

Mantar Zehirlenmesinde Silimarin Ekstresi Kullanımı

Silymarin Extract Treatment of Mushroom Poisoning: Case Report

Dr. İbrahim KURT,^a
Dr. Meryem Nil KAAAN,^a
Dr. Banu TAŞDEMİR,^a
Dr. Metin BİRCAN^b

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
^bAcil Tıp AD,
Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Aydın

Geliş Tarihi/Received: 07.02.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 10.02.2011

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. İbrahim KURT
Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD,
Aydın,
TÜRKİYE/TURKEY
ikurt@adu.edu.tr

ÖZET Mantar zehirlenmeleri, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yüksek ölüm oranına sahiptir. En toksik etkiler gösteren mantarlar *Amanita* türleridir. Standart tedavi ve antidot tedavisi bulunmamaktadır. Bu olgu sunumunda, 55 yaşındaki, geçmişinde geçirilmiş rahatsızlığı olmayan ve ilaç kullanmayan erkek hasta, yabancı mantar yemesinden 24 saat sonra ağızda kuruluk, bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal şikâyetleriyle bulunduğu ilde acil servise başvurmuş. Karaciğer enzim düzeylerinin artması üzerine hastanemize sevk edilmiş. Acil serviste kabul edilen hasta, yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Ulusal zehir danışma merkezi önerileriyle hastada destek tedavisinin yanı sıra N-asetil sistein ve penisilin G kullanıldı. Silibinin bulunmadığı için deve diken ekstrelerinden elde edilen silimarin kullanılmaya başlandı. İzlemi süresince ishali devam eden hastanın ilaç tedavisi ve silimarin ekstresi kullanımı sırasında hepatik transaminazları progresif olarak azaldı ve hasta şifa ile taburcu edildi. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ile seyreden mantar zehirlenmelerinde, destek tedavi yanında silibinine alternatif olarak silimarin ekstresinin ilaç tedavisine destek olarak denenebileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Mantar zehirlenmesi; amanita; silimarin

ABSTRACT Mushroom poisoning as a high mortality rate in our country as in all the world. The lack of an effective antidote reinforces the principle that supportive care is the mainstay of treatment for *Amanita* mushroom poisoning. Fifty five years old male admitted to emergency service 24 hours after wild mushroom ingestion with complaints of nausea, vomiting, abdominal pain and diarrhea. In history, he received no medications and didn't any chronic disease. He referred to our hospital due to the elevated serum hepatic transaminases. He was monitored in intensive care unit. Patient was evaluated as acute liver failure due to mushroom poisoning. N-acetylcysteine and Penicillin G were applied to the patient in addition to supportive treatments. Silymarin extract, a flavonolignan from 'milk thistle' plant was used due to lack of Silibinin, according to the recommendations of National poisoning call center. During monitorization diarrhea continued and hepatic transaminases progressively decreased during silymarin extract use. He was discharged from the hospital. In conclusion, silymarin extract may be effective in hepatic injury after mushroom poisoning, as an alternative in the absence of silibinin.

Key Words: Mushroom poisoning; amanita; silymarin

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2012;10(1):53-6

Tüm dünyada olduğu gibi mantar zehirlenmeleri ülkemizde de ölümcül olmaktadır. Mantar zehirlenmelerinin %50'sinden, tüm mantar zehirlenmesine bağlı ölümlerin ise %95'inden *Amanita phalloides* sorumludur. *A. phalloides* zehirlenmesinde ana toksik ögesi olan amatoksinlerin enterohepatik dolaşıma girmeleri ve renal reabsorbsiyona uğramaları nedeni ile toksisiteyi yüksektir.¹ Amatoksinler hepatik ve renal

yetersizliğin yanı sıra gastrointestinal ve nörolojik belirtilerden de sorumludur. Mantar zehirlenmelerinde çoğunlukla hafif gastrointestinal belirtiler görülür. Erken dönemde görülen kusma, düşük toksisitesi olan mantar türlerinin yendiğini düşündürürken, 6 saat ve sonrasında görülen kusmada, daha çok ölümcül olabilecek mantar türleri ile zehirlenmeler akla gelmelidir.

Bu olgu sunumunun amacı, yabani mantar yenilmesi ile oluşan karaciğer hasarı ve transaminaz yüksekliğinde yapılacak tedavinin gözden geçirilmesi ve silibinin yokluğunda silimarin ekstresi kullanımına dikkat çekmektir.

OLGU SUNUMU

Mantar yedikten sonra bulantı, kusma, karın ağrısı, ağız kuruluğu ve ishal yakınmaları olan 55 yaşındaki erkek hasta bulunduğu ildeki acil servise başvurmuş. Transaminaz düzeylerinin yüksek çıkması üzerine hastanemize sevk edilmiş. Acil serviste kabul edilen hasta, yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Yayıladan topladığı mantarı 72 saat önce yediği ve yakınmalarının yedikten 24 saat sonra başladığı öğrenildi. Öz geçmişinde, geçirilmiş *Brusella* enfeksiyonu dışında rahatsızlığı olmayan ve herhangi bir ilaç kullanmayan hastanın kan basıncı:130/80 mmHg, kalp atım hızı 83/dk, solunum sayısı 20/dk, ateşi 36,5°C idi. Fizik muayenede bağırsak seslerinde artma dışında patoloji saptanmadı. Hastanın

laboratuvar incelemesinde aspartat transaminaz (AST): 1266 U/L, alanin transaminaz (ALT): 2397 U/L iken, diğer parametreler normaldi. Karnın ultrasonografik (USG) incelemesi normal olarak yorumlandı. Gastroenteroloji bölümünün değerlendirilmesinde izleme devam edilmesi önerildi. Hastanın geç dönemde bulgu vermesi ve transaminaz yüksekliği nedeni ile yediği mantarın *A. phalloides* olduğu düşünüldü. Hastanın geldiği ildeki ziraat mühendisleriyle konuşularak tür teyidi yapıldı. Ulusal Zehir Danışma Merkezi (UZEM)'ne danışılarak, hastaya sıvı-elektrolit desteği ve semptomatik tedavinin yanı sıra N-asetil sistein 20 mg/kg/gün, penisilin G 500,000 IU/kg/gün başlandı. Önerilen ilaçlardan silibinin yalnızca bir günlük doz olarak UZEM tarafından kargo ile gönderildi. Gönderi elimize ulaşana kadar belli bir süre geçeceği, gelecek dozun yetersiz olacağı göz önüne alınarak, hastaya silimarin (16 mg/kg/gün) ve enginar ekstresi (sinarin) 1 mg/kg/gün içeren kombine ekstre kullanılmaya başlandı. Hastada yatışının ilk günü konfüzyon ve bazı ajite davranışlar gözlemlendi. Flepping tremoru olmayan ve amonyak düzeyi normal olan hastada başka davranış bozukluğu görülmedi. Hastanın yatışının üçüncü gününde tek doz silibinin verilebildi. AST düzeyi tedavinin ikinci gününden itibaren düşen hastada, ALT düzeyleri 10. günde normal düzeye indi (Tablo 1). Hafif diyaresi yattığı süre boyunca devam eden hastanın başka bir

TABLO 1: Hastanın laboratuvar bulguları

	1. gün	2. gün	3. gün	4. gün	5.gün	6. gün	7. gün	8. gün	9. gün
Lökosit	10900	7090	6750						
Hemoglobin	17.1	14.2	14.2						
Trombosit									
(x) 000	247	210	252						
Kalsiyum	8,5	8,9	8,1						
Glukoz	107	137	76						
Üre	34	58	41						
Kreatinin	0,9	0,84	0,63						
AST	1266	163	64	39	40	27	35	27	25
ALT	2397	1189	704	483	269	164	217	164	132
Total bilirubin	1.2	0.51							
INR	1.29	1.07							
aPTT	32.55	33.42							

AST: Aspartat transaminaz; ALT: Alanin transaminaz; INR: International normalised ratio; aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı.

yakınması olmadı. Yatışının 12. gününde tüm muayene ve laboratuvar bulguları normale dönen hasta şifa ile taburcu edildi.

TARTIŞMA

A. phalloides zehirlenmesi sıklıkla, normal mantarla karıştırılarak kaza sonucu yenilmesiyle gözlenir ve mevsimsel dağılım gösterir. Uzun inkübasyon süresi gösteren, ishal ve bulantı gibi hafif gastrointestinal rahatsızlıktan karaciğer yetmezliği, renal tübül nekroz, koma ve ölüme kadar gidebilen belirtileri vardır. Transaminaz ve kreatinin düzeyleri artar.²

Majör amatoksinler bisiklik oktapeptid derivelere olan alfa-, beta- ve gama-amanitinler, RNA polimeraz II'ye geri dönüşümsüz bağlanarak karaciğer ve böbrek hasarına yol açarlar.³ Amanitin toksinleri pişirme, kurutma veya dondurma işlemleri ile tahrip olmaz.²

Mantar zehirlenmesi için standart bir tedavi stratejisi veya antidot tedavisi yoktur. Tedavide sıvı elektrolit desteğinin yanı sıra, erken dönemde toksinin gastrointestinal sistemden emilimini engellemek için gastrik lavaj uygulanır ve aktif kömür verilir. Diğer tedavi seçenekleri ise silibinin, penisilin G, tioktik asit, steroid, antioksidanlar ve N-asetilsisteinin tek veya kombine kullanımlarıdır. Plazmaferez, hemoperfüzyon ve hemodiyaliz diğer tedavi seçenekleridir. Ciddi karaciğer yetmezliği gelişmesi halinde karaciğer nakli tek tedavi seçeneği olabilir.^{2,4} Benzilpenisilin (penisilin G) en sık kullanılan ajan olmasına karşın çok az etki eder. Tioktik asit veya steroidlerin faydası gösterilememiştir. Yaşayan ve ölenlerin değerlendirildiği meta-analizde, silibinin ve N-asetilsisteinin tek başına veya birlikte en etkili tedavi seçeneği olduğu belirtilmektedir.²

Tong ve ark.nın yaptığı deneysel çalışmada, benzilpenisilin, N-asetilsistein, simetidin, tioktik asit ve silibininin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında karaciğer nekrozunu önleyici veya tedavi edici özelliklerinin olmadığı bildirilmiştir.⁵

Henüz amanitinin kan düzeyi ölçülemediği ve klerensi bilinmediği için olumlu veya olumsuz anekdotal yayınlar olmasına karşın hemodiyaliz ve hemoperfüzyonun etkinliği tartışmalıdır.^{1,2}

Son yayınlarda, proteine bağlı toksinlerin resin ve albumin kullanılarak yapılan Moleküler Adsorban Resirkülatuar Sistem (MARS)'in olgu sunuları ve serileri ile başarılı bir tedavi seçeneği olabileceği bildirilmektedir.²

Silibinin (legalon), UZEM önerileri ile mantar zehirlenmesi şüphesinde kesin teşhis konmaması dahi olsa mümkün olan en erken sürede ve ilk 48 saat içinde uygulanmalıdır. 20-50 mg/kg/gün iv olarak 48-96 saat süreyle veya zehirlenme bulguları ortadan kalkıncaya kadar devam edilir. 20 mg/kg'lık doz 4'e bölünerek, 2 saatte gidecek şekilde iv infüzyonlar halinde 4 infüzyon olarak 24 saate yayılarak uygulanır. Bir kutu, 70 kg'lık bir hasta için bir infüzyon dozunu infüzyon için gerekli günlük dozu içermektedir. Hemoperfüzyon veya hemodiyaliz gibi ekstrakorporeal eliminasyon metotları uygulanacaksa, silibininin dolaşımdan eliminasyonunu minimize etmek üzere infüzyon aralarında uygulanmalıdır.

Silimarın, Akdeniz deve dikenini (*Silybum marianum*) bitkisinin tohumlarından izole edilen hepatoprotektif etkili bir bileşiktir. Silibinin, isosilibinin, silidianin ve silikristin 4 ayrı izomer içerir. Silimarının steroid hormonlara yapısal benzerliği nedeni ile protein sentezini kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Silimarın oral olarak absorbe olup, safra ile ekskrete edilir. Laboratuvar hayvanlarında yapılan deneysel karaciğer hastalıklarında faydalı olabileceği bildirilmektedir. Silimarının antioksidatif, antilipid peroksidatif, antifibrotik, antiinflamatuvar, membran stabilize edici, immünomodülatuar ve karaciğer rejenerasyon edici etkileri bulunur. Silimarının alkolik karaciğer hastalıklarında, karaciğer sirozunda, *Amanita* zehirlenmelerinde, viral hepatitte, toksik ve ilaç kökenli karaciğer hastalıklarında ve diyabetik hastalarda klinik kullanımı vardır. Güvenli bir ilaç olması, iyi tolere edilmesi ve uygun fiyatı ile yakın gelecekte yeni derivasyon ve kombinasyonlarının kullanıma girmesi beklenmektedir.⁶ Preklinik çalışmalarda, karaciğer koruyucu özelliğinin çeşitli yollarla sağlandığı saptanmıştır. Antioksidan özelliği ve hücre rejenerasyon fonksiyonunun, en az artmış protein sentezi kadar önemli olduğu bildirilmektedir.⁶

Histokimyasal çalışmalarda silimarinin karaciğer plazma plazma membranına bağlanarak membran stabilizatörü olarak görev yaptığı bulunmuştur. Yine silibinin hepatosit membranında bulunan safra tuzu transport sistemine bağlanabilmek için alfa-amatoksin ile yarışır. silimarin ve silibinin antioksidan özellikleri olduğu gösterilmiştir.⁶ α-amatoksin ile zehirlenmiş farelerde yapılan çalışmalarda, silibininin karaciğerde toksin tarafından bozulmuş olan glukoz 6 fosfotaz, aminopeptidaz, ATPaz, glikojen, lipid ve nükleik asitleri tekrar onardığı histokimyasal olarak gösterilmiştir.⁶ Silibinin ve silimarinin siklooksijenaz ve 5-lipooksijenaz yollarını ve lökosit migrasyonunu inhibe ederek yüksek antiinflamatuvar özellikleri olduğu bildirilmiştir.⁶

Silimarinin ilk dönem çalışmalarında faydalı olabileceği, ancak klinik kullanım için yeterli veri olmadığı belirtilirken son dönem yayınlarda kullanılması yönünde öneriler artmıştır.⁷ Almanya'da 1983-1992 yılları arasında bildirilen 154 *A. phalloides* zehirlenmesi olgusu incelendiğinde, silibinin tedavisi yapılması ile mortalitenin %15,2'den %8,3'e düştüğü saptanmıştır. Silibininin tedavi dozu 20-50 mg/kg gün (etkili günlük doz 420-600 mg (sınırlar: 280 mg/gün, 'etkisiz' ve 800 mg, 'etkili'); süresi de 4-5 gün olarak bildirilmiştir. Silibinin veya silimarin, son dönemde *A. phalloides* zehirlenmesinde sıklıkla N-asetilsisteinle kombine edilerek kullanılmaktadır.⁸

Bizim olgumuzda UZEM önerileri doğrultusunda destek tedavisinin yanında silibinin, penisilin G ve N-asetilsistein kullanılması planlanmıştır. Yayınlarında penisilin G'nin etkisinin düşük olduğu belirtilmesine karşın UZEM önerilerine uyulması ve tedavinin standart olması için kullanıldı. Ancak silibininin zor bulunması ve durumun acil olması nedeni ile silimarin kullanılması düşünüldü. Silimarinin literatürde silibinin yerine kullanılması önerilmesine karşın T.C. Sağlık Bakanlığının bu konuda ruhsatı ve ilaç formu bulunmadığı için primer tedavi olarak kullanımı uygun değildir. Bu nedenle silimarinin ilaç formu değil, T.C. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından onaylanan, ucuz olup eczane ve aktarlarda kolaylıkla bulunabilen silimarin ekstresi tedaviye ek olarak kullanıldı. AST düzeyi tedavinin ikinci gününden itibaren düşen hastada, ALT düzeyleri 10. günde normal düzeye indi. Yatışının 12. gününde tüm muayene ve laboratuvar bulguları normale dönen hasta şifa ile taburcu edildi.

SONUÇ

A. phalloides zehirlenmesinde UZEM önerileri doğrultusunda destek tedavisinin yanında silibinin, penisilin G ve N-asetilsistein kullanılması uygun bir tedavi olarak görülmektedir. Silibinin bulunmadığı takdirde silimarinin ilaç formu değil, T.C. Gıda, Tarım ve Hayvancılık Bakanlığı tarafından onaylı, eczane ve aktarlarda kolaylıkla bulunabilen silimarin ekstresinin primer ilaç tedavisine ek olarak kullanılması bir seçenek olabilir.

KAYNAKLAR

- Atalay H, Güney İ, Altintepe L, Çiftçi E, Tonbul HZ. [Hemoperfusion and plasmapheresis treatment in mushroom poisoning (Case report)]. *Journal of General Medicine* 2009;19(3):133-5.
- Winchester JF, Harbord NB, Rosen H. Management of poisonings: core curriculum 2010. *Am J Kidney Dis* 2010;56(4):788-800.
- Enjalbert F, Rapior S, Nouguier-Soulé J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol* 2002;40(6): 715-57.
- Yardan T, Akdemir HU, Baydın A, Nural MS, Ecemiş Ö, Genç S. [Acute pancreatitis due to mushroom poisoning: a case report]. *Fırat Medical Journal* 2009;14(4):300-3.
- Tong TC, Hernandez M, Richardson WH 3rd, Betten DP, Favata M, Riffenburgh RH, et al. Comparative treatment of alpha-amanitin poisoning with N-acetylcysteine, benzylpenicillin, cimetidine, thioctic acid, and silybin in a murine model. *Ann Emerg Med* 2007;50(3): 282-8.
- Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. *Indian J Med Res* 2006;124(5):491-504.
- Wellington K, Jarvis B. Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *BioDrugs* 2001;15(7):465-89.
- Saller R, Brignoli R, Melzer J, Meier R. An updated systematic review with meta-analysis for the clinical evidence of silymarin. *Forsch Complementmed* 2008;15(1):9-20.