

Mantar Zehirlenmesi Saptanan Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi

RETROSPECTIVE EVALUATION OF MUSHROOM INTOXICATION CASES

Dr. Ayten BİLİR,^a Dr. Birgül YELKEN,^a Dr. Serdar EKEMEN,^a Dr. Savaş ZEYDANOĞLU^b

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon AD, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, ESKİŞEHİR

^bAnesteziyoloji Bölümü, Niğde Doğumevi Hastanesi, NİĞDE

Özet

Türkiye'deki uygun ekolojik koşullar nedeni ile bulunan yüzlerce farklı mantar tipinin bir çoğu zehirlidir. Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en toksik etkiler gösteren mantarlar amanita türleridir. Yoğun bakım ünitemize mantar zehirlenmelerinin daha sık rastlandığı Eylül ve ekim ayları boyunca toplam 23 zehirlenme olgusu başvurmuştur. Ortalama hastaneye başvurma süresi 2.8 ± 1.6 gündür. En sık ilk başvuru şikayetleri gastrointestinal sistem bulguları olup, oran yaklaşık %73'tür. İkinci sıklıkta rastladığımız başvuru şikayetini santral sinir sistemi bulguları oluşturmaktadır olup oranı %13'tür. Bunlar başağrısı ve konfüzyondan, konvülsiyon ve şuur kaybına kadar değişebilen bulgulardır. Karaciğer fonksiyonlarındaki değişiklikler sıklıkla 3. günden itibaren başlamış olup bu bulgular %48 ile en sık rastlanılan laboratuvar patolojisi olmuştur. Böbrek fonksiyonlarındaki bozulma daha geç dönemde rastladığımız bir bulgu olup %8 olguda kan üre nitrojen ve serum kreatinin yüksekliği saptanmıştır. Yoğun bakımımıza kabul edilen olguların tümüne sıvı destek tedavisi yanında mide lavajını takiben aktif kömür tedavisine başlanmıştır. Karaciğer enzim yüksekliği saptanan olgularda Penisilin G ve N-asetil sistein medikasyona eklenmiştir. İki olguya ise plazmaferez uygulanmıştır. Takip ettiğimiz 2 olgu eksitus olmuş, 1 olgu akut böbrek yetmezliği nedeni ile nefroloji servisine devredilmiş ve 20 olgu normal klinik ve laboratuvar bulguları ile taburcu olmuştur. Sonuç olarak, mantar zehirlenmeleri hafif gastrointestinal bulgulardan şiddetli organ hasarlarına kadar değişebilen farklı klinik spektrumlarda karşımıza çıkabilmektedir. Toksinin etkilerini önlemek, klirensini arttırmak tedavinin temelini oluşturmaktadır. Erken tanı ve tedavi programının erken dönemden itibaren uygulanması ile kalıcı organ hasarı insidansı ve mortalite azalmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Zehirlenme, mantarlar

Türkiye Klinikleri J Anest Reanim 2006, 4:131-134

Abstract

Because of Turkey's environmental conditions, there are many different toxic mushroom species. Amanita is the most toxic mushroom in our country as all over the world. In september and october that mushroom intoxications are more frequent, 23 patients admitted to our intensive care unit because of intoxication. Mean time for admission to the hospital was 2.8 ± 1.6 days. The most common symptoms of the patients at the admission to the intensive care unit were gastrointestinal manifestations in approximately 73% ratio. Central nervous system manifestations were following this ratio by 13 percent. Symptoms include mental status changes ranging from headache and confusion to convulsion and coma. Changes of hepatic enzymes were the most common laboratory pathologies in 48% ratio and they generally elevated 3 days after the ingestion of mushroom. Renal function disorders were the symptoms that we encounter later and blood urea nitrogen, serum creatinine levels were higher in 8% of patients. Charcoal administered via gastric tube after gastric decontamination and fluid therapy planned to all patients in intensive care unit. Patients who had elevated hepatic enzymes had administered Pen. G and N-acetyl cystein. Two patients underwent plasmapheresis during their therapy. Two of the patients died and 1 of them transferred to the nephrology service for acute renal insufficiency. Twenty patients discharged from the hospital with normal clinical and laboratory findings. In conclusion, mushroom intoxication may cause manifestations ranging from mild gastrointestinal disorders to severe organ failure. The basis of the therapy is to increase the elimination and to reduce the effects of toxin. Early diagnosis and therapy may reduce the incidence of organ failure and mortality rate.

Key Words: Intoxication, mushrooms

Türkiye'deki uygun ekolojik koşullar nedeni ile bulunan yüzlerce farklı mantar tipinin bir çoğu zehirlidir. Yurdumuzda rastlanan

mantar zehirlenmelerinin başlıca nedeni, kırsal kesimde ormandan mantar toplama alışkanlığının halen devam etmesi ve mantarın pişirilince ya da kurutulunca zehirinin ortadan kalkacağı gibi yanlış inançların sürmesidir. Bir çok olgunun rapor edilememesi nedeni ile mantar zehirlenmelerinin sıklığını belirlemek mümkün olamamaktadır. Semptomların geç fark edilmesi, etkili tedavinin geç başlaması gibi sonuçlara yol açmaktadır. Özellikle sonbahar aylarında sıklığı artan zehirlenmeler

Geliş Tarihi/Received: 15.12.2004 **Kabul Tarihi/Accepted:** 01.02.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ayten BİLİR
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon AD, ESKİŞEHİR
aytbilir@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

ölüme neden olabilmektedir. Mantar zehirlenmelerinin ve buna bağlı ölümlerin en aza indirilmesi, toplumun bu konuda bilgilendirilmesi ve gerekli tedavinin erken dönemde uygulanması ile mümkün olabilecektir.

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de en toksik etki gösteren mantarlar amanita türleridir. Bu güne kadar amanita türlerinden üç grup siklopeptid elde edilmiş olup, bunlar amatoksinler, fallotoksinler ve virotoksinlerdir. Bu gruplar içerisinde sadece amatoksinler insanlardaki zehirlenmelerden sorumlu olup, fallotoksinler ve virotoksinler gastrointestinal sistemden emilmezler. Amatoksinler ise gastrointestinal yoldan emilerek sitotoksik etki gösterebilmektedirler.¹ Bu etkiler, hafif gastrointestinal sistem bulgularından şiddetli organ hasarlarına kadar değişen farklı klinik spektrumlarda karşımıza çıkabilmektedir. Çalışmamızın amacı, yoğun bakım ünitemize iki ay süresince mantar zehirlenmesi nedeni ile başvuran ve farklı sistemlere ait semptomlar ile takip ettiğimiz olguları irdelemektir.

Olgu Sunumları

Hastanemiz anestezi ve reanimasyon yoğun bakım ünitesinde, mantar zehirlenmelerinin daha sık rastlandığı eylül ve ekim ayları boyunca başvuran toplam 23 zehirlenme olgusu retrospektif olarak değerlendirildi. Bu olgularda erken başvuru ve uygun tedaviye bağlı olduğunu düşündüğümüz farklı klinik tablolar gözlenmiştir.

Mantar zehirlenmesi tanısı ile yoğun bakımımıza kabul edilerek takip ve tedavisi yapılan olguların yaşları 19 ile 85 (45 ± 17.4) arasında yer almaktadır (Erkek/Kadın; 10/13). Olguların özgeçmişinde 3 olguda aterosklerotik kalp hastalığı, 2 olguda hipertansiyon ve 1 olguda diabetes mellitusa rastlanmış olup diğer olgularda herhangi bir sistemik hastalık saptanmamıştır. Hastaneye ilk başvurma zamanı sadece 1 olguda mantarın yendiği gün olup diğer olgular 1-7 gün içerisinde değişen şikayetler ile başvurmuşlardır. Ortalama hastaneye başvurma süresi 2.8 ± 1.6 gündür.

Yoğun bakım ünitemize kabul edilen hastaların en sık ilk başvuru şikayetleri hafif mide bulantısından, kusma, karın ağrısı ve şiddetli diyareye kadar değişebilen gastrointestinal sistem bulguları

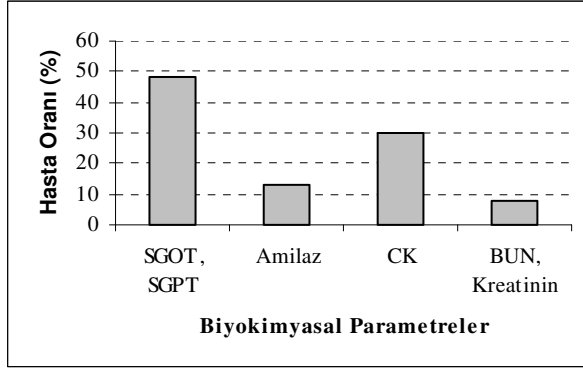
olup bu semptomların görülme sıklığı yaklaşık %73'tür. Hastaların ağırlıklı semptomları Tablo 1'de görülmektedir.

İkinci sıklıkta rastladığımız başvuru şikayetini santral sinir sistemi bulguları oluşturmakta olup oranı %13'tür. Bunlar halsizlik, görme bulanıklığı ve konfüzyondan şuur kaybına kadar değişebilen bulgulardır. Konuşma bozukluğu ile başvuran 1 olgumuzda yatışını takiben 2. saatte fokal konvülsiyonlara rastlanmıştır. Antikonvülfif tedavi başlanan hastanın sonraki takiplerinde bu bulguya rastlanmamıştır. Santral sinir sistemi bulgusu ile başvuran olguların serebral tomografi ve nörolojik muayene bulguları normal sınırlarda bulunmuştur.

Olguların yoğun bakım ünitemize kabulünden sonra günlük rutin laboratuvar takipleri yapılmıştır (Şekil 1). Karaciğer fonksiyon testlerindeki yükselme sıklıkla mantar alımından sonra 3. günden itibaren başlamıştır. Yoğun bakıma kabülleri sırasında normal laboratuvar sınırları içinde olan alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) değerleri olguların %48'inde yükselerek en sık rastlanılan laboratuvar patolojisi olmuştur. Bunu %30 oranındaki olguda kreatinin kinaz (CK) ve %13 oranında gözlediğimiz amilaz değerlerinin yüksekliği izlemiştir. Böbrek fonksiyonlarındaki bozulma 5-7 gün gibi daha geç dönemlerde rastladığımız bir bulgu olup %8 olguda kan üre nitrojen ve serum kreatinin yüksekliği saptanmıştır. Böbrek fonksiyonlarının bozulması nedeni ile bir olgu nefroloji bölümüne değerlendirilerek diyalize alınmıştır.

Tablo 1. Mantar zehirlenmelerinde hastaneye başvuru sırasında ağırlıklı olarak rastlanan klinik bulguların sıklığı.

| | n | % |
|---|-----------|------------|
| Gastrointestinal sistem | 17 | 74 |
| Bulantı-kusma | 17 | 58 |
| Karın ağrısı | 4 | 13 |
| Diyare | 8 | 27.5 |
| Santral sinir sistemi | 3 | 13 |
| Konfüzyon, şuur kaybı | 3 | 75 |
| Konvülsiyon | 1 | 25 |
| Kardiyovasküler sistem | 2 | 8.7 |
| Hipotansiyon | 2 | 66 |
| Taşikardi | 1 | 33 |
| Diğer (Üriner sistem şikayetleri, ateş, terleme) | 1 | 4.3 |



Şekil 1. Yoğun bakıma kabulleri sırasında biyokimyasal değerleri normal laboratuvar sınırları içinde olup takiplerinde normal sınırların üzerine çıkan olguların oranı.

Yoğun bakım ünitemize kabul edilen olguların tümüne mide lavajını takiben aktif kömür (360 gr/gün) başlandı. Sıvı elektrolit dengesi düzenlendi. Karaciğer enzimlerinin yüksekliği saptanan olgularda medikasyona Penisilin G 2x9 milyon Ünite/gün ve N-asetil sistein 140 mg/kg yükleme dozunu takiben 70 mg/kg eklenmiş ve tedaviye klinik ve laboratuvar bulgular doğrultusunda 2-4 gün süresince devam edilmiştir. 2 olguya ise plazmaferez uygulanmıştır.

Takip ettiğimiz 2 olguda çoklu organ yetmezliği gelişmiş ve solunum yetmezliği nedeni ile mekanik ventilatör tedavisi uygulanan bu olgular ikinci haftadan sonra eksitus olmuştur. Bir olgu akut böbrek yetmezliği nedeni ile diyaliz programına alınarak nefroloji servisine devredilmiştir. Yirmi olgu ise normal klinik ve laboratuvar bulguları ile yoğun bakım ünitemizden taburcu olmuştur.

Tartışma

Mantarlara bağlı zehirlenmeler Türkiye’de bitki kaynaklı zehirlenmeler içinde en sık görülen gruptur.² Bu tür zehirlenmelerde erken dönemde tanı ve tedavi büyük önem taşımaktadır. Tüm dünyada beş bininin üzerinde farklı mantar türü tespit edilmiş olup, bunların yaklaşık 50 türü insanlar için zehirlidir. Klinik tablonun ağır seyrettiği ve ölümlü sonuçlanabilen zehirlenmelere neden olan genellikle amanita türüdür. Bu türün α -, β -, γ - ve ϵ -amanitin siklopeptidleri pişirme veya sindirim sistemi enzimleri ile denatüre olmayan letal toksin-

lerdir. Phalloidin ise bir siklik heptapeptid olup genellikle gastrointestinal semptomlara neden olmaktadır. Amanitin intestinal epitelden emilimini takiben serum proteinlerine bağlanmaktadır. Hepatositlere penetre olduktan sonra hücre membranı boyunca taşınmaktadır. Sitotoksik etkileri; RNA polimeraz-II’nin inhibisyonu ve vital yapısal proteinlerde mRNA sentezinin durdurulması ile oluşur.³

Mantar zehirlenmelerinde genellikle ilk bulgu gastrointestinal sistem semptomlarıdır. Phalloidin hızlı etkili toksin olmasına rağmen, emilimi sınırlı olduğundan sistemik toksisitesi sınırlı kalmaktadır. Amatoksinler ise daha geç etki göstermesine rağmen insanlar için daha şiddetli toksisite bulgularına neden olmaktadır. Gastrointestinal sistem bulgularını takiben renal ve santral sinir sistemi hasarlarına yol açabilmektedir.⁴ Olgularımızın gastrointestinal sistem bulgularının daha erken başlamasına rağmen herhangi bir sağlık kuruluşuna ortalama başvuru süresi 2.8 ± 1.6 gündür. Bu konuda yapılan araştırmalarda da belirtildiği gibi hastaların bu dönemdeki bulantı, kusma ve karın ağrısı gibi şikayetlerinin mantarın toksik etkilerinden bağımsız bulgular olarak değerlendirmelerinden dolayı başvuru süreleri uzamaktadır. Bu da olguların geç dönem bulguları ile başvurmalarına neden olabilmektedir.

Absorbe olan toksin yaklaşık %60 oranında enterohepatik dolaşıma geçmektedir. Bu nedenle mantarın yenmesinden sonra 36 saat içinde yapılacak olan mide lavajı henüz absorbe olmamış olan toksini ve mantar artıklarını uzaklaştırmak açısından faydalı olmaktadır. Toksinler %90 oranında böbrekler yolu ile elimine olurken %10’u karaciğer tarafından tutularak tekrar enterohepatik sirkülasyona dönmektedir. Özellikle erken dönemde başvuran olgularda mide lavajı ve aktif kömür uygulaması ile kandaki toksin seviyesinin düşmesi sağlanabilmektedir. Bu nedenle yoğun bakım ünitemize kabul edilen tüm olgularda mide lavajı ve absorban tedavi uygulanmıştır.

Amatoksinlerin DNA bağımlı RNA polimeraz II’yi inhibe edici etkilerinin yanında, özellikle karaciğer ve böbrek hücrelerinde, tüm nükleer komponentlerde düşük dozlarda bile fragmentasyona yol açarak hızlı protein sentezini engelledikleri ve transkripsiyonu etkiledikleri belirtilmektedir.⁵ Hepatik

hasarın genişliği amatoksinin kan seviyesi ile korele seyretmemektedir.⁶ Karaciğerdeki bu olası hasarı azaltmak amacı ile absorpsiyonu engelleyici tedbirlerin yanı sıra penisilin G, Silymarin, Simetidin gibi bir çok farklı ajan kullanılmıştır. Penisilin G plazma proteinlerinden amanitinin ayrılmasını sağlayarak ve hepatositlere penetrasyonu inhibe ederek etki gösterdiği düşünülmektedir. Silymarin ise silibinin suda eriyen preparatı olup amanitinin enterohepatik sirkülasyonunu engellediği belirtilmektedir. Silymarin aynı zamanda phalloidin ve amanitinin hepatositlere bağlanmasını engellemekte ve transmembran transportta amanitin ile yarışmaktadır.⁶ Simetidin ise P₄₅₀ sisteminin güçlü bir inhibitörüdür. Simetidin karaciğeri koruyucu mekanizması α -amanitin toksik bir ara ürüne dönüşümünü engelleyip, hepatik kan akımını azaltarak toksinin karaciğerde varlığını azaltmak yolu ile oluşmaktadır. Takip ettiğimiz olgularımızda toksik etkileri azaltmak amacı ile penisilin G ve yine karaciğeri korumaya yönelik N-asetil sistein kullanılmıştır. Montanini ve ark. tarafından yapılan çalışmada antioksidan etki gösteren N-asetil sisteinin parasetamol intoksikasyonunda uygulanan yüksek dozlarda kullanıldığında amanitin zehirlenmesinde faydalı etkiler gösterdiği belirtilmiştir.⁷ Silymarin ise ülkemizde bulunmadığından tedavide kullanılamamıştır.

Amanitin toksik etkilerinden korunmak amacı ile tedavide yer alabilecek diğer bir yöntem hemoperfüzyon veya hemodiyalizdir.^{8,9} Fakat bu yöntemin etkinliği yapılan bir grup çalışmada tartışmalı bulunmuştur.^{3,5,7} Shi ve ark. mantar zehirlenmesine bağlı gelişen fulminant karaciğer yetmezliğinin engellenmesine yönelik plazmaferez ve peritoneal diyaliz gibi yöntemlerin etkinliğinin düşük olduğunu belirtirken, albümin içeren bir diyalizat solüsyonunun kömür film tabakası ve anyon değiştirici reçine içeren kapalı bir loop içinde re-sirküle edildiği hemodiyaliz yönteminin etkinliğini belirtmişlerdir.⁵ Bu yöntem toksin eliminasyonunu arttırarak, karaciğer ve böbrek hücreleri gibi hasar riski yüksek olan dokuların toksine maruziyetini azaltmaktadır. Bir diğer çalışmada ise destekleyici tedavi ile birlikte plazmaferez özellikle ilk 36-48 saat içerisinde uygulandığında etkinliğinin arttığı belirtilirken, bu yöntemin komp-

likasyonları olan enfeksiyon ve koagülasyon bozukluğu gibi patolojilere de dikkat çekilmiştir.¹⁰

Akut karaciğer hasarı gözlenen hastaların bir kısmı tamamen iyileşirken bir kısmında kronik karaciğer hasarı oluşmaktadır. Karaciğer hasarının kronikleşmesinin sebebi kesin olarak bilinmemekle birlikte, hepatosit yapısındaki değişikliğin otoimmüniteyi indüklediği tahmin edilmektedir.³ Kronik karaciğer yetmezliği durumunda ise karaciğer transplantasyonu tedavideki yerini almaktadır.

Sonuç olarak hafif gastrointestinal bulgulardan şiddetli organ hasarlarına kadar değişen farklı klinik spektrumda karşımıza çıkan mantar zehirlenmesinde destekleyici tedavinin yanı sıra toksinin etkilerini önlemek ve klirensini arttırmak tedavinin temelini oluşturmaktadır. Bu tedavi programının erken dönemden itibaren uygulanması ile kalıcı organ hasarı insidansı ve mortalite azaltılabilmektedir.

KAYNAKLAR

1. Mat A. Türkiye'de mantar zehirlenmeleri ve zehirli mantarlar. Nobel 2. baskı 1998. s.151-65.
2. Oztekin-Mat A. Mushroom poisoning in Turkey. Ann Pharm Fr 1998;56:233-5.
3. Broussard CN, Aggarwal A, Lacey SR. Mushroom poisoning-from diarrhea to liver transplantation. Am J Gastroenterol 2001;11:3195-8.
4. Goldfrank LR. Mushrooms: Toxic and Hallucinogenic. In: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, eds. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Stamford: Appleton and Lange; 1998. p.1207-19.
5. Shi Y, He J, Chen S, Zhang L, Yang X, et al. MARS: Optimistic therapy method in fulminant hepatic failure secondary to cytotoxic mushroom poisoning-a case report. Liver 2002;22:78-80.
6. Shakil AO, Mazariegos GV, Kramer DJ. Fulminant hepatic failure. Surg Clin North Am 1999;79:77-108.
7. Montanini S, Sinardi D, Pratico C, Sinardi AV, Trimarchi G. Use of acetylcistein as the life saving antidote in amanita phalloides poisoning. Case report on 11 patients. Arzneimittel forschung 1999;49:1044-7.
8. Splendiani G, Zazzaro D, Di Pietrantonio P, Delfino L. Continuous renal replacement therapy and charcoal plasma perfusion in treatment of amanita mushroom poisoning. Artif Organs 2000;24:305-8.
9. Aji DY, Çalışkan S, Nayir A, Mat A, Can B, Yaşar Z, et al. Haemoperfusion in amanita phalloides poisoning. J Trop Pediat 1995;41:371-4.
10. Jander S, Bischoff J, Woodcock BG. Plasmapheresis in the treatment of amanita phalloides poisoning: II A review and recommendations. Ther Apher 2000;4:308-12.