesteraza karşı daha dirençli yapar.

Ciddi toksisite nadirdir, bundan dolayı temel tedavi destek tedavisidir. Bulantı kusma için antiemetik ondansetron 0,15 mg/kg iv, ishal için antispazmotik loperamid (4 mg iv ilk doz, 2 mg 4 saatte 1) kullanılabilir. Dehidratasyon durumunda intravenöz serum fizyolojik (%0,9 NaCl) hastanın klinik olarak dehidratasyon derecesine göre ayarlanarak verilebilir. Nadiren atropin (erişkinlerde 1-2 mg iv) yavaş verilir. Çocuklarda 0,02 mg/kg en az 0,1 mg iv ile birlikte) titre edilir ve şiddetli toksisiteyi geri çevirebilmek için gerekli durumlarda tekrar edilebilir. Bronkore nedeniyle solunum sıkıntısı olan hastaya uygulanır. Glikopirolat (10 mcg/kg iv) bronkoresi olan ve solunum sıkıntısı yaşayan hastalar için diğer bir seçenektir.

Koprin İçeren Mantarlar

Coprinus mantarlar, özellikle coprinus atramentarius koprin toksinini içerirler. Bu mantarlar ılıman iklimlerde ve otluk, ağaçlık alanlarda fazla miktarda bulunurlar. Bu mantarlar “inky caps-mürekkep şapkalı” olarak bilinirler. Mantarla birlikte alkol alan hastalarda alkol alımından 48-72 saat kadar sonra yan etkileri birlikte asetaldehit oluşumu gerçekleşir.



Şekil 5. Coprinus atramentaria²⁷

Etanol alımının 0,5-2. saatleri içerisinde hastada disülfiram reaksiyonun karakteristik olduğu olan taşikardi, yüzde kızarma, bulantı ve kusma görülür. Klinik belirtiler genellikle hafiftir ve saatler içerisinde düzelir. Tedavi, sıvı replasmanı ve gerektiğinde antiemetikler (ondansetron 0,15 mg/kg iv) verilerek yapılır, semptomatiktir.

İbotenik Asit ve Musimol İçeren Mantarlar

Bu gruptaki mantarların çoğu primer olarak amanita cinslerinden olan Amanita muscaria (fly agaric), A.Pantherina ve A.Gemmata'dır. Çocukların kitaplarında tanımlanan yaz ve sonbahar aylarında tarlalarda kolaylıkla tanınan parlak kırmızı veya sarı şapkalı olarak bilinen mantar budur. Yapısında bulunan ibotenik asit yapısal olarak stimülatör olan glutamik aside, musimolün biyokimyası ise GABA(Gama-Aminobütrik asit)'ninkine çok benzer.



Şekil 6. Amanita muscaria²⁸



Şekil 7. Amanita pantherina²⁹

Semptom gelişen hastaların çoğu bu mantarları kasti olarak fazla miktarda, halüsinasyon deneyimi için almışlardır. Alımdan sonra 0,5-2 saat içinde bu bileşikler erişkinlerde GABAerjik etkiler yaparlar: uyku hali, halsizlik, halüsinasyon, disfori ve deliryum.

Psilosibin İçeren Mantarlar

Psilosibin içeren mantarlar: psilocybe caerulescens, P.cubensis, Conocybe cyanopus, Panaeolus foanisecii, Gymnopilus spectabilis, Psathyrella foeniseciidir. Bu mantarlarla zehirlenme halüsinojenlerin popüleritesinden dolayı oldukça yaygındır. İn vivo şartlarda psilosibin tamamen psilosine hidrolize olur, serotonine benzerliği nedeniyle 5-Hydroxytryptamine (5-HT₂) reseptörleri üzerine etkilidirler.³⁰



Şekil 8. Psilocybe semilanceata

Alımdan sonra 1 saat içerisinde ataksi, hiperkinezi, vizüel illüzyonlar ve halüsinasyonlar başlayıp 4 saat içerisinde pik yapar. Bazı hastalarda anksiyete, taşikar-

di, tremor, ajitasyon ve midriyazis görülebilir ve tipik olarak 6-12 saat içerisinde normale dönerler. Halüsinasyonların tedavisi genellikle destek tedavisidir. Tedavisi, halüsinasyonlar ve ajitasyonun destek tedavisidir.

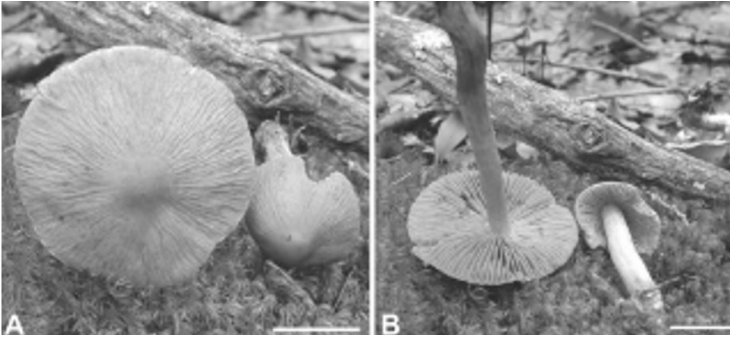
Gastrointestinal Toksin İçeren Mantarlar

En büyük mantar grubu olan bu geniş ailede hastalık yapan gastrointestinal toksinler bulunur. Bu gruptaki yüzlerce mantarın çoğu “küçük kahverengi mantar” kategorisine girer. Bazı Boletus, Lactarius cinsleri, O. Olearus, Rhodopyllus cinsleri, Tricholoma cinsleri, chlorophyllum molybdites ve C.esculentum mantarları yanlışlıkla yenen veya halusinojenik cinslerden sanılmaktadır. Bu gruba özgü özgün bir toksin tanımlanmamıştır.

Gastrointestinal toksite alımdan yarım saat sonra epigastrik rahatsızlık, kırgınlık, bulantı, kusma ve diyare şeklinde ortaya çıkar. Destek tedavisi, sıvı tedavisi ve gerektiğinde antiemetikleri içerir. Klinik seyir kısadır ve prognoz mükemmeldir.

Orellanin ve Orellin İçeren Mantarlar

Cortinarius speciosissimus ve C. Orellanus gibi Cortinarius mantarları tüm Avrupa’da bulunur. C.rainierensis ise yaygın bir Kuzey Amerika cinsidir.³¹ Toksik bileşik olan orellanin sitokrom P450 sistemi üzerinden metabolizması ile aktive olan bir hidroksile bipyridin bileşiğidir.



Şekil 9. Cortinarius türleri³¹

Başlangıç semptomları alımdan 24-36 saat sonra görülür: baş ağrısı, üşüme, polidipsi, anoreksi, bulantı, kusma, yan ve karın ağrısı. Günler haftalar içerisinde oligürik renal yetmezlik gelişebilir. Başlangıç laboratuvar anormallliği, hematüri, lökositüri ve proteinüri olabilir. Nefrotoksisite, tübül hasarla birlikte interisitiyel nefritte glomerüllerin korunduğu hasarlı tübüllerin erken fibrozisi ile karakterizedir.

Sadece kritik renal disfonksiyon durumunda endike olan hemodiyaliz ile birlikte tedavi tamamen destek tedavisidir. Değişen derecelerde renal disfonksiyon, devam edebildiği gibi hastaların çoğu iyileşir.³²

Allenik Norleusin İçeren Mantarlar

Oldukça yeni bir tanısal grup olan bu cinse sadece *A. Simithiana* girer. Zehirlenen kişilerin hepsinin çok rağbet gören yenilebilir bir mantar olan matsutake (*Tricholoma magnivelara*) sanarak yedikleri görülmektedir.³³

Semptomlar alımı takiben 30 dakikadan 12 saate kadar görülebilir. Anoreksi, bulantı, kusma, abdominal distres ve diyare gibi gastrointestinal belirtilere kırgınlık, terleme ve halsizlik eşlik eder. Alımı takiben 4-6. saatlerde oldukça artmış Kan Üre Azotu(BUN) ve kreatinin görüldüğü akut renal yetmezlik ortaya çıkabilir. Antidot yoktur. İspatlanmış faydası olmamasına rağmen erken gastrointestinal belirtiler ortaya çıkmış hastalarda aktif kömür kullanılmaktadır. Renal disfonksiyon şiddetlendiğinde hemodiyaliz endikedir. Hastaların çoğunda hemodiyaliz gerekmemesine rağmen, gerekenlerde yaklaşık 1 ay boyunca haftada 2-3 defa diyaliz yapılmıştır.³⁴

Rabdomiyolizle İlişkili Mantarlar

Sarı gece mantarları olarak da bilinen *Tricholoma Equestre*, birçok coğrafyada yenilebilir kabul edilmektedir.³⁵ Fakat ardarda 3 gün *Tricholoma equestre*(*T. Flavivirens*) alan 12 hastadan 3'ünde ölümcül olan ciddi rabdomiyoliz gelişmiştir.³⁵ En son mantar yemeğini yedikten 24-72 saat sonra tüm hastalarda halsizlik, kas güçsüzlüğü ve myalji gelişmiştir. Ortalama kreatin fosfokinaz (CPK) kadınlarda 226.067 U/L, erkeklerde 34.786 U/L olup bazı değerler 500.000 U/L üzerinde çıkmıştır.³⁵ Üç hastada dispne, kas güçsüzlüğü, pulmoner konjesyon, akut miyokardit, disritmiler, kardiyak yetmezlik ve ölüm birbirini izlemiştir. Otopside periferik kaslarda görünenle aynı miyokardiyal lezyonlar gösterilmiştir.³⁶

Hızlı başlangıçlı Miyotoksisite: Bu alt grupta neden olan toksinin oldukça gergin bir karboksilik asit, sikloprop-2-en karboksilik bir asit olduğu bildirilmiştir.³⁷ Seçilen *Russula spp*'nin alınması ile ilişkilidir (*R. subnigrans*).^{38,39} Cyclopropylacetyl-(R)-carnitine, bu tür için benzersiz bir belirteç olarak tanımlanmıştır.⁴⁰

Geç Başlangıçlı Miyotoksisite: Etkili toksinler henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da, son araştırmalar saponaceolid B ve M'nin bazı durumlarda birincil toksinler olabileceğini gösteriyor⁴¹, ancak deney hayvanlarında bu bulgunun insan patolojisine çevrilip çevrilmediği belli değildir. *Tricholoma terreum*, genellikle güvenli bir şekilde yenilebilir olarak kabul edilen yaygın bir küçük mantardır.

T. equestre'deki toksinlerin T. terreum'dakilerden oldukça farklı olabileceği anlaşılmaktadır. Dolayısıyla, rabdomiyoliz mekanizması, mantarın tipine ve toksin tipine bağlı olarak, klinik sunum çok benzer olsa da farklı olabilir. Seçilen Tricholoma alt gruplarının alımı ile ilişkilidir. Örneğin T. Equestre^{38,39,40}, T. Terreum⁴¹, T. Auratum⁴¹ gibi .

Antidot yoktur. Destek bakım miyoglobulinürik renal yetmezliği önlemek için idrar çıkışının devam ettirilmesine odaklanmalıdır. Hemodiyaliz gerekebilir.

Eritromelaljiya İlişkili Akromelik Asit İçeren Mantarlar

Sendromun ilk vakaları Japonya'dadır ve yakın zamanlarda ctilocybe türevi mantarların yenilmesinden sonra Fransa'da da bahsi geçen yayınlar olmuştur(C.acromelaljiya, C.amaenoleans).⁴² Toksik metabolik olarak akromelik asit A-E izole edilmiştir. Sendrom mantar alımından 24 saat sonra ortaya çıkar. Hastalarda tipik olarak distal ekstremitelerde parestezi görülür. Paroksizmal olarak ciddi yanma dizestezi görülebilir. Ekstremitelerde ödem ve eritem gelişir. Bu semptom değişik sürelerle kadar devam edebilir bazen aylarca destek tedavi ihtiyacı olur.

Ensefalopatiye Neden Olan Mantarlar

İki grup mantar ensefalopatiye neden olur. Birinci grup olan pleurocybella porrigens özellikle Japon miso çorbası içinde tüketilir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda geç dönemde ensefalopatiye neden olur.⁴³ Alımdan sonra geç dönemde(1-31. günler) bozulmuş bilinç, nöbetler, miyoklonus, dizartri, dizestezi, ataksi, solunumsal yetmezlik ve ölüm meydana gelmiştir.

İkinci grup ensefalopati yapan mantarlar Almanya'da görülen Hapalopilus rutilans cinsi mantarlardır. Alımdan 12 saat sonra 1 yetişkin ve 2 çocukta bulantı, kusma ve karın ağrısı; aminotransferaz ve kreatin değerlerinde artış; santral sinir sistemi anormallikleri gelişmiştir.⁴³ Vertigo, ataksi, görsel bozukluklar ve uykuya meyil görülmüştür. Her bir vakada idrar menekşe rengi olmuş; menekşe rengi alkalik solüsyonunda poliporik asit yerleştirildiğinde görülmektedir. Gerektiğinde semptomatik tedavi verilir. Fakat renal ve hepatik replasman tedavileri gibi spesifik tedaviler de gerekebilir.

İmmün Aracılı Hemolitik Anemi (Paksillus Sendromu) Yapan Mantarlar

Paxillus involutus, Ctylocybe claviceps ve Boletus Luridus mantarlarını tüketen küçük bir grup hastada, hafif Gİ sendromları takip eden immün-aracılı hemolitik anemi, hemoglobulinüri, oligüri ve renal yetmezlik gelişmiştir.⁴⁴ Bu hastalarda Paksillus ektresini içeren karışıma karşı IgG (İmmünglobulin G) antikor saptanmıştır.

Klinik olarak, bu tür bir zehirlenme nadir görülür ve yalnızca mantarın tekrar tekrar tüketilmesinden sonra meydana gelir. Mantar, başlangıçta hızlı başlayan Gİ etkileri (bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare), ardından potansiyel ikincil böbrek yetmezliği, şok, Dissemine İntravasküler Koagülopati (DİK) ve akut solunum yetmezliği ile birlikte intravasküler hemoliz, anemi ile başlayan otoimmün reaksiyonu uyarır. Paxillus sendromundaki hemoliz yüksek bilirubin seviyelerine ve transaminazların yükselmesine neden olabileceğinden, amatoksin hepatotoksisite ile tanısız karışıklık olabilir. Şiddetli zehirlenme ölümcül olabilir.⁴⁵

Likoperdonozis

Kurt mantarları (*Lycoperdon perlatum*, *Lycoperdon pyriforme*, *Lycoperdon gemmatum*) yerde bulunan basma ya da sallama ile çok sayıda spor salınımına yol açan mantarlardır. Genellikle alerjik bronkoalveolitise neden olurlar.



Şekil 10. *Lycoperdon perlatum*⁴⁶

Bu sendrom epistaksisin tamamlayıcı ve alternatif tedavi esnasında ve adolesanların çeşitli deneylerinde sporların akut inhalasyonu sonrasında oluşabilir. Masif inhalasyon, üfleme veya sporların çiğnenmesi birkaç saat içerisinde nazofarenjit, bulantı, kusma ve pnömoniye neden olabilir. Birkaç günlük periyot sonrasında öksürük, nefes darlığı, myalji, ateş ve yorgunluk görülür. Nadiren hastalar pnömonik infiltrasyonlar nedeniyle entübe edilir. Akciğer biyopsisinde *Lycoperdon* sporlarını içeren bir inflamasyon görülür.

Prednisolon ve amfoterisin B gibi bir antifungal içeren tedavi ile hastalar seक्सiz olarak iyileşir.

Hipoglisemik Mantarlar

Sendrom potansiyel olarak ölümcül olup, en az 300 ölüm kaydedilmiştir.⁴⁷⁻⁴⁹ Sebep olan toksinlerin muhtemelen hipoglisin A ve B'ye benzer rol oynayan olağandışı amino asitler (2R-amino-4S-hidroksi-5-heksinoik asit ve 2R-amino-5-heksinoik

asit) olduğu bildirilmektedir (ackee meyvesinde, Melicoccus Bijugatus'ta bulunur, yağ asitlerinin beta oksidasyonunu ve glukoneojenezi bloke ederek glukozda hızlı bir düşüşe neden olur.⁴⁹ Klinik olarak bu zehirlenme, çarpıntı, baş dönmesi, göğüste sıkıntı hissi, nefes darlığı, karın ağrısı ve senkop gibi semptomların hızlı bir şekilde ortaya çıkmasına neden olur. Ağır olgularda ölüm birkaç saat içinde (yaklaşık 2 saat) oluşur.

Hiperkalsitoninemi Yapan Mantarlar

Bu alt grup, 7 hastanın Boletus satanas (şeytanın boleti veya şeytanın mantarı) tüketimiyle ilişkili olarak hiperprokalsitoninemi geliştirdiği Fransadan izole edilmiş bir küçük vaka serisinden oluşur.⁵⁰ Klinik olarak, bu tip bir zehirlenme, alımdan yaklaşık 2 saat sonra erken Gİ etkileri (kusma, ishal), ateş (38.5 °C) ile ortaya çıkar. Yenildikten sonraki 12 saat içinde, normal hepatik ve böbrek fonksiyonu ile birlikte yüksek plazma prokalsitonin (ProCT) ve C-reaktif protein(CRP) seviyeleri tespit edilebilir. Tüm semptomlar hızla düzelir ve ProCT ve CRP seviyeleri 24 saat sonra sabit bir şekilde düşer.⁵⁰

Pansitopeni Yapan Mantar Zehirlenmeleri

Bu alt grup, Ganoderma neojaponicum'dan ve G. lucidum'dan yapılan yemeklerin uzun süreli tüketimini takiben Japonya'daki sadece 2 vakada açıklanan, nadir görülen bir zehirlenmeyi içerir.⁵¹ Klinik olarak başka organ sistemi tutulumu olmadan (özellikle normal karaciğer ve böbrek fonksiyonları ile) pansitopeniyi (anemi, lökopeni, trombositopeni) ortaya çıkaran açıklanamayan ateşle oluşmaktadır. Enfeksiyon için destekleyici bakımla, her iki vakanın da sekelsiz 1-2 hafta içinde kendiliğinden düzeldiği bildirilmiştir.

Shiitake Mantar Dermatiti

Bu alt grup, sindirim sonrası akut dermatite neden olan mantarları kapsar. Shiitake mantarları (Lentinola edodes) ile ilişkilidir. Patofizyoloji belirsizdir ancak; alerjik değildir ve bu mantarlarda bulunan termobil polisakkarit, lentinan ile ilişkili görünmektedir.^{59,60} Çiğ veya pişmiş Shiitake mantarlarının yenilmesinden 1-2 gün sonra klinik ortaya çıkar, ani başlayan kırbaç (flagellate) lineer çizgiler; uzuvlar ve/veya gövde ve/veya yüz/boyun üzerinde başlar. Çizgiler kaşıntılı olabilir. Lezyonlar genellikle günler ve haftalar içinde sekel olmadan düzelir. Benzer bir sunum, Almanya'da Yahudi kulağı (Auricularia) auricular-judae'nin yenilmesinden sonraki tek bir vakadan da bildirilmiştir.⁵²



Şekil 11. Lentinola edodes

Trikotesen mantar zehirlenmesi

Bu alt grup, spesifik bir çoklu organ yetmezliği sendromuna, özellikle kemik iliği yetmezliğine ve avuç içi, ayak tabanları ve yüz tabanlarına lamel deskuamasyonuna neden olan mantarları kapsar. Trikotesen toksinleri, özellikle Podostroma Cornu-damae mantarlarıyla ilişkilidir. Olgular şu ana kadar Japonya ve Kore ile sınırlıdır.⁵³

Klinik olarak bu zehirlenme türü, alımdan hemen sonra veya sadece günler/haftalar boyunca uzun süre mantar tüketildikten sonra başlayabilen, genellikle ölümcül olan çoklu organ tutulumu ile karakterizedir. İlk GI etkileri (mide bulantısı, kusma, ishal), dehidratasyon, sonra hipotansiyon, oligurik böbrek yetmezliği, bilinç değişikliği, kemik iliği yetmezliği (pansitopeni), avuç içi lamel şeklinde deskuamasyonu, ayak tabanı, yüz ve genel saç dökülmesi olabilir. Birçok vakada, çoklu organ yetmezliğinden kaynaklı ölüm bildirilmiştir.⁵⁴

OLUŞTURDUKLARI KLİNİK VE SENDROMLARA GÖRE MANTAR ZEHİRLENMELERİ

Tablo 4: Oluşturdukları klinik ve sendroma göre mantar zehirlenmeleri⁵⁵

Grup 1 - Sitotoksik mantar zehirlenmesi
Alt grup 1.1 - Birincil hepatotoksik mantar zehirlenmesi
Grup 1A - Birincil hepatotoksiste(amatoksinler, Amanita phalloides)
Alt grup 1.2 - Birincil nefrotoksik mantar zehirlenmesi
Grup 1B - Birincil nefrotoksiste(AHDA, Amanita smithiana)
Grup 1C - Gecikmiş primer nefrotoksiste(orellanine, Cortinarius spp.

- Grup 2 - Nörotoksik mantar zehirlenmesi
Grup 2A - Halüsinojenik mantarlar(psilosibinler, Psilocybe spp.)
Grup 2B - Otonomik toksisite mantarları(muskarinler ,Inocybe spp.)
Grup 2C - Merkezi sinir sistemi toksisite mantarları(Ibotenik asit / musimol, Amanita muscaria)
Grup 2D - Morel nörolojik sendromu(bilinmeyen toksin, Morchella spp.)
- Grup 3 - Miyotoksik mantar zehirlenmesi
Grup 3A - Hızlı başlangıçlı myotoksisite(karboksilik asit, Russula subnigrans)
Grup3B - Gecikmiş başlangıçlı myotoksisite(saponaceolid B, Tricholoma equestre)
- Grup 4 - Metabolik / endokrin toksisite yapan mantar zehirlenmesi
Grup 4A - GABA bloke eden mantar zehirlenmesi(gyromitrin, Gyromitra spp.)
Grup 4B - Disülfiram benzeri mantar zehirlenmesi(koprin, Coprinus spp.)
Grup 4C - Poliporik mantar zehirlenmesi(poliporik asiti, Hapalopilus rutilans)
Grup 4D -Trikotesen mantar zehirlenmesi(trikotesenler, Podostroma cornu-damae)
Grup 4E - Hipoglisemik mantar zehirlenmesi(sıradışı amino asitler, Troiga venenata)
Grup 4F - Hiperprokalsitoninemi yapan mantar zehirlenmesi(bilinmeyen toksin, Boletus satanas)
Grup 4G - Pansitopeni yapan mantar zehirlenmesi(bilinmeyen toksin, Ganoderma neojaponicum)
- Grup 5 - Gastrointestinal tahriş edici mantar zehirlenmesi
- Grup 6 - Mantarlara çeşitli ters reaksiyonlar
Grup 6A - Shitake mantarı dermatiti(lentinan, Lentinola edodes)
Grup 6B - Eritromelalji benzeri mantar zehirlenmesi (akromelik asit, Klitosit akromelaji)
Grup 6C - Paxillus sendromu(bilinmeyen toksin, Paxillus sendromu)
Grup 6D - Ensefalopati sendromu(hidrosiyamik asid, Pleurocybella porrigens)

KAYNAKLAR

1. Satar S. Acilde klinik toksikoloji, 1.baskı, Adana, Nobel Kitabevi Yayın Dağıtım ve Pazarlama Ltd. Şti, 2009: 639-649.
2. Klein SJ, Brandtner AK, Joannidis M, Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis, Intensive Care Med., 2018, 44(3): 323-336
3. Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H, D'amico G, Goldsmith D, Devarajan P, Bellomo R, Plasma and urine neutrophil gelatinaseassociated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness, Intensive Care Med., 2010, 36:452-4614
4. .Senthilkumar S, Thirumalaikolundusubramanian P, Elangovan N, Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as an Early Diagnostic Biomarker of Acute Kidney Injury in Snake Bite, J Emerg Trauma Shock. 2019, 12(4): 260-262
5. <http://old.worldagroforestry.org/sea/Publications/files/journal/JA0556-14.pdf>
6. Halpern GM, Medicinal mushrooms, 2010, 12(1):29-36.
7. Taofiq O, Gonzalez-Paramas AM, Martins A, Barreiro MF, Ferreira ICFR Mushrooms extracts and compounds in cosmetics, cosmeceuticals and nutricosmetics-A review, Ind. Crops Prod., 2019, 90: 38-48

8. Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Wax PM, Flomenbaum NE. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 1st Ed., New York, 2011: 1-17.
9. Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Wax PM, Flomenbaum NE. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 1st Ed., New York, 2011: 1166-1176.
10. Pérez-Moreno JS, Ferrera-Cerrato R, A review of mushroom poisoning in Mexico Food Addit. Contam. A., 1995, 12 (3) :355-360
11. Musha M, Ishii A, Tanaka K, Kusano G, Poisoning by hallucinogenic mushroom hikageshibiretake (*Psilocybe argentipes* K. Yokoyama) indigenous to Japan, Tohoku J. Exp. Med., 1986, 148 (1): 73-78
12. Pérez-Moreno J, Pérez-Moreno A, Ferrera-Cerrato R, Multiple fatal mycetism caused by *Amanita virosa* in Mexico, Mycopathologia, 1994, 125 (1): 3-5
13. Akers BP, Ruiz JF, Piper A, Ruck CAP, A prehistoric mural in Spain depicting neurotropic *Psilocybe* mushrooms?, Econ. Bot., 2011, 65 (2): 121-128
14. Guzmán G, Hallucinogenic mushrooms in Mexico: an overview, Econ. Bot., 2008, 62: 404-412
15. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4441771/>
16. Satar S. Acilde klinik toksikoloji, 1.baskı, Adana, Nobel Kitabevi Yayın Dağıtım ve Pazarlama Ltd. Şti, 2009: 639-649
17. Karvellas CJ, Tillman H, Leung AA, Lee WM, Schilsky ML, Hameed B, Acute liver injury and acute liver failure from mushroom poisoning in North America, Liver Int., 2016, 36: 1043-1050
18. Lionte C, Sorodoc L, Simionescu V, Successful treatment of an adult with *Amanita phalloides*-induced fulminant liver failure with molecular adsorbent recirculating system (MARS). Rom J Gastroenterol., 2005, 14: 267-271
19. Juliana G, Vera M C, Alexandhra C, et all, *Amanita phalloides* poisoning Mechanism of Toxicity and treatment, Food and Chemical Toxicology, 86, 2015:41-55
20. Vardar R, Gunsar F, Ersoz G, Akarca US, Karasu Z, Efficacy of fractionated plasma separation and adsorption system (Prometheus) for treatment of liver failure due to mushroom poisoning. Hepatogastroenterol., 2010, 57: 573-577
21. Santi L, Maggioli C, Mastroberto M, Tufoni M, Napoli L, Caraceni P, Acute liver failure caused by *Amanita phalloides* poisoning ,Int J Hepatol, 2012, 487480
22. Navarro VJ, Belle SH, D'mato M, el all, Silymarin in nocirrhotics with non-alcoholic steatohepatitis, Clinical Trial PLoS One, 2019 Sep 19;14(9):e0221683
23. Karlson-Stiber C, Persson H, Cytotoxic fungi—an overview, Toxicon, 2003, 42: 339-34923. Saller R, Meier R, Brignoli R, The use of silymarin in the treatment of liver diseases. Drugs., 2001, 61: 2035-2063
24. Keahi M K, Erwin L K, B Zane H, Gyromitra Mushroom Toxicity, StartPearls Publishing;2022 jan-2022 may 4
25. Emmellina L, Jean-Paul V, Warning of false truemorrels and button mushrooms with potential toxicity linked of Hydrasinic toxins: an update, toxins 2022, 14(5), 345
26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2802730/>
27. http://www.mushroomexpert.com/coprinopsis_atramentaria.html
28. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5220184/>
29. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357303915003084#fig2>
30. Ricardo Jorge D, Metabolism of psilocybin and psilocin; clinical and forensic toxicological relevance, Drug Metab Rev., 2017;49(1)84-91
31. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010116300289>
32. Dinis-Oliveira RJ, Soares M, Rocha-Pereira C, et all, Human and experimental toxicology of orellanine, Human Exp Toxicol.2016 SEP;35(9):1016-29
33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5645187/>
34. Matsuura M, Saikawa Y, Inui K, Nakae K, Igarashi M, Hashimoto K, Nakata M, Identification of the toxic trigger in mushroom poisoning, Nat. Chem. Biol., 2009, 5: 465-467
35. Cho JT, Han JH, A case of mushroom poisoning with *Russula subnigricans*: development of rhabdomyolysis, acute kidney injury, cardiogenic shock, and death, J. Kor. Med. Sci., 2016,31: 1164-1167

36. Matsuura M, Kato S, Saikawa Y, Nakata M, Hashimoto K, Identification of cyclopropylacetyl-(R)-carnitine, a unique chemical marker of the fatally toxic mushroom *Russula subnigricans*, *Chem. Pharm. Bull.*, 2016, 64: 602-608
37. Lin S, Mu M, Yang F, Yang C, *Russula subnigricans* poisoning: from gastrointestinal symptoms to rhabdomyolysis, *Wilderness Environ. Med.*, 2015, 26: 380-383
38. Yin X, Feng T, Shang JH, Zhao YL, Wang F, Li ZH, Dong ZJ, Luo XD, Liu JK, Chemical and toxicological investigations of a previously unknown poisonous European mushroom *Tricholoma terreum*, *Chemistry*, 2014, 20: 7001-7009
39. Anand JS, Chwaluk P, Sut M, Acute poisoning with *Tricholoma equestre*, *Przegl. Lek.*, 2009, 66 :339-340
40. Bedry R, Baudrimont I, Deffieux G, Creppy EE, Pomies JP, Ragnaud JM, Dupon M, Neau D, Gabinsk C, De Witte ÍS, Chapalain JC, Godeau P, Beylot J, Wild mushroom intoxication as a cause of rhabdomyolysis, *N. Engl. J. Med.*, 2001, 345: 798-802
41. Laubner G, Mikuleviciene G, A series of cases of rhabdomyolysis after ingestion of *Tricholoma equestre*, *Acta Med. Litu.*, 2016, 23 (3) : 193-197
42. Minami T, Matsunura S, Nishizawa M, Acute and late effects on induction of allodynia by acromelic acid, a mushroom poison related structurally to kainic acid, *Br J Pharmacol.*, 2004, 142:679-688
43. Sasaki H, Akiyama H, Yoshida Y, Amakura KY, Kasahara Y, Maitani T, Sugihiratake Mushroom (Angel's Wing Mushroom)-Induced Cryptogenic Encephalopathy may Involve Vitamin D Analogues, *Bio Pharm Bull*, 2006, 29(12): 2514-2518
44. Villa AF, Saviuc P, Langrand J, Favre G, Chataignerl D, Garnier R., Tender Nesting Polypore (*Hapalopilus rutilans*) poisoning: report of two cases, *journal clinical toxicology*, 2013, 51(8):798-800
45. Koppel C, Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning, *Toxicol*, 1993, 31:1513-1540.)
46. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3996006/>
47. Shi GQ, Zhang J, Huang WL, Yang T, Ye SD, Sun XD, Li ZX, Xie XH, Li FR, Wang YB, Ren JM, Fontaine RE, Zeng G, Retrospective study on 116 unexpected sudden cardiac deaths in Yun-nan, *Chin. J. Epidemiol.*, 2006, 27: 96-101
48. Yang ZL, Li YC, Tang LP, Shi GQ, Zeng G, *Trogia venenata* (Agaricales), a novel poisonous species caused hundreds of deaths in southwestern China, *Mycol. Prog.*, 2012, 11: 937-945
49. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22745677>
50. Merlet A, Dauchy FA, Dupon M, Hyperprocalcitonemia due to mushroom poisoning, *Clin. Infect. Dis.*, 2012, 54: 307-308
51. Yoon YH, Choi SH, Cho HJ, Moon SW, Kim JY, Lee S, Reversible pancytopenia following the consumption of decoction of *Ganoderma neojaponicum* Imazeki, *Clin. Toxicol.*, 2011, 49:115-117
52. Chu EY, Anand D, Dawn A, Elenitsas R, Adler DJ, Shiitake dermatitis: a report of 3 cases and review of the literature, 2013, *Cutis*, 91: 287-290
53. Jin Young Ahn, Soon Ja S, Two cases poisoning by *Podostroma Cornu-Damae*, *Yonsei Medical J*, 2013 Jan 1;54(1):265-268
54. Yoko S, Hiroki O, Taichi I, et all, Toxic principles of a poisonous mushroom *Podostroma cornu-damae*, *Tetrahedron*, 2001;57(39):8277-8281
55. White J, Weinstein SA, De Haro L, Bédry R, Schaper A, Rumack BH, Mushroom poisoning: A proposed new clinical classification, *T.Toxicol.*, 2019,157:53-65