

MANTAR ZEHİRLENMESİ

Yrd.Doç.Dr.Uğur LÖK
ADYÜ Tıp Fakültesi Acil AD

- Binlerce tür (140.000) içerisinde 100 kadar türü insan tarafından yendiğinde semptomlara yol açar ve sadece 15-20 tanesi potansiyel olarak lethaldir.
- Toksik mantarı nontoksik yenilebilir olandan ayıran hiçbir basit kural yoktur. Zehirlenmeye yol açan mantarın ayrımının yapılması çoğunlukla imkansızdır
- Zehirlenmelerin % 95'i mantarların amatör mantar toplayıcıları tarafından ayrımının yanlış yapılmasından kaynaklanır.
- Vakaların %5'ten azında zehirlenme bilinç değişikliğinden faydalanmak için tüketilen mantarlar neden olur.

Klinik spectrum ve toksisite

- Tüketilen türler
- Tüketilen miktar
- Mevsim
- Mantarın yetiştiği coğrafi bölge
- Hazırlama yöntemi
- Toksine farklı bireysel cevaplar

Çocuklar ve yaşlılar toksisite açısından daha büyük riske sahiptir

Mantar toksinleri

- Cyclopeptides - Amatoxin (high toxicity), phallotoxins (medium toxicity), and virotoxins (no toxicity).
- Gyromitrins (monomethylhydrazine)
- Orellanine
- Muscarine
- Psilocybin
- Muscimol and ibotenic acid
- Coprine
- Nephrotoxins (norleucine)
- Myotoxins
- Immunoactive toxins
- Hemolytic toxins
- GI irritants

- Mantar toksinleri çoğu ısı duyarlı değildir, dolayısıyla pişirmeyle, konserve yapmakla, dondurmak, kurutmak veya diğer gıda işleme teknikleriyle yıkılmazlar veya detoksifiye olmazlar
- Farmakoterapinin amaçları toksini nötralize etmek, morbiditeyi azaltmak, ve komplikasyonları önlemektir. Kullanılan ilaçlar antikonvulzanlar, antiemetikler gasreointestinal dekontaminantlar, antidotlar, ve antikolinerjik ajanları içerir

- **GI zehirler** **ensık** karşılaşılan mantar toksinleridir.
- Amatoxins, gyromitrins, ve orellanine **dünya çapında en** yaygın karşılaşılan fatal mantar toksinleridir.
- Amatoxins ve gyromitrins **hepatotoksiktir.** gyromitrins aynı zamanda epileptogeniktir.
- Orellanine ve norleucine **nephrotoxictir**
- Muscarine, psilocybin, muscimol, ve ibotenic acid **CNS zehirleridir**
- Coprine alkolle kombine edildiğinde **disulfuramlıke** reaksiyona neden olur.

- Erken semptom katagorisi(alımdan sonra 2saat içinde) ve
- Geç semptom katagorisi (6 saat içinde) olarak ayrılır
- **Genel olarak oral alımdan sonra 2 saat içerisinde başlarsa klinik seyir hafif, eğer 6 sonra başlarsa klinik daha ciddi ve potansiyel olarak fatal seyreder**

Erken GI semptomlar

- Bu katagoride ***Omphalotus, Boletus, Entoloma, Gomphus, Hebeloma, Lactarius, ve Verpa genera*** cinsi bu grup için örnektir
- Büyük çoğunluğu hafif ve acil servis başvurusunu gerektirmez
- Tipik olarak hastalarda oral alımdan 2 satten kısa sürede akut başlangıçlı isal ve kusma görülür. İntestinal kramplar, titremeler, baş ağrısı ve myalji bulunabilir
- İshal genellikle sulu, ama nadiren kanlı olabilir, lökosit bulunabilir
- semtomlar hafif ve kendi kendini sınırlar ve 12-24 saat içinde geriler ancak nadiren günlerdce de sürebilir
- Diare ve kusma dehidratasyon ve elektrolit imbalabsına neden olabilir
- Akut gastroenterit ve akut gıda intoksikasyonuyla karışabilir.

Tedavi

- Genel yaklaşım ve destek tedavisi yapılır.
- **Aktif kömür uygulaması**, 0.5-1.0 gram/kg PO veya NG ile
- **Sıvı ve elektrolit replasmanını**
- **Anti emetikler** verilebilir ancak antidiyaretik ertelenmelidir.
- **Nadiren, semptomlar hospitalizasyon gerekebilir**

Erken Nörolojik Semptomlar

- Halusinojik mantarlardır("magic mushrooms")
- Bu mantarlar kimyasal **psilocybin** içerir ve alkelen fosfataz ile kimyasal aktif psilocin e dönüşür ve SSS de **serotinerjik nöronlar** üzerinde aktivite gösterir ve lysergic acid diethylamide (LSD) e benzer etkiler gösterir.
- ***Psilocybe genus***, yaygın tüketilen sınıftadır, kahverengi veya altın mantar, yaygın olarak sıcak iklimlerde gübre üzerinde büyür ve ezildiği veya kesildiğinde yeşilimsi maviye döner

Klinik özellikler

- **Semptomlar tipik olarak 2 saat içinde başlar**
- Öfori, renkli hayaller, zaman algısının kaybolması, ve görsel bozukluklar ve halüsinasyonlar yaygındır
- Feniletilamin varlığından dolayı taşikardi ve hipertansiyon görülebilir
- Nadir vakalarda ateş ve nöbetler görülebilir
- **Semptomlar genellikle 4-6 saatte sonlanır, ancak 12 saate kadarda uzayabilir**

Tedavi

- **Büyük oranda supportiftir**
- Hasta karanlık, sessiz bir odaya alınır, görsel uyarılardan kaçınılır ve güven telkin edilir
- Sedasyon gerekirse benzodiazepinler. diazepam, çocuklar için 0.1 milligram/kg IV ve yetişkinler için 5 milligrams IV

- Isoxazol deriveleri **ibotenic asit ve muscimol** içeren mantarlarda halüsinojenik nörolojik etkiler gösterebilir ve bunlara aminobutrik asit (GABA) ve antikolinerjik aktivitenin aracılık ettiği düşünülür
- Bu grub mantarların ilke temsilcisi ***A.muscarina*** diğer bir üyesi ***A. Pantherina*** Her iki örnekte kuzey amerika boyunca ormanlık alanda ve ağaç altında büyür

Amanita muscarina



Turuncu veya kırmızı şapka üzerinde beyaz siğili yanında sapında yanı sıra kök üzerinde bir halka (annulus) ve kap (volva) sahiptir

Amanita pantherina.



5-14 cm uzunluğunda ve boyunda beyaz-kahverengi kep, ve sapı üzerinde halka ve cupa ya sahiptir.

- **Semptomlar genellikle 30 dk içerisinde ortaya çıkar**
- Başdönmesi, ataksi, musküler jerkler, ve ölçü, zaman, ve yer algı bozukluğu yaygındır
- **Antikolinerjik semtomlar yaygındır;** taşikardi, hipertansiyon, sıcak, kuru cilt ve mukozlar ve midriazis içerir.
- Çocuklarda **nöbetler** bildirilmiştir
- **Semptomlar tipik olarak kendi kendini sınırlar ve alımdan 3-4 saat sonra iyileşir**

Tedavi

- **Aktif kömürle GI dekontaminasyondur**
- Ciddi kusma ve diareli hastalarda **sıvı ve elektrolit replasmanı** yapılır
- Ajite olan hastalar uygun şekilde **sedatize** edilir
- Sedasyon ve nöbetler için gerekli olduğunda benzodiazepinlerle (diazepam veya lorazepam) veya fenobarbital ile sağlanabilir

- Ciddi antikolinerjik semptomları **fizositigmin** düşünülebilir
- Fizositigmin bradikardi, hipotansiyon ve nöbetlere yol açabilir, dolayısıyla uygulama şiddetli şekilde semptomatik olanlara saklanmalıdır
- **Doz yetişkinlerde 1-2 mg İV ve çocuklarda 0,5 mg İV yavaş şekilde uygulanır**
- Taburculuk veya hastaneye yatış kararı semptomların süresi ve sedasyon veya entübasyon ihtiyacına bağlıdır

Muskarinik Semptomlar

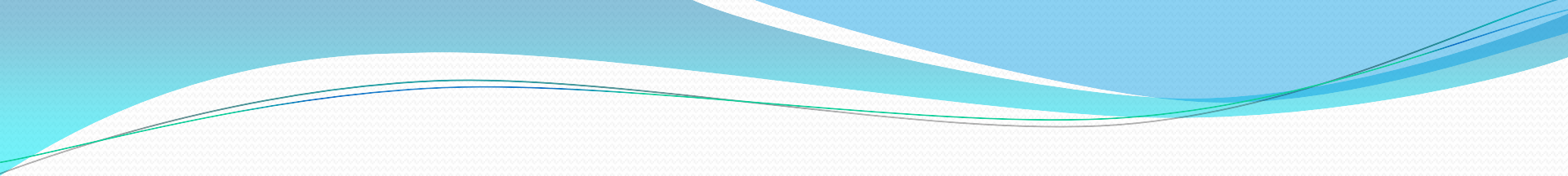
- ***Inocybe*** ve ***Clitocybe*** genera cinsi mantarlar yaygın olarak muskarinik zehirlenmelere yol açarlar
- ***A. Muscaria*** ismine rağmen bu diğer gruplardan çok daha az muskarin içerir, ve nadiren kolinergik zehirlenme bulgularına yol açar



Clitocybe candicans

- Muskarin, ısıya dayanıklı,
- Kolinesteraza dirençlidir ve bu nedenle aktivasyon süresi uzun
- Kalpte, apokrin bezlerde ve düz kasta bulunan asetilkolin reseptörleri muskarinle aktive edilir
- Semptomları SLUDGE sendromu ile karakterize edilir
 - *Salivation,*
 - *Lacrimation*
 - *Urination*
 - *Defecation,*
 - *GI hypermotility, and*
 - *Emesis*

- Terleme, muskular fasikülasyonlar, miozis, bradikardi ve bronkore görülür.
- **Semptomlar tipik olarak oral alımdan sonra 30 dakika içerisinde ortaya çıkar ve 4-12 saatte spontan olarak geriler**

- 
- Vakaların çoğunda, muskarinik **semptomlar hafif ve kendi-kendini** sınırlar
 - **Destek tedavisi** sıklıkla yeterlidir
 - **aktif kömür** uygulaması
 - Şiddetli kusması bulunan hastalar **Sıvı ve elektolit replasmanı** gerektirebilir

- **Atropin** şiddetli semptomu bulunanlara uygulanabilir
- yetişkinler için 0.5 - 1.0 milligram IV ve çocuklar için 0.01 milligram/kg IV dir
- Artmış **pulmonel sekresyon ve bronkospazmı** bulunan hastaların tedavisi için **oksijen ve inhale β - agonistler (albuterol)** tavsiye edilir
- **Hasta semptomlar yatıştıktan sonra acil servisten güvenle taburcu edilebilir**

Geç Gastrointestinal(GI) Semptomlar

- İki farklı cins ***Gyromitra*** ve ***Amanita***
- Avrupa iskandinavlarda *Gyromitra esculenta* (the false morel)
- *Amanita* (*A. phalloides* ve *A. Bisporigera*) kuzey yarı kürede ve özellikle kuzey avrupa ve ortadoğu



Gyromitra esculenta

- Gyromitrin ısı-duyarlı ve uçucu bir toksindir. Kaynatma ve kurutmayla önemli ölçüde miktarı azalır. **İnhalasyonla da zehirlenme** oluabilir
- *N*-methyl-*N*-formylhydrazine (MFH) ve *N*-methylhydrazine(MH) ‘ e hidroliz
- **MH Pridoksine bağlanarak** SSS de **GABA azalır** ve zehirlenme durumunda ki nöbetleri sıkır.
- *MFH* serbest radikale arttırarak lokal hepatik nekroza yol açar bunu da **stokrom P-450 sistem, glutatyon ve diğer hepatik enzim sistemlerini** bloke ederek yapar
- Methemoglobinemia, hemolysis,ve böbrek yetmezlik.

Gyromitrin

- Zehirlenmelerinin karakteristik özelliği oral alımdan 6-24 saat sonra ortaya çıkmaları, çok tipik olarak ta oral alımdan 6-8 saat sonra yoğun GIS semptom ve bulguları (bulantı, kusma, sulu diare) görülür.
- Ciddi vakalarda hepatik yetmezlik 3 günde belirginleşir ve 7 gün gibi kısa sürede ölüm görülür.
- Serum **transaminazlar** oldukça **yükselebilir**
- GI faz ve akut HY fazında **hipoglisemi** görülebilir
- Baş dönmesi ve ağrısı, nöbetler, koordinasyon bozukluğu ve kas krampları eşlik edebilir. **nörolojik semptomlar birkaç gün devam eder ve sekelsiz olarak iyileşir.**

- Diffüz **hepatoselüler hasar ve intertisyal nefrite** yol açar
- %15-35 oranında ölüm görülür, ölümler HY, BY ve sıvı-elektrolit bozukluğuna bağlıdır
- Genellikle klinik semptomlar veya hasta yada örneklerden mantarın tanımlanmasıyla konur.

Amatoksinler

- *A. Phalloides fallotoxinler ve amatoksinler içerir.*
- *Fallotoksinler insan toksisitesinde aktif değildirler.*
- Amatoksinler GI mukozadan hızlı emilirler, karaciğere taşınırlar ve enterohepatik sirkülasyona katılırlar.
- 9 amotoksin türü belirlenmiştir ama **α -amanitin** fizyolojik olarak en aktifidir. Plazmadan 48 saatte temizlenir. Proteinlere bağlanmaz, hepatositlere **aktif olarak transfer** edilir ve **RNA polimeraz II ye bağlanarak mRNA sentezini inhibe eder** . Patolojik nükleer frakmantasyon ve kromatin kondansasyonu 24 saat içinde ortaya çıkar
- **α -Amanitin** en büyük etkisi **GI sistem, hepatosit ve renal tübül epiteli** içeren hızlı protein sentezi ve turnoverinin olduğu yerlerde görülür



- Amatoxin içeren mantarlar KC yağlı dejenerasyon, intranüleer lipit birikimi ve yoğun hepatik nekroz görülür.
- Amatoxin içeren mantar alımında ölüm oranı geçmişte %50 gibi yüksekti ama son zamanlarda gelişmiş hepatik yetmezlik bakımı ve transplantasyon imkanlarından dolayı bu oran %10-15 lere düşmüştür.
- Amatoksine bağlı HY sonrası yaşayanlarda kronik aktif hepatit, persistan transaminaz artışı, antidüzkas antikorları ve cryoglobulinlerin varlığı tespit edilebilir

Tanı

- Amatoxin türlerinin tanısı meixner colorometrik testi, kromatografi ve raddyo immün ölçüm tekniği konulabilir.
- Amatoxin plazma, idrar, GIS içerikleri ve feçeste tespit edilebilir, ancak seviye klinik tablo ile korele değildir.

- GI semptomlar geç başlangıç(6-24 saat) gösterir
- Hastalığın 4 stagi var:
 - Stage 1: (latant faz) semptom ve bulgu yok , oral alım dan 24 saat sonra sonlanır
 - Stage 2:12-24 saat; şiddetli GI semptomlar, kramp tarzı karın ağrısı, bulantı, kusma ve ishal dominant klinik tabloyu oluşturur. Dışkı ve kusmuk her ikisi kanlı olabilir. Sağ üst kadranda ağrısı ve hepatomegali bulunabilmesine rağmen KCFT genellikle normal. Hastalar bu aşamada sıklıkla GE olarak yanlış tanı alırlar.
 - Stage 3 veya convalesans faz :12-24 saatte sonlanır. hastalar iyi hisseder ve görünür. KC hasarının habercisi olarak transaminazlar, bilirubin yükselmeye başlar. Böbrek fonksiyonları gerilemeye başlayabilir
 - Stage 4(final): alımdan 2-4 gün sonra başlar. transaminazlar dramatik olarak yükselir, KC ve renal fonksiyonlar geriler. Hiperbilirubinemi, koagülopati, hiperglisemi, asidoz, hepatik ensefalopati ve hepatorenal sendrom görülür.

labaratuvar

- her mantar da
 - **PT uzayabilir** ve vitamin K ve TDP ye cevap vermeyebilir.
 - Transaminazlar ve bilirbin yüksekliği
 - Semptomatik pankreatid olmadan **amilaz ve lipaz yükselmesi**(pankreas hasarı)
 - Amatoxin zehirlenmesinde **nötrofil, lenfosit ve platelet** sayısında
 - düşme ve **anormal TFT** görülür.
 - **Hipofosfatemi** (pirimer çocuklarda), **hipokalsemi** görülür
 - Bu labratuar anormalliklerinin hiç biri klinik hastalıkla seyriyle korole değildir ve sebepleri bilinmiyor.

Genel yaklaşım

- **Aktif kömür**, ilk 24 saate etkin olabilir, özellikle amatoxin zehirlenmesinde
- **Sıvı-elektrolit replasmanı** hayatidir.
- Sık **glukoz seviyesi** takibi: **Hipoglisemi erken mantar zehirlenmesinde en yaygın ölüm sebeplerinden birisidir.**
- Sıkı **elektrolit, enzim ve PT** takibi
- HY için hastalar **düşük protein ve KC koruyucu diet** verilmeli
- PT uzaması için **TDP ve vitamin K** verilebilir ancak çoğu vakada kuagülopati cevap vermez
- HY bulunan ciddi vakalar **KC transplantasyonu** için hazırlanmalıdır

Gyromitrin-Spesifik

- Gyromitrin ilişkili nörolojik semptomlar yüksek doz **pridoxinle** başarılı olarak tedavi edilir.
- Doz: 25 milligrams/kg IV 30 dakikadan daha uzun sürede infüzyon ve maksimum 25gr/gün
- Yardımcı tedavi olarak **folinic acid**,
- Gyromitrin kaynaklı karaciğre yetmezliğinin spesifik tedavisi yoktur.

Amatoxin-Spesifik

- **Forse diürez:** %80 den fazlası idrarla atıldığından teorik olarak faydalıdır.
- **Hemoperfüzyonu veya hemodializ;** etkinliği tartışmalı.
- **Plazmaferezin** faydalı olduğu bildirilmiş
- **Thiotic asit:** serbest radikal tutucu ve akut HY de etkin olabilir

- Yüksek doz **penisilin**:
 - 300,000 to 1,000,000 units/kg/d Penisilin G gereklidir.
 - Yüksek doz nöbete neden olabilir yakından takip edilmeli
 - Etkinliği sınırlı, alımdan hemen sonra başlanmalıdır
 - Allerjisi olanlar ya desensitize edilmeli veya penisilin verilmemelidir.
- **Sefalosporinler** ve **rifampin** gibi bazı antibiyotiklerde hayvan deneylerinde benzer etkiye sahiptir.

- ***Silymarin* (silibinin);**

- Oral olarak verildiğinde serbest radikal tutucu olarak davranır ve amatoxinin enterohepatik sirkülasyonunu engelleyebilir
- Silibinin 20 - 50 mg/kg/gün

- Yüksekdoz **simetidin** (10 gr/gün)

- Vitamin C, çinko, and N-asetilsistein (thiol) başarıyla kullanıldı

Geç Renel Yetmezlik

- *Cortinarius* (*C. orellanus*, *C. speciosissimus*, ve *C. gentilis* türleri sıklıkla avrupada bulunur **Orellanine** ve **ortinarin A** ve **B** toksinleridir
- **Norleucine** A. Smithiana da bulunan nefrotoxinlerdir,
- Toksinler ısı dayanıklı ve etki mekanizması bilinmiyor
- Orellanine ve türevlerinin böbreklerde protein sentezini inhibe ettiğine inanılır
- Histopatolojik incelemesi interstisyel nefrit ve tübüler nekroz

- Semptomlar saatler için de başlar ve 3 gün devam eder
- Başlangıçta GI semptomlar
- Bu mantarları alan çoğu hastada renal disfonksiyon gelişmez bu durum **konak sensivitesinin toksik etkilerde değişkenliğini** gösterir
- **Flank ağrısı, oligüri, çok nadiren poliüri ve sonra anüri 3-20 gün arasında başlar**
- Orellanine renal biyopsi thin-layer chromatography tespit edilir

- **Spesifik bir tedavisi yoktur**
- İdrar çıkışı, elektrolitler, kalsiyum, magnezyum, kan ure azotu ve kreatin seviyeleri takip edilmelidir
- İnatçı hiperkalemi, refraktör asidoz, üremik semptomlar veya şiddetli renal disfonksiyonda **hemodializ** yapılmalıdır
- %30-50 hastada destekleyici hemodializ gerekir ama hastaların %50 sinde böbrek fonksiyonları spontan normale döner.
- Bazı hastalarda **renal transplantasyon** başarıyla uygulanır
- **Şüphelenilen hastalar elektrolit ve böbrek bozukluğu açısından 72 saat takip edilmelidir.**



Coprinus genus

Geç Disulfuram Reaksiyonu

- Klinik olarak en az önemli olmasına rağmen Muhtamelen en ilgi çekici mantar zehrini ***Coprinus* genus** cinsi mantarlar içerir
- Kuzey Amerikada "inky cap" veya "shaggy mane." olarak bilinir
- Mantar kimyasal olarak disulfuramla ilişkili **coprin** içerir
- Alımdan 2 saat içinde coprin alkol dehidrogenazı inhibe eder ve aktivitesi 72 saatte sonlanır. Bu sürede alkol tüketilirse disülfuram benzeri etkiler görülür
- Alkolle eş zamanlı tüketilirse hiçbir toksisite görülmez

Klinik özellikler

- Alımdan sonra 72 saat içerisinde alkol tüketilirse dakikalar veya saatler içerisinde baş ağrısı, distal extremitelerde parastezi, metalik tad, kızarıklık, çarpıntı, göğüs ağrısı, bulantı, kusma ve terleme gibi semptomlar görülür.
- Semptomlar genellikle 2-4 saatte sonlanır ama 2 güne kadar uzayabilir.

- Tedavi:
 - Çoğu vaka kendi kendine sınırlanır
 - Hastalar bazen hipotansif olabilir ve **sıvı tedavisine iyi yanıt** verir
dirençli vakalarda norepinefrin verilebilir
 - Aşırı sempatik aktivite β -blokerlerle inhibe edilebilir
 - Fomepizole fayda sağlayabilir
- Hasta etanol metabolize olduktan sonra ve oral sıvı alımını tolare edebilir
olduktan sonra taburcu edilebilir

- **Ayırıcı tanılar**
- Acute Liver Failure
- Acute Renal Failure
- Adrenal Crisis
- Encephalopathy, Hepatic
- Food Allergies
- Food Poisoning
- Gastroenteritis, Bacterial
- Gastroenteritis, Viral
- Hallucinogens
- Hepatorenal Syndrome
- Isoniazid Hepatotoxicity
- Pediatric Asthma
- Septic Shock
- Shock, Hemorrhagic

Mushrooms: Symptoms, Toxicity, and Treatment

Symptoms	Mushrooms	Toxicity	Treatment
GI symptoms			
Onset <2 h	<i>Chlorophyllum molybdites</i>	Nausea, vomiting, diarrhea (occasionally bloody)	IV hydration
	<i>Omphalotus illudens</i>		Antiemetics
	<i>Cantharellus cibarius</i>		
	<i>Amanita caesarea</i>		
Onset 6–24 h	<i>Gyromitra esculenta</i>	Initial: nausea, vomiting, diarrhea	IV hydration, glucose; monitor AST, ALT, bilirubin, blood urea nitrogen, and creatinine levels, prothrombin time, partial thromboplastin time
	<i>A. phalloides</i> , <i>A. bisporigera</i>	Day 2: rise in AST, ALT levels	
		Day 3: hepatic failure	For <i>Amanita</i> : activated charcoal
			Consider penicillin G, 300,000–1,000,000 units/kg/d
			Silymarin, 20–40 milligrams/kg/d
			Consider cimetidine, 4–10 grams/d
Consider hyperbaric oxygen therapy			
Muscarinic syndrome	<i>Inocybe</i>	SLUDGE syndrome (salivation, lacrimation, urination, defecation, GI hypermotility, and emesis)	Supportive; atropine, 0.01 milligram/kg, repeated as needed for severe secretions
Onset <30 min	<i>Clitocybe</i>		
Central nervous system excitement	<i>A. muscaria</i>	Intoxication, dizziness, ataxia, visual disturbances, seizures, tachycardia, hypertension, warm dry skin, dry mouth, mydriasis (anticholinergic effects)	Supportive; sedation with diazepam, 0.1 milligram/kg IV for children; diazepam, 2–5 milligrams IV, or phenobarbital, 30 milligrams IV for adults
	<i>A. pantherina</i>		
Onset <30 min			
Hallucinations	<i>Psilocybe</i>	Visual hallucinations, ataxia	Supportive; sedation with diazepam, 0.1 milligram/kg or 5 milligrams IV for adults, or phenobarbital, 0.5 milligram/kg or 30–60 milligrams IV for adults
Onset <30 min	<i>Gymnopilus</i>		
Disulfiram reaction	<i>Coprinus</i>	Headache, flushing, tachycardia, hyperventilation, shortness of breath, palpitations	Supportive; IV hydration
2–72 h after mushroom, and <30 min after alcohol			β-Blockers for supraventricular tachycardia
			Norepinephrine for refractory hypotension



TEŞEKKÜRLER