



**T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
ACİL SERVİSİNE BAŞVURAN MANTAR
ZEHİRLENMESİ OLGULARININ ANALİZİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
ÖZLEM AKMAN**

DÜZCE-2017



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

**DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
ACİL SERVİSİNE BAŞVURAN MANTAR
ZEHİRLENMESİ OLGULARININ ANALİZİ**

Dr. ÖZLEM AKMAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ

Yard. Doç. Dr. HARUN GÜNEŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ DANIŞMANI

DÜZCE-2017

ÖNSÖZ

Özellikle Karadeniz bölgemizde acil servislere mantar zehirlenmesi sonucu kritik bakım ihtiyacı gerektiren hastalar başvurmaktadır. Acil tıp biliminin güncel bilgileri ışığında gerekli müdahaleleri hızlı ve etkin bir biçimde uygulayan acil tıp uzmanları çokça hayat kurtarmakta ve ciddi sıkıntıların önüne geçmektedirler. Günlük acil tıp pratiğinde hekime tanı, tedavi, takip ve prognoz tahmininde yardımcı olabilmesi açısından mantar zehirlenmesi olguları analiz edilmiş olup Tıpta Uzmanlık Tezi mahiyetindeki bu çalışma ile hayat bulmuş ve büyük gayret ile uzun araştırmalar sonucu kaleme alınarak Türk tıbbının hizmetine sunulmuştur.

Bu özverili çalışmanın hayat bulmasında ve asistanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve tecrüberiyle nitelikli bir eğitim almamı sağlayarak bana emeği geçen hocalarım başta tez danışmanım Yard. Doç. Dr. Harun GÜNEŞ olmak üzere Doç. Dr. Ayhan SARITAŞ, Yard. Doç. Dr. Feruze TURAN SÖNMEZ ve Doç. Dr. Ertuğrul KAYA'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Çalışma projemize kaynak açısından destek veren Düzce Üniversitesi'ne ve ilgili birimi olan Bilimsel Araştırma Projeleri Kurulu'na ayrıca teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışmamız kapsamında hastalardan kan numunelerinin toplanması sırasında emeği geçen tüm acil servis çalışanlarına, numunelerin uygun koşullarda saklanması ve gerekli ölçümlerin yapılmasında emeği geçen laboratuvar çalışanlarına ve Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığı'na teşekkürlerimi sunuyorum.

Çalışmamızın her aşamasında yardımını esirgemeyen can dostum Uz. Dr. Selen Baştaş Şipal'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Hayatımın her aşamasında sevgi ve desteklerinden kuvvet aldığım sevgili annem Fatma AKMAN'a, babam Şenol AKMAN'a, kardeşlerim Engin AKMAN ve Yağmur Seçil AKMAN'a sonsuz teşekkürler.

TÜRKÇE ÖZET

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ ACİL SERVİSİNE BAŞVURAN MANTAR ZEHİRLENMESİ OLGULARININ ANALİZİ

Giriş ve Amaç:

Dünyada yaklaşık olarak 5000 dolayında mantar sınıflandırılmış olup, bunlardan 100 dolayında türün zehirli olduğu tespit edilmiştir. Bunlar arasında yaklaşık 10 türün ölümcül zehirlenmelere neden olduğu bilinmektedir. Zehirli mantarlar arasında en iyi bilineni Amanita phalloides türüdür. Bu mantar içinde birçok toksin tanımlanmıştır. Genel olarak bu toksinler amanitinler (amatoksinler, amanotoksinler) ve fallotoksinler olarak 2 sınıfa ayrılırlar.

Ulusal Zehir Danışma Merkezi 2008 verilerine göre gıda kaynaklı intoksikasyonlar tüm intoksikasyonların %3,3'ünü, mantar intoksikasyonları ise gıda kaynaklı intoksikasyonların %43,5'ini oluşturmaktadır. Mantar zehirlenmeleri bitkisel kaynaklı zehirlenmelerin neden olduğu ölümlerin %50'sini oluşturmaktadır.

Düzce ili bol yağış alması sebebiyle çok sayıda mantar türü yetişmekte ve acil servislere mantar yeme ile ilişkili olabilecek şikayetler nedeniyle başvurular da sıkça görülmektedir. Bu çalışmada mantar yedikten sonra rahatsızlanan ve acil servisimize başvuran 33 hastanın demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini inceleyerek elde edilen veriler ışığında günlük acil tıp pratiğinde hekime tanı, tedavi, takip ve prognoz tahmininde yardımcı olabilmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem:

Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi'ne 01.09.2015-30.06.2016 tarihleri arasında mantar yeme sonucu semptom ve bulgular gelişmesi nedeniyle başvuran 18 yaşından büyük toplam 33 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Mantar yeme öyküsü olmayan 33 olgu da kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmamız prospektif bir olgu kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Hastaların demografik özellikleri, acil servise başvuru semptomları,

mantarın acil servise başvurudan ne kadar süre önce alındığı, acil serviste takip süreci ve aldığı tedaviler değerlendirilmiştir. Hastalardan alınan venöz kan örneklerinde temel biyokimyasal değerler incelenmiştir. Ayrıca hastalardan alınan serum ve idrarda alfa amanitin düzeyi de ELİSA ile kitlerde belirtilen standart yöntem ile çalışılmıştır. Veriler kontrol grubu ile kıyaslanarak istatistiksel değerlendirmeler, Statistical Package for the Social Science (SPSS v22) programında yapılmıştır.

Bulgular:

Mantar alan hastalarda ve kontrol grubundan alınan kan ve idrar örneklerinde alfa amanitin saptanmamıştır. Erkek kadın oranı 5/6 idi. Hastaların yaşları 20 ile 80 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 50 olarak bulundu. En sık görülen semptomlar bulantı (%94) ve kusma (%85) idi. Mantar alımından sonra acil servise başvuru zamanı ortalama 11 (min:2 – max:25) saattir. Mantar zehirlenmesi sonucu başvuran bireylerin %67 (n= 22) 'sine mide lavajı yapılmıştır ve %88 (n= 29) 'ine aktif kömür tedavisi verilmiştir. Hastaların tamamına intravenöz sıvı tedavisi uygulanmıştır. Hastaların %75,8 (n= 25)'i acil servisten taburcu olurken, %24,2 (n= 8)'sinin servise yatırılması yapılmıştır.

Sonuç:

Bu çalışma, tanısı konamadığında ciddi komplikasyonlar hatta ölüme yol açabilen mantar zehirlenmeleri hakkında bilim insanlarına katkı sağlayacaktır. Acil servise bulantı ve kusma ile başvuran hastalarda, acil hekimi tarafından mantar yeme öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Batı Karadeniz Bölgesinde mantar tüketimine bağlı zehirlenmeler oldukça sık görülmektedir. Özellikle kırsal kesimde doğadan toplanan yabani mantarların tüketimine bağlı zehirlenme olgularının sıklığı nedeniyle bölge halkı eğitilmelidir. Pazarlarda kontrolsüz satılan yabani mantarlara karşı halk sağlığı birimleri koruyucu önlemler almalıdır. Mantar zehirlenmeleri konusunda sağlık çalışanlarının eğitimi hasta yönetimi konusunda faydalı olacaktır. Mantar zehirlenmesi önlenabilir bir sağlık sorunu ve ölüm nedenidir. Mantar zehirlenmesi nedeniyle sağlık kuruluşlarına başvuruların sayısını azaltarak sağlık sistemi

zerindeki yükü hafifletmek ve can kayıplarını da azaltmak için doğadan toplanan yabani mantarların yenmemesi konusunda toplum bilinçlendirilmelidir.

Anahtar kelimeler: Mantar zehirlenmesi, alfa amanitin, Amanita phalloides.



İNGİLİZCE ÖZET
ANALYSIS OF MUSHROOM POISONING CASES ADMITTED TO DUZCE
UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE EMERGENCY DEPARTMENT

Background and Objectives:

Approximately 5000 mushroom species have been defined in the world, of which about 100 have been found to be poisonous. Among these, approximately 10 species are known to cause lethal poisoning. Among the poisonous mushrooms, *Amanita phalloides* is the best known. Many toxins have been identified in this mushroom. In general, these toxins are divided into 2 classes as amanitines (amatoxins, amanotoxins) and fallotoxins.

According to the National Poison Information Center 2008 data, food-borne intoxications account for 3.3% of all intoxications and fungal intoxications account for 43.5% of food-borne intoxications. Mushroom poisonings constitute 50% of the deaths caused by plant-based poisonings.

Because of the abundant rainfall, lots of mushroom species grow in Düzce province, and it is commonly seen that people admit to emergency departments with complaints which may be related to mushroom intake. In this study, it is aimed to be able to help the emergency physician in the process of diagnosis, treatment, follow-up and prediction of prognosis in daily emergency medicine practice in the light of the data obtained by examining the demographic, clinical and laboratory characteristics of 33 patients who became ill and applied to our emergency department after eating mushrooms.

Materials and Methods:

In this study, a total number of 33 patients who are over 18 and applied to Düzce University Hospital Emergency Department due to the development of signs and symptoms after mushroom intake between the dates 01.09.2015 and 06.06.2016

were included. 33 cases without any history of recent mushroom intake were included as the control group. Our study was designed as a prospective case control study. The demographic characteristics of the patients, presenting symptoms, how long ago they consumed mushrooms, the emergency follow-up process and the treatments given were evaluated. Baseline biochemical parameters were examined in venous blood samples taken from patients. In addition, the level of alpha amanitin in serum and urine taken from the patients was also studied with ELISA using the standard method specified by the producer of the kit. Statistical evaluations were performed in the Statistical Package for the Social Science (SPSS v22) program.

Results:

Alpha amanitin was not detected in blood and urine samples taken from neither the study nor the control group. The male to female ratio was 5/6. The median age of the patients was 50 years (range 20 to 80). The most common symptoms were nausea (94%) and vomiting (85%). Mean of the time period between mushroom intake and emergency department application was 11 (min: 2 - max: 25) hours. Sixty seven percent (n= 22) of the patients in the study group had gastric lavage and 88% (n= 29) of them were given active charcoal. All of the patients were given intravenous fluid therapy. Seventy five point eight percent (n= 25) of the patients were discharged from the emergency department and 24.2% (n= 8) were hospitalized.

Conclusion:

This study will provide scientists with some useful information about mushroom poisonings that can lead to serious complications or even death when they can not be diagnosed promptly. When a patient presented to the emergency department because of nausea and vomiting, any history of recent mushroom intake must be questioned by the emergency physician. Poisoning due to consumption of mushrooms is very common in Western Black Sea Region. Particularly in rural areas, the population of the region should be trained because of the frequency of poisoning incidents due to the consumption of wild mushrooms collected from nature. Public health units should take protective measures against wild mushrooms which are sold at markets without any control. Training of health professionals on mushroom poisoning will be

useful in patient management. Mushroom poisoning is a preventable health problem and a cause of death. Community awareness on avoiding consumption of the mushrooms collected from nature should be raised in order to reduce the number of applications to health facilities due to mushroom poisoning and to alleviate the burden on the health system and to reduce mortality.

Keywords: Mushroom poisoning, alpha amanitin, *Amanita phalloides*.



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
TÜRKÇE ÖZET	ii
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Tarihçe	3
2.2. Mantarlar Hakkında Genel Bilgiler	5
2.3. Mantar Toksinleri	6
2.4.Klinik, Tanı ve Tedavi	14
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Araştırmanın Tipi ve Amacı	38
3.2. Varsayımlar	38
3.3. Evren ve Örneklem	38
3.4. Araştırmanın Zamanlaması	39
3.5. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	39
3.6. Dışlama Kriterleri.....	39
3.7. Araştırma Soruları	39
3.8. Sınırlılıklar	40
3.9. Veri Toplama Aracı.....	40
3.10. İstatistiksel Analiz	41
3.11. Araştırmanın Etik Yönü	41

4. BULGULAR.....	42
4.1. Hasta Grubunun Genel Özellikleri.....	42
4.2. Mantar Alan Hastaların Başvuru Semptomları	43
4.3. Mantar Alım Zamanı ile Semptomlar Arasındaki İlişki	44
Mantarın ne kadar süre önce alındığı ile semptomlar arasındaki ilişkiye ait veriler Tablo 6’da sunulmuştur.....	44
4.4. Serum ve idrarda alfa amanitin düzeyleri arasında hasta ve kontrol grubu arasında fark var mıdır ve varsa ne gibi farklılıklar bulunmaktadır	45
Çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubundan alınan serum ve idrar örneklerinde alfa amanitin saptanmamıştır.	45
4.5. Serum ve idrarda alfa amanitin düzeyleyi ile olgularda ortaya çıkan semptomlar ve semptomların başlangıç süreleri arasındaki ilişki.....	45
Çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubundan alınan serum ve idrar örneklerinde alfa amanitin saptanmadığından olgularda ortaya çıkan semptomlar ve semptomların başlangıç süreleri ile alfa amanitin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.	45
4.7. Mantar zehirlenmesi sonucu başvuran hastalara acil serviste ne tür tedaviler uygulanmıştır?.....	47
4.8.Mantar zehirlenmesi sonucu acil servise başvuran hastaların acil servisten taburculuk-servise yatış durumu	47
Tablo 8.Hastaların taburculuk-servise yatış durumu	48
5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇLAR	56
7. KAYNAKLAR	57
Ek 1. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu	62
Ek 2. Hasta takip formu	64

SİMGELER VE KISALTMALAR

LSD	Liserjik asit dietilamid
ALT	Alanin Aminotransferaz
AST	Aspartat Aminotransferaz
D.BİL	Direkt Bilirubin
İND.BİL	İndirekt Bilirubin
T.BİL	Total Bilirubin
BUN	Blood Ure Nitrojen
INR	International Normalized Ratio
KCFT	Karaciğer Fonksiyon Testleri
mEq/L	Miliekivalan / litre
mg/dl	miligram / desilitre
IV	Intravenöz
MMH	Mono Metil Hidrazinler
GI	Gastrointestinal
GABA	Gama Aminobutirik Asit
mg/kg	Miligram/kilogram
SPSS	Statistical Package For The Social Science
NAC	N Asetil Sistein
KcT	Karaciğer Transplantasyonu
KCK	King's College Kriterleri

1. GİRİŞ VE AMAÇ

1.1.Giriş

Dünyada yaklaşık olarak 5000 dolayında mantar sınıflandırılmış olup, bunlardan 100 dolayında türün zehirli olduğu tespit edilmiştir. Bunlar arasında yaklaşık 10 türün ölümcül zehirlenmelere neden olduğu bilinmektedir (1). Zehirli mantarlar farklı bazı tanımlanmış toksinleri içerirler ve bu toksinlere göre klinik tablo değişiklik gösterir. Dünyada tüm zehirlenme vakalarının yaklaşık %2,5-7'sinin, ülkemizde ise %0,5-3'ünün mantar zehirlenmesi vakası olduğu bildirilmiştir. Son yıllarda kültür mantarı üretiminin artması, çeşitli türlerin kültür ortamında üretilmesi, zehirlenmelerin halk arasında duyulması gibi nedenlerle mantar zehirlenmesi vakalarının azaldığı görülmektedir (2). Zehirli mantarların bol yetiştiği bazı yıllarda zehirlenme vakalarında artış olduğu bilinmektedir (3).

Zehirli mantarların en önemlilerinden birisi Amanita phalloides türüdür. Bu mantarın içerdiği birçok toksin tanımlanmıştır. Tüm ölümcül mantar zehirlenmesi vakalarının %90'dan fazlasından sorumlu tutulmaktadır. Dünya'nın birçok bölgesinde ve bol miktarda yetişir. Bu mantar içinde birçok toksin tanımlanmıştır. Genel olarak bu toksinler amanitinler (amatoksinler, amanotoksinler) ve fallotoksinler olarak 2 sınıfa ayrılırlar (4).

Fallotoksinlerin gastrointestinal yoldan emilip emilmediği konusunda yeterli bilgi mevcut değildir ve toksisiteye katkısı olmadığı düşünülmektedir. Amanitinler 8 aminoasidin dairesel olarak birleşmesi sonucu oluştuğundan siklopeptidler olarak da bilinirler. Yapı içindeki sisteinde bulunan sülfür atomu diğer aminoasitlerden triptofanın indolamin grubu ile bağ yaparak yapıyı bisiklik hale getirir. Ana yapının alt gruplarındaki değişiklikler sonucu farklı toksinlerin de mantar içinde bulunduğu tespit edilmiştir (5).

Mantar içinde en fazla oranda bulunan amanitin grubu toksin alfa amanitindir. Zehirlenmeden sorumlu olan toksin olarak da bu tanımlanmış, diğerleri etraflıca araştırılmamıştır. Alfa amanitin oldukça detaylı şekilde araştırılmıştır. Alfa amanitin hücrelerde protein sentezinin ilk basamağı olan transkripsiyonu gerçekleştiren RNA

polimeraz II enzimine bağlanarak inhibe eder. Protein sentezini gerçekleştiremeyen hücre, mevcut proteinler bitene kadar birkaç gün daha yaşar ve sonra ölür (6). Bu etki çekirdek içeren tüm hücrelerde oluşmasına rağmen, alfa amanitin emilim sonrası hemen karaciğer tarafından alınmakta olduğundan asıl toksik etki karaciğer hücrelerinde görülmektedir. Ayrıca toksin böbreklerden atıldığından, karaciğer kadar olmasa da böbrek toksisitesi de görülmektedir (7).

1.2.Amaç

Ulusal Zehir Danışma Merkezi 2008 verilerine göre gıda kaynaklı intoksikasyonlar tüm intoksikasyonların %3,3'ünü, mantar intoksikasyonları ise gıda kaynaklı intoksikasyonların %43,5'ini oluşturmaktadır (8). Mantar zehirlenmeleri bitkisel kaynaklı zehirlenmelerin neden olduğu ölümlerin %50'sinden sorumludur (9).

Ülkemizde sağlık alanında uzun geçmişi kapsayan doğru veriler ve kayıtlar olmadığı için epidemiyolojik araştırmalarda kayıtları güvenilir kabul edilen ve bu konularda ayrıntılı saha ve klinik araştırmaları yapmış olan gelişmiş ülkelerin verileri kullanılmaktadır (10). Bu nedenle bölgemizde mantar yedikten sonra rahatsızlanan ve acil servisimize başvuran hastalar değerlendirilmiştir.

Bu çalışmayı yapmamızdaki amaç Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine 01.09.2015-30.06.2016 tarihleri arasında mantar zehirlenmesi nedeniyle başvuran hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özelliklerini tespit ederek günlük acil tıp pratiğinde hekime tanı, tedavi, takip ve prognoz tahmininde yardımcı olmak, hastanemizde sunulan hizmetin daha üst seviyelere çıkartılmasını sağlamak ve bu alanda yapılan epidemiyolojik araştırmalara ve literatüre katkı sağlamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.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 (11).

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 (12). *Panaeolus* ve *Psilocybe* türlerinin içerdiği *psilosibin* ve *psilosin* maddeleri LSD'ye benzer bir etki göstermektedir. 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 (13,14).

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 Sibiryaya yerlilerinden öğrenmişlerdir. Sibiryalılar, Ruslar tarafından alkolle tanıştırılmadan 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 (14).

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 (14).

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 (14).

Tarihsel kayıtlar şapkalı 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 (11). Yine bazı mantarlar Kuzey Amerika yerlileri ve Çinliler tarafından tıbbi amaçla kullanılmışlardır (14,15) .

2.2.Mantarlar Hakkında Genel Bilgiler

Mantarlar klorofil taşımayan, parazit veya saprofit olarak yaşayan ve sporla üreyen canlı mikroorganizmalardır. Sporlar rüzgar ile çevreye dağılırlar ve toprakta yıllarca yaşayabilirler. İklim şartları, yani toprağın ve havanın ısı ve nemi uygun olduğunda bu sporlar çimlenerek bir fruktifikasyon (filiz) verirler. Bu nedenle zehirli ve zehirsiz mantarlar yan yana yetişirler.

Kolayca görülebilen büyüklükte gösterişli fruktifikasyonlar meydana getiren yüksek mantarlar arasında gıda olarak kullanılanlar vardır. Genellikle şapkalı mantar olarak isimlendirilen bu mantarlar orman altlarında veya çayırda yetişirler. Bazılarının taşıdığı zehirli bileşikler bir takım hastalık belirtilerine neden olurlar ve bu belirtiler mantar zehirlenmesi olarak tanımlanır. Yeryüzünde bulunan bir kaç bin mantar türü içinde zehirli olanların sayısı 100 civarındadır. Öldürücü zehirlenmelere yol açanların sayısı 10'u geçmez (16).

Türkiye'de mantar zehirlenmelerinin başlıca nedeni halk arasında, özellikle kırsal kesimde, ormanlardan veya çayırda mantar toplayıp yeme alışkanlığının oldukça yaygın olmasıdır. Bazı yörelerde toplanan yabani mantarlar pazarlarda satılmaktadır. Yenen mantarlar ve zehirli mantarlar yanyana yetişirler ve bazıları birbirine çok benzer. Bunlar ancak bir mikolog tarafından incelenerek ayırtedilebilir. Bu nedenle, mantarları iyi tanımayan toplayıcılar tarafından kolaylıkla karıştırılabilirler (2).

Mantarın besin değeri hakkındaki yanlış bilgiler ve halk arasında yenen ve zehirli mantarları birbirinden ayırtetmeye yaradığı iddia edilen bazı yanlış inanışlar da zehirlenmelerde rol oynamaktadır.

Halk arasında zehirli ve yenen mantarların birbirinden ayrılmasını sağladığı ileri sürülen aşağıdaki inanışların hiçbir bilimsel değeri yoktur (17).

- ☐ Mantar gümüş bir kaşık veya para ile kaynatıldığında, mantar zehirli ise gümüş kararır.
- ☐ Mantarı yoğurt ile birlikte yemek zehirlenmeyi önler.
- ☐ Mantar koparılınca zehirli ise iç kısmının rengi hemen mavileşir.
- ☐ Kurutulmuş mantar zehirli değildir.
- ☐ Çayırda yetişen mantar türleri zehirsizdir.
- ☐ Ağaçlar üzerinde yetişen mantarlar zehirsizdir.
- ☐ Tuzlu veya sirkeli suda kaynatmak mantarın zehirliliğini ortadan kaldırır.
- ☐ Zehirli mantarları salyangozlar yemezler.
- ☐ Hoş kokulu ve lezzetli olan ve şapkasından bir parça koparıldığında iç kısmının rengi değişmeyen mantarlar tehlikesizdir.
- ☐ Pişirmek mantarın zehirliliğini ortadan kaldırır.
- ☐ Zehirli veya yenen mantarlar ayrı topraklarda yetişir.

Bu iddialar doğru değildir ve bunlara güvenerek mantar yemek acı sonuçlara yol açabilir. Zehirli mantarların hiçbirinin şapkasından bir parça koparıldığında rengi değişmez. Mantar gümüş ile kaynatıldığında gümüşü karartan kükürttür ve çok az zehirli mantarda kükürt bulunur. Zehirli ve yenen mantarlar yan yana yetişebilir. Zehirli bileşiklerin çoğu ısıya dayanıklıdır ve pişirmekle, kaynatmakla veya kurutmakla mantarın zehirliliği ortadan kalkmaz (17).

2.3.Mantar Toksinleri

Mantar intoksikasyonları, yenilen türde bulunan ana toksine göre çeşitli toksidromlara yol açar. Ana toksin grupları; siklopeptidler, orelaninler, mono metil hidrazinler (MMH), disülfiram benzerleri, halüsinojen etkili indoller, muskarinler, izoksazoller, gastrointestinal (Gİ) spesifik iritanlar'dır (Tablo 1) (18). Ek olarak, klinik özellikleri ile dokuzuncu bir kategoriyi oluşturmayı gerektiren yeni tanımlanmış mantar içerikleri, bunları tanımlayacak daha iyi bir terim olmaması nedeni ile basitçe *micellaneous* (diğer) olarak adlandırılmıştır (18).

Tablo 1. Mantar Toksinlerinin Sınıflandırılması

Toksin Grupları	Toksin	Mantar Türleri
Siklopeptidler	Amatoksinler Fallotoksinler Virotoksinler	<i>Amanita bisporigera</i> , <i>A. Phalloides</i> , <i>Galerina autumnalis</i> , <i>G. Marginata</i> , <i>Lepiota helveola</i> ,
Orellanin	Orelanin	<i>Amanita smithiana</i> , <i>Cortinarius Splendens</i> , <i>Cortinarius Speciosissimus</i> ,
Mono Metil Hidrazinler (MMH)	Giromitrin	<i>Gyromitra brunnea</i> , <i>Gyromitra esculenta</i> , <i>Helvella lacunose</i> , <i>Paxina species</i> ,
Disülfiram Benzeri Reaksiyon	Koprin	<i>Clitocybe claviceps</i> , <i>Coprinus atramentarius</i> ,
Muskarin		<i>Boletus spp</i> , <i>Clitocybe Dealbata</i> , <i>Inocybe fastigiata</i> ,
Halisünojen Etkili İndoller	Psilosin Psilosibin	<i>Conocybe cyanopus</i> , <i>Gymnopilus Validipes</i> , <i>Psilocyben cubensis</i> ,
Izoksazoller	İbotenik asit Musimol	<i>Amanita muscaria</i> , <i>A. Pantherina</i> , <i>Panaeolus campanulatus</i> ,
Gİ iritanlar		<i>Boletus satanas</i> , <i>Lactarius torminosus</i> , <i>Russula emetica</i> ,

2.3.1 Siklopeptidler (Amatoksinler, Fallotoksinler, Virotoksinler)

Kimyasal yapı

Mantarlarda bulunan siklopeptitler aminoasitlerden meydana gelmiş siklik yapıda bileşiklerdir. Amanita türlerinden 3 grup siklopeptit elde edilmiştir:

| Amatoksinler

| Fallotoksinler

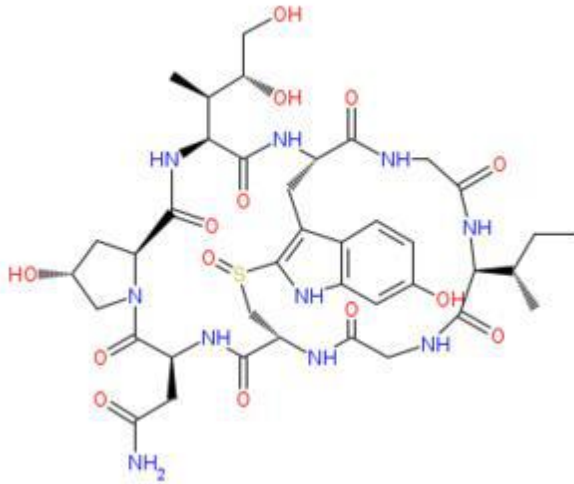
| Virotoksinler

Bu gruplar içinde sadece amatoksinler insanlardaki zehirlenmeden sorumludur. Fallotoksinler ve Virotoksinler gastrointestinal sistemden emilmezler.

A - Amatoksinler

Kimyasal yapısı

Bugüne kadar yapısı aydınlatılmış olan 9 Amatoksin vardır ve zehirlenmeden sorumlu başlıca toksin olan α -Amanitin'in açık formülü ise Şekil 1'de verilmiştir. Mantarlardaki amatoksin miktarının havanın ısısı ve nem oranı ile orantılı olduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. *A.phalloides* mantarında son yıllarda yapılan bir çalışmada 1 g kuru mantarın 4,806 mg. α -Amanitin içerdiği saptanmıştır (19).



Şekil 1: α -Amanitin

Amatoksin içeren türler: *Amanita phalloides*, *A.verna*, *A.virosa*, *Galerina unicolor*, *Lepiota helveola*, *L.brunneoincarnata*.

Toksitesisi:

Sitotoksik etkilidir. Karaciğer ve böbreklerde nekroza yol açar, Phalloides sendromuna neden olur. α -Amanitin'in letal dozu 0,1 mg/kg vücut ağırlığıdır (20).

B - Fallotoksinler

Kimyasal yapısı

Bisiklik heptapeptitlerdir. Su ve metanolde çözünen, renksiz, kristalize ve termostabil bileşiklerdir.

Fallotoksin içeren türler: *Amanita phalloides*, *A. verna*, *A. virosa*.

Toksisitesi

Sitotoksik etkilidir. Parenteral yolla verildiğinde karaciğerde nekroz yapar fakat oral yolla etki etmezler. Yapılan hayvan deneylerinde mideden emilmediklerinin gösterilmesiyle, zehirlenmede rolü olmadığı anlaşılmıştır (1).

C - Virotoksinler

Kimyasal yapısı

Monosiklik heptapeptitlerdir.

Virotoksin içeren türler: *Amanita virosa*

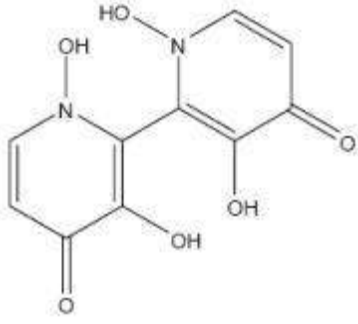
Toksisitesi

Sitotoksik etkilidir. Fallotoksinler gibi etki gösterirler. Parenteral yolla verildiğinde karaciğerde nekroza neden olur. Beyaz fareye parenteral yolla 2-3 mg/kg verildiğinde 2-5 saat içinde ölüme neden olur (19).

2.3.2 Orellanin

Kimyasal yapı

3,3',4,4'-tetrahidroksi-2,2'-bipiridil yapısındadır. Renksiz, polar ve mavi floresans gösteren bir bileşiktir (Şekil 2).



Şekil 2. Orellanin

Orellanin içeren türler: *Cortinarius orellanus*, *C.orellanoides*

Toksisitesi

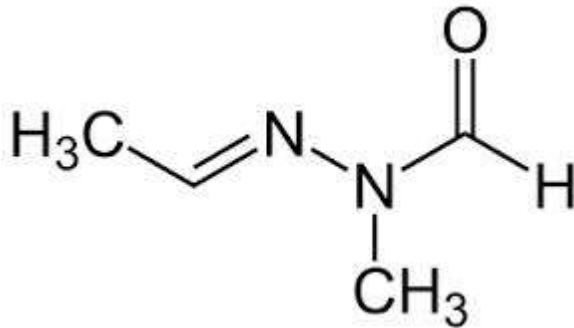
Böbrekler üzerine etki ederek glomerüler filtrasyonu azaltır. Orellanus Sendromuna neden olur. Taze mantarın insandaki letal dozunun 100-200 gr olduğu tahmin edilmektedir (21).

(21).

2.3.3 Mono Metil Hidrazinler (Giromitrin)

Kimyasal yapı

Bir metilhidrazin türevidir. Asetaldehitin N-metil N-formilhidrazonudur (Şekil 3). Oda ısısında uçucu, renksiz yağlı bir sıvıdır .



Şekil 3. Giromitrin

Giromitrin içeren türler: *Gyromitra esculenta*, *G.gigas*, *G.ambigua*, *Helvella crispa*, *H.lacunosa*, *Paxina leucomelas*, *Sarcosphaera crassa*.

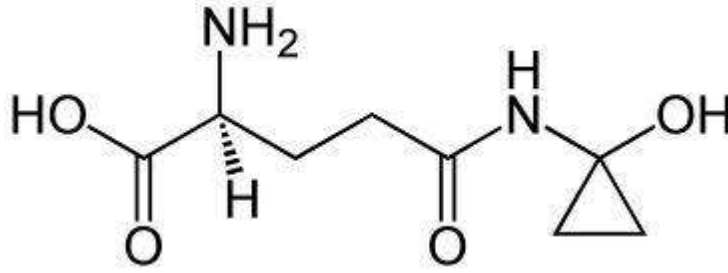
Toksisitesi

Giromitrin ve homologlarının mide asidinde parçalanmasıyla açığa çıkan hidrazinler karaciğerde nekroza yol açar. Gyromitra sendromuna neden olur. Giromitrinin letal dozu çocuklarda 10-30 mg/kg, yetişkinlerde 20-50 mg/kg'dır (22).

2.3.4 Disülfiram Benzeri Reaksiyon (Koprin)

Kimyasal yapısı

Koprin, glutamin ve siklopropanonun kondensasyonu ile meydana gelen 5-N-(1-hidroksisiklopropil)-L-glutamin yapısında renksiz, kristalize bir bileşiktir (Şekil 4).



Şekil 4. Koprin

Koprin içeren türler: *Coprinus atramentarius*.

Toksisitesi

Coprinus sendromuna sebep olur. Vücutta alkolün yıkımını inhibe ederek asetaldehit safhasında durdurur.

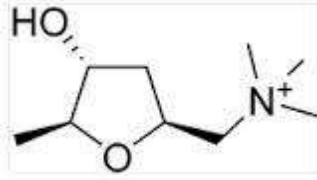
Tanınması

Rutin çalışmalarda koprin varlığını saptayacak bir analiz metodu henüz bulunamamıştır.

2.3.5 Muskarin

Kimyasal yapısı

Bir kuarterner amonyum bileşigidir (Şekil 5).



Şekil 5. Muskarin

Muskarin içeren türler: *Inocybe*, *Clitocybe* ve *Mycena* türleri

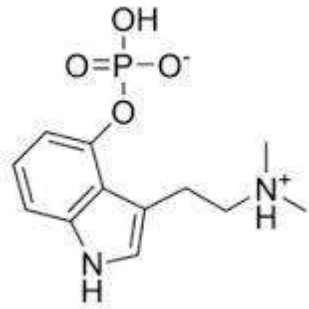
Toksisitesi

Muskarin sendromuna yol açar. Santral sinir sistemi üzerinde etkilidir. Muskarinin letal dozu 180-300 mg civarındadır (1,23).

2.3.6 Hasilünasyon Etkili İndoller (Psilosibin, Psilosin)

Kimyasal yapısı

4-süstitüe indol türevi bileşiklerdir (Şekil 6).



Şekil 6. Psilosibin

Psilosibin ve psilosin içeren türler: *Psilocybe*, *Panaeolus*, *Stropharia*, *Conocybe* türleri

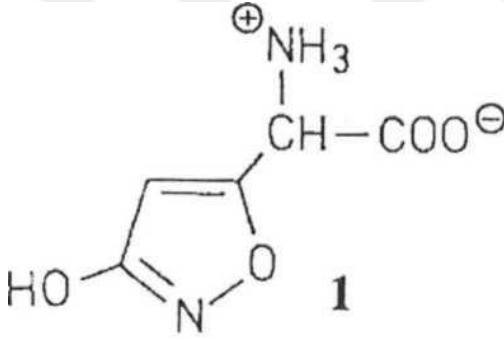
Toksisitesi

Psilosibin sendromuna sebep olur. Santral sinir sistemi üzerinde etkilidir ve halusinasyonlara yol açar. Ağız yoluyla alınan psilosibin vücutta alkalen fosfataz etkisiyle psilosine hidrolize olur. Psilosibin çok düşük dozlarda etkilidir. 4 mg hafif bir zehirlenmeye, 6-20 mg ise önemli psikotrop değişikliklere yol açar (1,24).

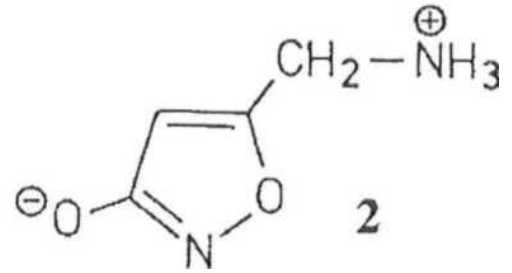
2.3.7 İzoksazoller (İbotenik Asit ve Müsimol)

Kimyasal yapısı

İbotenik asit izoksazol türevidir. 145° C'de eriyen bu bileşik renksiz ve kristalizedir. Mantarda sadece ibotenik asit bulunur, kurutma sırasında bu bileşiğin dekarboksilasyonu veya fotokimyasal reaksiyon ile musimol ve muskazon meydana gelir. (Şekil 7,8).



Şekil 7. 1) İbotenik asit



Şekil 8. 2) Musimol

İbotenik asit ve Müsimol içeren türler: *Amanita muscaria*, *A.pantherina*.

Toksisitesi

Pantherina sendromuna sebep olur. Her iki bileşik de santral sinir sistemine etkilidir. musimol ibotenik asitten 5 kez daha aktiftir. Kimyasal yapısı gama-aminobutirik asite (GABA) benzediğinden santral sinir sistemi hücrelerinde GABA reseptörlerini stimüle edebilir ve bu nedenle GABA benzeri etki gösterir(1). Musimolün toksik dozu 109 µg/kg'dır (1,25).

2.3.8 Diğer Bileşikler (Gastrointestinal İrritanlar)

Gastrointestinal sistemde irritasyona neden olan mantar türleri farklı yapıda bileşikler içerirler. Bu bileşiklerin farmakolojisi hakkında henüz yeterli bilgi yoktur. Bu bölümde gastrointestinal sendroma ya da istenmeyen etkilere yol açan veya zehirliliği şüpheli olan mantar türleri ve bunlardan izole edilen bileşiklerin adları verilmiştir (1,26).

- *Amanita citrina*: Bufotenin
- *Armillaria mellea*: Melleolid
- *Boletus satanas*: Kserokomik asit, Variegatik asit
- *Dermocybe sanguinea*: Dermosibin, Dermorubin
- *Hebeloma crustuliniforme*: Krustilinol
- *Hygrocybe türleri*: Higo-aurinler
- *Hypholoma fasciculare*: Fasikulol E, Nematolin
- *Lactarius helvus*: Stearilvelutinal, Nekatoron
- *Lyophyllum connatum*: Konnatın, Liofillin
- *Omphalatus olearinus*: Illudin S

2.4.Klinik, Tanı ve Tedavi

Bazı şapkalı mantarların içerdiği zehirli bileşiklerin neden olduğu hastalık belirtileri "mantar zehirlenmesi" ya da "misetismus" olarak tanımlanır. Mantar zehirlenmeleri toksik tablonun gelişme süresine göre iki gruba ayrılır: erken toksisite ve geçikmiş toksisite.

Erken toksisite mantar alındıktan sonraki ilk 2 saat içerisinde görülür. Daha iyi seyirli ve kendini sınırlayan tiptedir. Aşağıdaki zehirlenme tipleri bu grupta incelenir:

- Coprinus sendromu

- Gastrointestinal sendrom
- Muskarinik sendrom
- Pantherina sendromu
- Psilosibin sendromu

Geçikmiş toksisite, mantar alımından sonraki 6 saat-20 gün içinde görülür. Klinik seyir daha ciddidir ve ölümlle sonuçlanabilen vakalar görülür. Amanita türlerinin (A.Phalloides, A.Virosa, A.Verna) neden olduğu zehirlenmeler bu ölümcül vakaların çoğundan sorumludur (27,28). Aşağıdaki zehirlenme tipleri bu grupta incelenir:

- Gyromitra sendromu
- Orellanus sendromu
- Phalloides sendromu

Coprinus Sendromu

Mantar türleri: *Coprinus atramentarius* (Resim1)

Zehirli bileşikler: Koprin

Latent donem: 30 dakika



Resim 1 : *Coprinus atramentarius*

Belirtiler: Sıcaklık hissi, yüzde, boyunda, ensede ve göğüste eritem ile başlar. Ağızda metalik tat karakteristik belirtisidir. Bunu takiben kollarda ve bacaklarda karıncalanma, palpasyon ve taşikardi ortaya çıkar. Sıkıntı hissi, baş ağrısı, nefes darlığı, anksiyete, baş dönmesi, terleme, kardiyak ritm bozuklukları, tansiyon düşüklüğü ve kollaps görülen diğer belirtilerdir. Bulantı ve kusma nadirdir. Hasta genellikle 2-4 saat içinde kendine gelir. Mantarın alkol ile birlikte alındığında ölüme neden olduğu görülmemiştir. Koprinin letal dozu ve tolerans limiti hakkında herhangi bir bilgi yoktur (16,29).

Tedavi: Hiçbir tedavi uygulanmadan 2-4 saat içinde hasta sağlığına kavuşur. Gerekirse destek tedavisi yapılır. Kusturmak için ipeka şurubu verilmez, çünkü içinde alkol vardır. Sedatif verilmesi yararlı olur. Düşük dozda propranolol kardiyak aritmiyi düzeltir. Vazopressor vermek gerekirse norepinefrin tercih edilmelidir. 5 gün süre ile bira dahil hiçbir alkollü içecek içilmemelidir ve içinde alkol olan ilaç kullanılmamalıdır (16, 29).

Etki mekanizması: Koprin, Antabus gibi etki ederek, karaciğerde asetaldehiddehidrojenazı inhibe eder, bu da alkolün metabolizması sırasında açığa çıkan asetaldehidin oksidasyonunu engeller. Böylece kanda asetaldehid birikmesi yukarıdaki belirtilere yol açar (16, 30).

Not: Genç mantarlar, yanında alkol almadan yenirse zehirli değildir. Ancak mantarı yedikten sonra 5 gün içinde alkol almamak gerekir.

Gastrointestinal Sendrom

Mantar türleri: Çok çeşitlidir: *Agaricus xanthodermus*, *Boletus satanas*, *Entoloma lividum*, *Hebeloma crustuliniforme*, *Hypholoma fasciculare*, *Lactarius helvus*, *Omphalotus olearius*, *Ramaria formosa*, *Russula emetica*.

Latent dönem: 15 dakika - 2 saat.

Zehirli bileşikler: Değişik yapıda bileşikler.

Belirtiler: Bulantı, kusma, diare, karın ağrısı, ağır vakalarda kramplar ve dolaşım bozuklukları görülür. Bazen anksiyete, terleme, salivasyon, üşüme hissi ve şok oluşabilir (1,16,26,30).

Tedavi: Semptomatik tedavi uygulanır. Normalde 1-2 gün içinde belirtiler kendiliğinden ortadan kalkar. Küçük çocuklarda, yaşlılarda ve hastalarda zehirlenme ağır seyredebilir. Su ve elektrolit dengesini korumaya dikkat etmelidir (1,16,26,30). Anti emetikler, anti spazmodikler ve antidiyareikler verilmez; çünkü toksinin gastrointestinal atılımını yavaşlatır (31).

Etki mekanizması: Bu tip zehirlenmeye neden olan değişik yapıdaki bileşiklerin hepsi mide ve barsak mukozasında irritasyona neden olur. Farmakolojileri hakkında hiç bir bilgi yoktur (30).

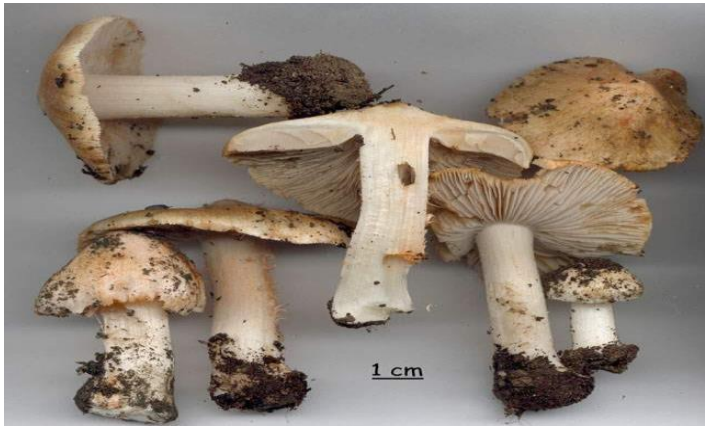
Muskarinik Sendrom

Mantar türleri: *Inocybe türleri* (*I.patouillardii* (Resim2), *I.fastigiata*, *I.geophylla*), *Clitocybe türleri* (*C.dealbata*, *C.rividoso*, *C.candicans*, *C.clavipes* (Resim3), *Mycena puta*.

Zehirli bileşikler: Muskarin

Latent faz: Bir kaç dakika - 2 saat, çoğunlukla 15-30 dakika.

Belirtiler: Aşırı terleme, salivasyon, göz yaşarması, muskarin zehirlenmesinin tipik belirtileridir. Bunlara ilaveten kusma, diare, kolik, görme bozukluğu, burun akıntısı, kan basıncında düşme, nabız yavaşlaması, bronkospazm ve bronş sekresyon artışı görülebilir (1,16, 24,30).



Resim 2 : *Inocybe patouillardii*

Tedavi: Hafif zehirlenmelerde, hiç bir tedavi uygulanmasa da, belirtiler ortaya çıktıktan 2 saat sonra hafiflemeye başlar. Muskarinin antidotu atropindir.

Zehirlenmenin ciddiyetine göre 1-2 mg atropin i.v. veya i.m. olarak yarım saat veya 1 saat arayla sekresyonlar kuruyana kadar verilmelidir. Çocuklar için doz yaşa göre 0.2-0.4 mg arasında değişir (0-2 yaş: 0.2 mg; 3-4 yaş: 0.3 mg; 5-10 yaş: 0.4 mg). Hasta kusmaya başlamamışsa mide yıkanması tavsiye edilir (1, 16, 24, 30). Bu zehirlenmede mortalite % 5'tir. Ölüm ilk 8-9 saatte görülür (16).



Resim 3 : *Clitocybe clavipes*

Etki mekanizması: Muskarinin aktivitesi kimyasal yapısının asetilkoline benzemesinden kaynaklanmaktadır. Muskarin kan-beyin bariyerini geçemez. Bu nedenle, toksik belirtiler sadece periferiktir (31). Sinir hücrelerinin sinapslarından çıkan uyarıların diğer sinir hücrelerine, kas hücresine ve salgı bezlerine iletimini asetilkolin sağlar. Diğer reseptörler nöradrenalin ve serotonine duyarlıdır. Asetilkolin, kolinin asetik asit ile yaptığı esterdir ve asetilkolinesteraz enzimi ile hidrolize uğrar. Bu da reseptörlerin aktivasyonunu süratle ortadan kaldırır. Muskarinin stereokimyasal konfigürasyonu asetilkoline çok benzediğinden onun yerine reseptöre bağlanır. Fakat ester yapısında olmadığından asetilkolinesteraz ile hidrolize olmaz, dolayısıyla sinir uçlarındaki uyarının uzamasına yol açar. Asetilkolin ve muskarin kimyasal yapı olarak atropin katyonuna benzer, bu nedenle atropin muskarini uzaklaştırarak reseptöre bağlanır. Atropin asetilkolin ve

muskarinin aksine hiç bir stimulasyona neden olmaz ve bu yüzden muskarinin toksik etkisini kısa sürede ortadan kaldırır (1,16,24,30).

Pantherina Sendromu

Mantar turleri: *Amanita muscaria* (Resim 4) , *Amanita pantherina* (Resim 5)

Zehirli bileşikler: İbotenik asit, musimol.

Latent faz: 30 dakika - 3 saat.

Belirtiler: Alkol intoksikasyonuna benzer belirtiler görülür: konfüzyon, konuşma güçlüğü, ataksi, kas spazmları, kuvvetli motor eksitasyonu, görme ve işitme bozukluğu, yorgunluk, renkli halusinasyonlar, bazen hafif de olsa karın ağrısı, kusma ve diare. Bu belirtiler 10-15 saat sonra derin bir uyku ile son bulur. Uyandığında hasta genellikle zehirlendiğini hatırlamaz. Genellikle 6-24 saatte tam iyileşme görülür (1,16, 25,30). *Amanita muscaria* Sibiry'a'da ilkel kabileler tarafından halusinojen etkisinden ötürü kullanılmıştır (32).

Tedavi: Yapılacak ilk tedavi gastrointestinal sistemden zehirli bileşiklerin uzaklaştırılması amacıyla mide lavajı yapılmasıdır. Aktif kömür veya katartik verilebilir. Daha sonra destek tedavisi ve semptomatik tedavi uygulanır. Kesinlikle atropin verilmez, çünkü ibotenik asit ve musimol ile sinerjik etki gösterir. Anksiyete, histeri, halusinasyonlar veya konvülsiyonlar için diazepam gibi bir sedatif verilebilir. Ancak diazepam da musimol ile etkileştiğinden çok dikkatli kullanılmalıdır. Pantherina sendromunda ölüm nadirdir, küçük çocuklarda tehlikeli olabilir (1,16,25,30).



Resim 4 : *Amanita muscaria*

Etki mekanizması

İbotenik asit ve musimol santral sinir sistemine etki ederler. İbotenik asit vücutta dekarboksilasyona uğrayarak musimole dönüşür. Musimol ibotenik asitten 5-10 kez daha aktiftir. Musimolün stereokimyasal yapısı gamaaminobutirik asit (GABA)'e çok benzer, bu nedenle santral sinir sistemi hücrelerinde GABA reseptörlerini uyarabilir. (1,16, 25,33).



Resim 5. Amanita pantherina

Psilosibin Sendromu

Mantar türleri: *Psilocybe* (Resim 6), *Stropharia*, *Conocybe* türleri.

Zehirli bileşikler: *Psilosibin*, *Psilosin*.

Latent faz: 15 dakika - 2 saat.

Belirtiler

Baş ağrısı, konfüzyon, baş dönmesi, denge bozukluğu, kaslarda güçsüzlük, nabızda yavaşlama, kan basıncında düşme, karıncalanma ve uyuşukluk gibi belirtilerin yanı sıra daha baskın olarak LSD (Lizerjik Asit Dietilamid) benzeri psikotropik etkiler görülür. Bu etkiler şahsın ruhsal durumuna göre değişik şekillerde ortaya çıkar. Mutluluk veya anksiyete ve depresyon, gülme, öfke krizleri, erotik duygular, halüsinasyonlar, zaman ve yer kavramının kaybolması, kişilik bozukluğu ve delirium tam bir bilinçsizlikle sonlanır. 6-10 saat sonra etkisi tamamıyla geçer (1,16,24, 30).

Günümüzde gençler arasında keyif verici olarak ilgi görmektedir. Psilosibin içeren mantarlar ile yanlışlıkla yeme sonucu bir zehirlenme görülmez. Buna karşılık, keyif verici olarak kullanmak amacıyla Psilocybe toplarken yanlışlıkla bu türlere çok benzeyen ve öldürücü zehirli olan bazı Galerina türlerinin toplanması tehlikeli sonuçlara yol açabilir.

Tedavi

Psilosibinin etkileri bir kaç saat sonra kendiliğinden son bulduğu için tedavi gerekmez. Ancak ağır vakalarda hastanın gözetim altında tutulması gerekir. Hastanın karanlık ve sessiz bir odada dinlenmesi yeterlidir. Aşırı eksitasyon mevcut ise diazepam veya klorpromazin gibi bir sedatif verilebilir (1,16, 24,30).

Etki mekanizması

Psilosibin vücutta psilosine dönüşerek santral sinir sistemi üzerine etki eder. LSD benzeri halüsinojenik etkilere yol açabilir. Psilosibin ve psilosin serotonin antagonistidir. Formatio reticularis'teki raphe nukleusunda serotonin reseptörlerinin stimülasyonunun halüsinojenik etkiden sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Bunun sonucunda oluşan negatif feedback etki ile duyuşal aktivite azalır ve böylece görme ve heyecandan sorumlu kortikal merkezlere daha fazla uyarı gider.



Resim 6. *Psilocybe semilanceata*

Geç Belirti Gösteren Mantar Zehirlenmeleri

Gyromitra Sendromu

Mantar türleri: *Gyromitra esculenta* (Resim 7)

Zehirli bileşikler: Giromitrinin parçalanma ürünleri olan *monometilhidrazinler*.

Latent faz: 6-12 saat (bazen 2 - 25 saat).



Resim 7. Gyromitra esculenta

Belirtiler

Gastrointestinal evrede görülen belirtiler yorgunluk, şişkinlik hissi, baş dönmesi, baş ağrısı, karın ağrısı, sürekli kusma, diyare ve dolayısıyla dehidratasyon, kan basıncının düşmesi, bacaklarda kramplar şeklindedir. Hafif zehirlenmelerde belirtiler gastrointestinal evreden ileri gitmez ve 2-6. gün hasta iyileşmeye başlar. Daha ağır hastalarda belirtisiz geçen ikinci bir latent fazdan sonra hepatorenal evre başlar. Bu dönemde ikterus, hemoglobinüri, hatta anüri, büyümüş ve basınca duyarlı karaciğer görülür (1,16,22,30). Bunlara ilaveten ateş, nörolojik semptomlar gelişebilir hareketsiz kalamama, eksitasyon, yüksek sesle ağlama, delirium, pupillada genişleme, kaslarda seğirme, tonik-klonik konvülsiyonlar görülür. Konvülsiyonlar monometilhidrazinin GABA yapımını inhibe etmesine bağlıdır (31). 2-3 gün sonra kollaps ve solunum durması ile ölüm meydana gelir. Laboratuar bulguları Phalloides sendromundakine benzer, tek farkı AST (Aspartat aminotransferaz) ve ALT (Alanin aminotransferaz) değerlerinin çoğunlukla normal olmasıdır. Hemolitik ikteruse bağlı olarak bilirubin seviyesi yükselir. Methemoglobin değerinin yükselmesi teşhis için anlamlıdır (1,16,22,30).

Tedavi

Hasta mantarı yedikten sonra 6 saat içinde getirilmişse yapılacak ilk tedavi mide ve barsakların boşaltılmasıdır. Öncelikle mide lavajı yapılır. Daha sonra aktif kömür verilir. Giromitrin, GABA eksikliğine yol açtığından, nöbetlerin ve komanın spesifik tedavisi için piridoksin HCl (Vit. B6) verilir. Su ve elektrolit dengesi sağlanmalı, kan şekeri düşerse i.v. glukoz verilmelidir. Böbrek yetmezliği durumunda gerekirse dializ yapılmalıdır. Sedasyon için diazepam verilebilir (1,16, 22,30).

Etki mekanizması

Giromitrinin fizyolojik şartlarda hidrolizi ile açığa çıkan monometilhidrazinler santral sinir sistemi üzerine etki ederek piridoksin fonksiyonunu ve kullanımını engeller (1,16, 22,30).

Orellanus Sendromu

Mantar türleri: *Cortinarius orellanus* (Resim 8), *C.orellanoides*, *C. splendens*.

Zehirli bileşikler: *Orellanin*

Latent faz: 36 saat - 17 gün. Yenen mantar miktarına göre, yani zehirlenmenin şiddetine göre değişir. Zehirlenme ne kadar şiddetli ise latent faz o kadar kısadır.



Resim 8. Cortinarius orellanus

Belirtiler

Bazen erken gastrointestinal semptomlar görülür. 1-3 hafta içinde böbrek yetmezliği gelişir. Görülen başlıca belirtiler halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, baş ağrısı, şiddetli susama ve ağız kuruluğu, dil ve dudaklarda yanma, poliüri, bulantı, diyare, titreme, ateş yükselmesi olmadan üşüme hissi, bel bölgesi, eklemler ve kaslarda ağrı, daha sonraları böbrek hasarının sonucu olarak oligüriden anüriye geçiş. Böbrek hasarı serum kreatinin ve kanda üre miktarının yükselmesi ile kendini gösterir (1,16,22,30).

Tedavi

Destek tedavisine dayanır. Hemodializ veya peritoneal dializ yapılmalıdır. Böbrek harabiyeti geri dönüşümsüz olduğundan dializ ömür boyu sürebilir. Böbrek yetmezliğinin kronikleşmesi durumunda böbrek transplantasyonu gerekebilir (1,16,22,30).

Etki mekanizması

Orellaninin emilimi, metabolizması ve atılımı hakkında fazla bir bilgi yoktur. Etkisi yalnız böbrekler üzerinedir (1,16,22,30).

Phalloides Sendromu

Mantar türleri: *Amanita phalloides* (Resim 9), *A. verna*, *A. virosa*, *Lepiota brunneoincarnata*, *L. helveola*, *Galerina* (Resim 10)

Ölümcül mantar zehirlenmelerinin %90'ını teşkil eder.

Zehirli bileşikler: *Amatoksinler*

Latent faz: 6-24 saat (genellikle 8-12 saat).

Klinik belirtiler ne kadar geç ortaya çıkarsa, o kadar az toksin emilmiştir ve zehirlenme o kadar hafiftir. Latent fazın kısa olduğu zehirlenmelerde zehirli ve az zehirli mantarların birlikte alınmış olabileceği düşünülmelidir (1,16,20,30,34).



Resim 9. Amanita phalloides



Resim 10 : Galerina marginata

Etki Mekanizması

Amatoksinler doğrudan nukleusa etki ederler. RNA Polimeraz B'ye bağlanarak bir kompleks meydana getirirler, böylece fosfodiester bağlarının oluşumu inhibe olur ve bu da RNA sentezini bloke eder. Dolayısıyla ribozomal RNA, transfer RNA, protein ve DNA sentezi de inhibe edilmiş olur. Tek bir amanitin molekülünün bağlanması enzimi inhibe etmek için yeterlidir. Bu inhibitör etkilerin başlıca sonucu hepatositlerdeki hasardır, bu da karaciğer fonksiyonunun bozulmasına yol açar (1,16,20,30). Amanitinler serum albuminine bağlanmazlar, böylece böbreklerden kısa sürede atılırlar (20,35). Ancak böbreklerde de hasar görülmesi, bir miktar böbrekten absorbe olduğunu düşündürmektedir. Tedavide kullanmak amacıyla amanitine karşı antikor geliştirme çalışmaları yapılmıştır. Bunun için albumine bağlı amanitin tavşana enjekte edilmiş, ancak amanitin-albumin kompleksi amanitinden

daha toksik etki göstermiştir. Amanitin-albumin kompleksi böbreklerden atılmadığı için kanda daha uzun süre kalmakta, dolayısıyla daha toksik olmaktadır(20,36). Diğer taraftan, amanitinin plasentadan geçmediği bir grup araştırmacı tarafından rapor edilmiştir (37).

Belirtiler

Öldürücü bir Amanita zehirlenmesi genellikle aşağıdaki şekilde seyreder (20).

- 1.gün: Mantarın yenmesi ve belirtisiz geçen latent faz.
- 2.gün: Kusma, karın ağrısı, diyare.
- 3.gün: Aldatıcı iyileşme; laboratuvar bulguları ciddi bir karaciğer hasarının işaretlerini verir.
- 4.gün: Mide-barsak kanaması.
- 5.gün: Hepatik ansefalopati; hepatik koma başlangıcı.
- 6.gün: Böbrek yetmezliği.
- 7.gün: Ölüm.

Bu 7 günlük dönem iki evreye ayrılır:

- a) Gastrointestinal evre
- b) Hepatorenal evre.

a) Gastrointestinal evre

Şiddetli karın ağrısı, kusma, diyare (kolera tipi ve kanlı) ile başlar. Su ve elektrolit kaybının sonucu olarak kan basıncında düşme, hızlı nabız, şok, dehidratasyon ve bacaklarda kramp görülebilir. Bu belirtiler 12 -24 saat sürer, bazen 2 - 4 güne kadar uzayabilir ve bu süre içinde ateş yükselmesi görülmez.

b) Hepatorenal evre

Gastrointestinal belirtilerin geçmesini takibeden 12-24 saat boyunca hasta ikinci bir latent döneme girer. Amanitin enterohepatik dolaşıma girer ve karaciğeri tekrar tekrar toksinle karşılaştırır. Klinik olarak iyileşmiş görünen hastanın kan pıhtılaşma değerlerinde ve transaminazlarında değişiklik gözlenmeye başlar ve böylece karaciğer nekrozunun başladığı kesinlik kazanır. Bu dönemde hepatomegali, sarılık, mide-barsak kanaması, oligüri, anüri, bilinç bozuklukları görülür ve ağır vakalarda mantar yedikten 4-7 gün sonra ölüm görülür. Hasta ölmezse karaciğer rejenerasyonu

yavaş olarak gelişir ve tam şifa ile sonuçlanır. Bu dönemde PT (Protrombin time), AST, ALT, LDH (Laktatdehidrogenaz), BUN (Blood Ure Nitrojen), kreatinin yükselir, kan şekeri düşer, bilirübin yükselir (23). Serumdaki amanitin böbreklerde filtre edilir ve büyük kısmı idrarla atılır. Amanitin renal tübüllerde harabiyete yol açarak böbrek yetersizliğine neden olur.

Phalloides sendromu belirtilerin şiddetine ve seyrine göre 4 dereceye ayrılmaktadır (20).

1.derece zehirlenme: Hasta latent fazdan sonra gastrointestinal belirtiler gösterir, ancak kan tablosunda karaciğer ve böbrek hasarını gösteren hiç bir değişiklik olmaz.

2.derece zehirlenme: Hasta Phalloides sendromunun bütün belirtilerini gösterir. Transaminazlarda orta şiddette bir yükselme olur (500U/l'nin altında), pıhtılaşma bozukluğu gözlenmez.

3.derece zehirlenme: Hastada çok ciddi bir karaciğer hasarı gelişir. Transaminazlar 500U/l'nin üzerine çıkar ve tromboplastin zamanı uzar. Bazı hastalarda bilirübin seviyesi değişmez veya çok az değişir, bazı hastalarda ise 5 mg/dl'nin üzerine çıkar.

4.derece zehirlenme: Hastanın transaminazları ve bilirübin seviyesi hızla yükselir, pıhtılaşma faktörleri hızla düşer ve böbrek yetmezliği başlar.

Tedavi

1. ve 2. derece zehirlenme gösteren hastaların yaşama şansı yüksektir ve semptomatik tedavi yeterli olabilir. 3. derece zehirlenmelerde ise hastanın tam teşekküllü bir hastanede tedavi edilmesi gerekir. 4. derece zehirlenmede yoğun tedaviye rağmen hastanın kurtulma şansı çok düşüktür. Hasta hastaneye gelir gelmez kanda α -Amanitin tayini yapılması teşhise büyük ölçüde yardımcı olabilir. Ancak hastalar genellikle mantarı yedikten 12 saat sonra veya daha geç gelirler, bu dönemde kanda amatoksinler çok ender saptanır ve tanı da güvenilir değildir. İdrarda ise 72 saat kadar amatoksinler bulunabilir. İdrarda amatoksin konsantrasyonu ile zehirlenmenin ağırlığı arasında korelasyon yoktur (1,16,20,30,34). Eğer klinik Phalloides zehirlenmesine uyuyorsa, idrar tahlillerinin sonucunu beklemeden tedaviye başlamak gerekir (21). Hasta başvurduğunda karaciğer enzimleri hafifçe yükselmişse, bu Phalloides lehinedir. 10 yaşın altındaki çocuklarda mortalite daha yüksektir. Bu, vücut ağırlığının her kilogramı için emilen toksin dozunun daha fazla olmasına bağlıdır.

Protrombin zamanı zehirlenmenin ağırlığını gösteren güvenilir bir laboratuvar bulgusudur. Serum amanitin düzeyleri Phalloides zehirlenmesi tanısını kanıtlar. Ancak zehirlenmenin ağırlığı ve prognozu ile korelasyon göstermez (31).

Phalloides zehirlenmesinin tedavisi başlıca 3 yönde yapılır:

1-Destek tedavi

Su ve elektrolit kaybının tedavisidir. Hasta ilk 24 saat içinde 4-6 l sıvı kaybeder, bunun intravenöz yolla karşılanması gereklidir. Dolaşım desteği, karaciğeri koruyucu tedavi, barsak sterilizasyonu (Neomisin), hiperbarik oksijen, stres ülserlerini önlemek için ranitidin veya omeprazol tedavisi önerilir. Kanamayı durdurmak için taze donmuş plazma, pıhtılaşma faktörleri, K vitamini verilir (38).

2-Zehirin vücuttan uzaklaştırılması

Mantarı yedikten sonra yapılacak olan mide yıkanması henüz emilmemiş olan zehiri ve mantar artıklarını uzaklaştırmak için yararlıdır. Amatoksinlerin %90'ı böbrekler yoluyla atılır, %10'u ise karaciğer tarafından tutulur ve enterohepatik sirkülasyonla duodenuma geri döner. Bu zehrin uzaklaştırılması için belirli aralıklarla barsak yıkama uygulanır ve aktif kömür verilir. Tavsiye edilen miktar her 4 saatte bir 40 g'dır (19,38). Kandaki amatoksinleri uzaklaştırmak için hemodializ, hemofiltrasyon, hemoperfüzyon ve plazmaferez önerilmektedir. Forse diürez amatoksin atılımını arttırmaz çünkü proksimal tübüllerde amatoksin reabsorbsiyonu ve tübüler sekresyon yoktur. Ancak, amatoksinler kolaylıkla glomerüllerden filtre olduklarından, sıvı verilmesinin filtrasyonu sağlamak açısından yararı vardır. Ancak, aşırı sıvı yükü ve diüretik tedavi yapılmamalıdır; çünkü aşırı forse diürez hasarlı böbreğe zarar verir. Yapılan araştırmalar mantarı yedikten sonra 48 saat içinde ve iyon değiştirici reçine ile yapılan hemoperfüzyonun en iyi sonucu verdiğini göstermiştir (39).

3-Kemoterapi

Amatoksinlerin tutulmasını önlemek için tioktik asit, sitokrom C ve steroidler kullanılmıştır. Yapılan araştırmalar bu ilaçların ya etkisiz ya da etkisinin şüpheli olduğunu göstermiştir. Kabul edilen ve etkisi kanıtlanmış olan iki ilaç penisilin ve silibinindir (1,20). Penisilin amanitinin hepatositlere girmesini engeller ve toksinin plazma proteinlerinden ayrılmasını sağlayarak böbrek yoluyla atılımının artması sağlanır. Penisilin ayrıca barsak florasını sterilize ederek, zehirlenmenin son döneminde gözlenen

ağır ansefalopatiden sorumlu bir nörotransmitter olan gama-aminobitürik asiti yapan barsak bakterilerini öldürür (38).

Penisilin, etkili dozlarda, elektrolit bozuklukları, serebral konvülsiyonlara, pıhtılaşma bozukluklarına, psödomembranöz enterokolite ve allerjik şoka yol açabilir. Bu nedenle penisilin, ancak silibinin bulunamadığı durumlarda ya da silibinin bulununcaya kadar kullanılmalıdır. Önerilen penisilin dozu: 1 000 000 U/kg IV, 3 gün boyunca (1) veya 1.gün 1 000 000 U/kg, 2. ve 3. gün 500 000 U/kg (20); 3. günden sonra penisilin kesilmelidir.

Silibinin, *Silybium marianum* (Devediken, Meryemana diken) bitkisinden elde edilir ve amatoksinlerin karaciğer hücreleri tarafından tutulmasını tamamiyle engellediği ispatlanmıştır (40,41). Tavsiye edilen silibinin dozu: ilk bir saat içinde 5 mg/kg İV.' den sonra 24 saatte 20 mg/kg, 4 defada, infüzyon şeklinde her bir uygulama 2 saatlik bir sürede verilmelidir veya 24 saatlik infüzyon şeklinde verilebilir. 1. ve 2. derece zehirlenmelerde silibinin tedavisi 3. gün durdurulmalı, daha ağır zehirlenmelerde ise 6 gün süreyle veya transaminazlar normal seviyeye ininceye kadar devam edilmelidir. Phalloides zehirlenmesinden şüphelenildiğinde silibinin latent dönemde de verilebilir (1,20). Penisilin ve silibinin hiçbir zaman birlikte kullanılmamalıdır. Madaus firması tarafından üretilen "Legalon-Sil" isimli preparat seruma ilave edilmek üzere hazırlanmış, 350 mg silibinine eşdeğer 528.5 mg Silibinin-C-2',3-dihidroksinat disodyum tuzu içeren ampuller halinde bulunmaktadır (42).

Hasta Ne Zaman Taburcu Edilmeli?

Eğer zehirlenme klinik ve laboratuvar olarak kanıtlanmadıysa hasta 24 saat sonra taburcu edilir. Birinci ve ikinci derece zehirlenenler beşinci günde taburcu edilebilir. Üçüncü derecede zehirlenenler en az bir hafta yatırılmalıdır. Transaminazlar ve tromboplastin zamanı normale dönmelidir. Hasta yaşarsa genellikle sekel kalmaz. Eğer önceden mevcut karaciğer veya böbrek hastalığı varsa Phalloides intoksikasyonu sonucu bu hastaların durumları ağırlaşabilir (1).

MANTAR ZEHİRLENMELERİNE GENEL YAKLAŞIM

Anamnez

- ☐ Ne zaman yendi?
- | Kaç çeşit mantar yendi?
- | İlk belirtiler nedir?
- | İlk belirtiler ne zaman ortaya çıktı?
- | 72 saat içinde alkol tüketildi mi?
- | Mantar yiyip hastalanan başka kişiler var mı?
- | Mantar yemeyip hastalanan var mı?

Tedavi

1. Zehrin Uzaklaştırılması ve Emilimin Azaltılması

- ☐ Kusturma - mide yıkama
- ☐ Aktif kömür - katartik uygulama
- ☐ Forse diürez - renal toksisite ve beyin ödemi açısından dikkat!
- ☐ Aktif kömür hemoperfüzyonu - bazı zehirlenmelerde

2. Destek Tedavi

- ☐ Hava yolu, solunum, dolaşım desteği
- ☐ Elektrolit, kan gazı, kan şekeri izlenmesi
- ☐ Karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının izlenmesi

3. İlaç Tedavileri

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

β -Laktam Antibiyotikler

β -laktam antibiyotiklerin (Penisilin G ve seftazidim gibi) amatoksin zehirlenmelerinde hepatoprotektif etkileri olduklarına inanılmaktadır. Penisilin G'nin

antitoksik etkisini açıklamak için birçok teori geliştirilmiştir. Bunlardan biri penisilin G'nin amatoksini bağılı olduğu albuminden ayırdığını iddia etmektedir. 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. β -laktamların intrasellüler olarak etkilediği enzim replikatif enzim polimeraz I'dir (43). Amatoksinler ise, özellikle α -amanitin, DNA bağımlı RNA polimeraz II enzimini selektif olarak bloke ederler (19). Bu nedenle β -laktam antibiyotiklerin amatoksinlerin bu enzimi bloke etmesini engelleyebileceği düşünülmüştür.

Penisilin G sıklıkla alerjik reaksiyona yol açmaktadır (%1-9). Ayrıca ilaçla birlikte bol miktarda verilen sodyum iyonları da elektrolit dengesizliğine yol açabilir. Kemik iliği supresyonu yaparak tüm hücre serilerini de etkileyebilir. Yüksek doz penisilin G'ye bağılı ciddi granülositopeni de gelişebilmektedir. Özellikle nörolojik hastalığı olanlarda, böbrek yetersizliği olanlarda veya serebral ödem gelişmekte olanlarda konvülziyonlara yol açabilmektedir.

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 (43). Önerilen dozu 300.000-1.000.000 U/kg/gün'dür.

Seftazidim DNA replikasyon sistemleri üzerine penisilin G'den birkaç kez daha etkili olan üçüncü kuşak bir sefalosporindir. İkinci sıklıkta kullanılan β -laktamdır. Her zaman silibin ile kombine edilir. Önerilen dozu 2 saatte bir IV 4,5 g'dır. Yüksek plazma konsantrasyonuna karşın renal ve nörolojik yan etki rapor edilmemiştir (43).

Silimarin Kompleksi

Meryemana Diken (milk thistle) de denilen, 30-100 cm yükseklikte, gövdesi köşeli, seyrek tüylü, 1-2 yıllık otsu bir bitki olan *Silibum marianum*'un tohumundan elde edilen doğal 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, Akkız, Kenger otu, Akdiken'dir. Silimarin enterohepatik dolaşıma girer ve karaciğer hücrelerindeki konsantrasyonu serumdan fazladır. 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. Karaciğerin rejenerasyon yeteneğini artırır. Lenfosit proliferasyonunu, interferon gamma, IL-4 ve IL-10 düzeylerini artırır (19). Ayrıca anti-enflamatuvar etkileri de vardır. Silimarinin üç izomeri de (silibin, silidianin ve silichristin) esas olarak safra ile serbest halde veya sülfat ve glukuronid konjugatları şeklinde ekskrete edilir. Silibin, zehirlenmenin ilk 60 saatinde verildiği takdirde, karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme sağlamaktadır. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda silibin, fosfatidilkolin ile kobine edilerek kullanılmaktadır. Oluşan lipofilik kompleks silipide olarak isimlendirilmektedir. Bu şekilde silibinin biyoyararlanımının arttığı gösterilmiştir. 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. Ciddi bir yan etkisi yoktur. Bulantı, epigastrik rahatsızlık, diyare; artralji, baş ağrısı, kaşıntı, ürtiker ve vertigo gibi yan etkiler bildirilmiştir. Yapılmış klinik çalışma olmadığından 12 yaşından küçük çocuklara verilmesi önerilmemektedir. Ancak kar-zarar dengesi gözetilerek ve risk göze alınarak verilebilir. *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 (19,38).

Tioktik Asid

Serbest radikal temizleyiciliği yaparak etkili olur. Etkili metaboliti dihidrothioktik asiddir. Vitamin C rejenerasyonuna direkt, vitamin E'ninkine indirekt olarak yardımcı olur ve hücre içi glutatyon miktarını artırır. 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. Birçok araştırmacı tiotik asidin fatal sonuçlarla ilişkili olabileceğini öne sürerek tedavi protokolünden çıkarılmasını savunmaktadır. Diğer bazı araştırmacılar ise etkili olup olmadığını kesin gösteren araştırmalar yapılana kadar tedavide kullanılması taraftarıdır (19).

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 (43).

L-askorbik asid (Vitamin C)

Karbon tetraklorür (CCl₄) ile parasetamol zehirlenmelerinde karaciğer hasarını önlemek amacıyla kullanılmaktadır ve lipid peroksidasyonunu inhibe eder. Etkisi kanıtlanmamıştır. Kullanılması hastayı takip eden hekimin insiyatifindedir (19,43).

Simetidin

Bir sitokrom P450 inhibitörüdür. Sitoprotektif ve antifibrinolitik etkileri vardır. Önerilen dozu 8 saatte bir 300 mg İV şeklindedir. Şimdiye kadar az sayıda hastada kullanılmıştır. Kullanılması fazla önerilmemiştir (43).

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 (43).

Tablo 2. Toksin-Antidot Tablosu

TOKSİN	ANTİDOT
--------	---------

Amatoksin	Penisilin 300.000-1.000.000 Ü/kg/gün Silibinin 20-50 mg/kg/gün Steroidler?
Mono Metil Hidrazin	Piridoksin 25 mg/kg iv Metilen mavisi 1-2 mg/kg iv (Methemoglobinemi %30'dan fazla ise)
Koprin	Yok
Muskarin	Atropin: Erişkin dozu 0,5-1,0 mg iv Çocuk dozu 0,01 mg/kg iv gerektikçe tekrarlanır
Müsimol, İbotenik asit	Fizostigmin: Erişkin dozu 1-2 mg iv Çocuk dozu 0,5 mg iv sadece ciddi antikolinerjik belirtiler varsa kullanılır
Psilosibin	Yok
Gastrointestinal İrritanlar	Yok

Mantar İntoksikasyonlarında Ekstrakorporal Tedaviler

Mantar intoksikasyonu hastalarında ekstrakorporal tedavinin gerçek yerini ortaya koyan bir çalışma olmamakla birlikte, Amerikan Zehir Kontrol Merkezleri Birliği'nin 1985-1994 arasını içeren verileri, tüm zehirlenme hastalarının %0,15–0,22'sine ekstrakorporal tedavi uygulandığını göstermektedir (38).

1. Periton Diyalizi

Mantar intoksikasyonlarında periton diyalizinin kullanımına ait çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Costantino ve ark. phalloidin zehirlenmesiyle başvuran ve ilk 36 saat içinde forse diürez, periton diyalizi ve plazmaferez ile müdahale edilen 43 hastanın hiçbirinde mortaliteye rastlamamışken; geç dönemde ekstrakorporal tedavi uygulanan 22 hastadan yedisinin (%31,8) öldüğünü bildirmiştir (44). Vesconi ve ark. amatoksin zehirlenmesiyle getirilen 53 hastada kolera-benzeri dönemde aşırı sıvı verilmesi ve bu dönem dışında forse diürez yapılmasının yeterli olduğunu, periton diyalizi veya plazmaferez tedavilerine gerek kalmadığını bildirmişlerdir (45). Langer ve ark. Amanita türleriyle zehirlenme görülen 50 hastayı incelemiş; forse diürez, periton diyalizi ve plazmaferez uygulanan hastalardan altısının (%12,7) öldüğünü saptamıştır (38).

2. Hemodiyaliz

Glomerül filtrasyonu ile elimine edilebilen her madde hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Ancak, lipidde eriyen ve proteine bağlı toksinler için bu kural geçersizdir (38). Leray ve ark. *Amanita proxima* zehirlenmesi nedeniyle başvuran beş hastadan dördüne akut böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz yaptıklarını ve hastaların tümünün kurtulduğunu bildirmiştir (46). Elliüç hastayı içeren *Amanita proxima* zehirlenmesinde, hastaların 14'ünde akut böbrek yetmezliği geliştiği ve bunların 10'unda başarı ile hemodiyaliz yapıldığı belirtilmiştir. Ancak, burada yapılan hemodiyaliz işlemi toksinin temizlenmesine yönelik değil, akut böbrek yetmezliğinin sağaltımına yöneliktir (38).

3. Hemofiltrasyon

Konveksiyon prensibiyle, molekül ağırlığı 40.000 Daltona dek olan katı maddelerin temizlenmesi mümkündür. Fakat toksinlerin molekül ağırlıkları 1.000 Daltonun altında olduğu için, akut mantar zehirlenmelerinde hemofiltrasyonun yeri yoktur (38).

4. Hemoperfüzyon

Bu yöntemde, hastadan alınan kan adsorban bir madde içeren kolon ya da kartuştan geçirilir. Hemoperfüzyon için bir maddenin klirensi hemodiyaliz klirensi ile aynı kabul edilir. Hemoperfüzyonda aktif kömürü ilk kez 1964 yılında Yatizdis kullanmıştır. Bu işlemi 1970 yılında Rosenbaum ve ark.'nın kullandığı nötral bir polistren reçine olan Amberlite XAD ile yapılan hemofiltrasyon izlemiştir (38). Amberlite XAD'nin türevleri geliştirilmiş olsa da, her ülkede bulunmamaktadır. Monhart, birlikte antidot verilmesinden bağımsız olarak, *Amanita phalloides* zehirlenmelerinde hemoperfüzyon yapılmasının hepatik ve renal hasarı azalttığını, mortalite riskini düşürdüğünü, aktif kömür yerine Amberlite XAD-2 kullanımının tedavide başarı şansını arttırdığını ifade etmiştir (38).

Hemoperfüzyon işlemi, prensibi gereği, en fazla 4-8 saat sürdürülebilir. Adsorban maddenin doyunluğa ulaşması, filtrede pıhtılaşma olması, yüksek dozda heparin kullanma zorunluluğu (2.000 ünite/saat) ve kullanılan heparinin de adsorban yüzeye yapışması bu yöntemin zorluklarını oluşturur. Ancak, Amberlite reçinesinin kullanıldığı mantar zehirlenmelerinde elde edilen sonuçlar umut vericidir.

5. Kombine Hemodiyaliz ve Hemoperfüzyon

Birçok toksin için, bu kombine yöntem ile klirens oranları, tek tek her bir yöntem ile elde edilenden daha yüksek bulunur. Pahalı olmasına rağmen, ekstrakorporeal detoksifikasyon gerektiren mantar zehirlenmelerinde kullanılabilir (38).

6. Plazmaferez

Diğer tüm ekstrakorporeal tedavilerden daha pahalı bir yöntemdir. Mantar zehirlenmelerinde kullanımına ilişkin bir takım yayınlar vardır. Jander ve Bischoff 1984-1993 yılları arasında Amanita phalloides zehirlenmesi nedeniyle tedaviye alınan 21 hastayı geriye dönük olarak incelemiş; penisilin ve silibinin tedavisine ek olarak plazmaferez yapılan hastalardan yalnızca bir tanesinin öldüğünü (%4,8), plazmaferezin etkin bir zehirlenme tedavisi olduğunu saptamıştır (38). Bu retrospektif araştırmaya ek olarak yayınladıkları bir derlemede, son 20 yılda yapılan 14 araştırmanın sonuçlarını irdelemiş; özellikle plazmaferezin mantar zehirlenmesi tedavisinde yüksek derecede etkin olduğunu, ilk zehirlenme belirtisi ortaya çıktığı anda tedaviye başlanması gerektiğini, en iyi tedavi sonuçlarının ilk 36-48 saatte tedaviye alınan hastalarda elde edildiğini ve bu önlemler ile mortalite oranının % 10'un altına düştüğünü bildirmişlerdir (38).

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

MARS albumin ile yapılan karaciğer diyalizidir. Klasik HD (Hemodiyaliz) temel alınarak geliştirilmiştir. HD'de hastanın kanı vücut dışına alınarak hemodiyalizlerden 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 (38). Birincisinde karaciğere toksik olabilecek maddeleri yakalamak üzere albuminli diyalizat vardır. İkinci pompa ise bikarbonatlı diyalizatın olduğu klasik HD pompasıdır. 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 (38).

Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu (KcT) fulminan karaciğer yetersizliğinin (FKY) en önemli tedavisidir ve mortaliteyi %60-80 azalttığı gösterilmiştir. FKY sarılığın başlamasından itibaren 2 hafta içinde ensefalopati görülmesi olarak tanımlanmaktadır. Ensefalopati 2-12 hafta sonra ortaya çıkarsa subfulminan, 8-24 hafta sonra ortaya çıkarsa geç başlangıçlı karaciğer yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Akut karaciğer yetersizliğinin %2-5'inden toksinler sorumludur ve en önemli toksin de *A.phalloides*'in α -amanitin toksinidir (38).

KcT' nin en zor kısmı 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 KcT endikasyonu için kriterler geliştirmek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. 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 (38). 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 198 amatoksin zehirlenmesi vakasını, prognostik faktörleri belirlemek amacıyla, geriye dönük olarak incelemişler. Serum kreatinin düzeyi ve Protrombin indeksinin birlikte değerlendirilmesinin prognozu belirlemede en uygun yöntem olduğu sonucuna varmışlardır (38). Escuide ve arkadaşlarının 27 *A. Phalloides* vakasını geriye dönük olarak değerlendirdikleri bir çalışmada KCK ve Ganzert kriterleri karşılaştırılmış ve KCK'nin Ganzert kriterlerine göre prognozu öngörmeye istatistiksel olarak daha başarılı olduğu sonucuna varılmış (47).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma; Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı tıpta uzmanlık tezi kapsamında tasarlanmıştır. Mantar yedikten sonra rahatsızlanan ve acil servisimize başvuran hastaların demografik özellikleri, acil servise başvuru semptomları, mantarın acil servise başvurudan ne kadar süre önce alındığı, acil serviste takip süreci ve aldığı tedaviler analiz edilmiştir.

3.1.Araştırmanın Tipi ve Amacı

Bu çalışmanın amacı, mantar zehirlenmesi sonucu acil servise başvuran olguların ayrıntılı analizi yapılarak; günlük acil tıp pratiğinde hekime tanı, tedavi, takip ve prognoz tahmininde yardımcı olabilmektir. Ayrıca olgulardan alınan kan ve idrarda tespit edilen alfa amanitin düzeyi ile olgularda ortaya çıkan semptomlar ve semptomların başlangıç sürelerini karşılaştırmaya yönelik olarak tasarlanmış prospektif bir vaka kontrol çalışmasıdır.

3.2.Varsayımlar

Alanın uzmanları tarafından literatüre kazandırılan çalışmaların bilimsel nitelikte olduğu kabul edilmiştir ve hastalardan alınan numunelerin analizinin kalibrasyonu tam cihazlarda yapıldığı varsayılmıştır.

3.3.Evren ve Örneklem

%80 güç ve 0.05 anlamlılık düzeyinde gruplar arasında klinik açıdan anlamlı bir fark elde etmek için seçilmesi öngörülen örneklem genişliği 50 birimden oluşmaktadır.

Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi'ne 01.09.2015 ile 30.06.2016 tarihleri arasında mantar yeme sonucu semptom ve bulgu gelişmesi nedeniyle başvuran toplam 33 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Bu çalışma prospektif bir vaka kontrol çalışması olarak tasarlanmıştır. Hastalardan alınan venöz kan örneklerinde ve idrarda alfa amanitin düzeyi incelenmiştir. Hastalardan alınan venöz kan örneklerinde temel biyokimyasal değerler de incelenmiştir. Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi'ne 01.09.2015 ile

30.06.2016 tarihleri arasında başvuran ve 20 gün içinde mantar yeme öyküsü olmayan 33 hasta ise kontrol grubu olarak çalışmaya dâhil edilmiştir.

3.4.Araştırmanın Zamanlaması

Düzce Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda Uzmanlık Tezi kapsamında yapılan araştırma 01 Eylül 2015 - 30 Haziran 2016 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir.

3.5.Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Katılımcıların Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisine başvurmuş olması en temel seçim kriteri olarak kabul edilmiştir. Mantar yedikten kısa süre sonra semptomları başlayan ve acil servisimize başvuran hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubuna da acil servisimize başvuran ve 20 gün içinde mantar yeme öyküsü olmayan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınmıştır (Ek1).

3.6.Dışlama Kriterleri

Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi'ne mantar yeme sonucu başvuran 18 yaş altı hastalar çalışmanın dışında tutulmuştur. Mantar yedikten sonra rahatsızlanan ama klinik bulguları mantar zehirlenmesi ile uyumlu olmayan hastalar da klinik değerlendirme sonrası çalışmadan dışlanmıştır. Hem kontrol hem de çalışma grubu oluşturulurken kronik KC hastalığı, KBY, kanama diatezi, devam eden warfarin kullanımı gibi tahlil sonuçlarını etkileyebilecek durumları taşıyan hastalar da çalışma dışında bırakılmıştır. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu olmayan ya da alınamayan hastalar da çalışma dışında tutulmuştur.

3.7.Araştırma Soruları

1. Mantar zehirlenmesi sonucu başvuran hastalarda yaş ve cinsiyet dağılımı nasıldır?
2. Mantar zehirlenmesi sonucu başvuran hastalar hangi şikayetlerle başvurmuştur?

3. Mantarın ne kadar süre önce alındığı ile başvuru şikayetleri arasında bir ilişki var mıdır?
4. Serum ve idrarda alfa amanitin düzeyleri arasında hasta ve kontrol grubu arasında fark var mıdır ve varsa ne gibi farklılıklar bulunmaktadır?
5. Serum ve idrarda alfa amanitin düzeyleyi ile olgularda ortaya çıkan semptomlar ve semptomların başlangıç süreleri arasında bir ilişki var mıdır?
6. Mantar zehirlenmesi sonucu başvuran hastalarla kontrol grubu arasında glukoz, KCFT (AST, ALT, D. BİL. ,İND. BİL. , T. BİL.), BFT (BUN, kreatinin) parametreleri açısından fark var mıdır?
7. Mantar zehirlenmesi sonucu başvuran hastalara acil serviste yapılan tedavi uygulama şekilleri nelerdir?
8. Mantar zehirlenmesi sonucu acil servise başvuran hastalardan kaç tanesi şifa ile acil servisten taburcu olmuş, kaç tanesinin servise yatışı yapılmıştır?

3.8.Sınırlılıklar

1. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının azlığı.
2. Çalışma süresinin kısa olması.
3. Alınan kan ve idrar örneklerinde toksin düzeyinin hemen çalışılamaması.

3.9.Verı Toplama Aracı

Hastalardan veri toplamak amacıyla standard bir form (Hasta Takip Formu) oluşturulmuştur. Hasta Takip Formu (Ek 2) çalışmaya alınan tüm hastalar için ayrı ayrı düzenlenmiştir ve hastaların adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, başvuru arşiv numarası, iletişim bilgileri, başvuru şikâyeti, anamnez ve fizik muayene bulguları, vital bulguları, mantarın ne kadar süre önce alındığı, hastanın hastaneye giriş-çıkış tarih ve saati, kronik KC hastalığı ve KBY öyküsü, atopi öyküsü, kullandığı ilaçlar, çalışılan kan testlerinin (Glukoz, Üre, BUN, Kreatinin, AST, ALT, DİR. BİL. ,İND. BİL. , T. BİL. ,INR) sonuçlarına ait bilgiler kayıt altına alınmıştır.

Araştırmaya kabul edilen tüm hastalardan alfa amanitin ölçümü için 2 cc venöz kan alınmıştır. Alınan kan numuneleri biyokimya tüpünde dik olarak oda sıcaklığında 2 saat bekletildikten sonra 4000 devir/dk hızda 10 dk süreyle NF 048 (Mikrolitre Ve Hematokrit Santrifüj Nüve Sanayi Malzemeleri İmalat Şti. 2008) cihazında santrifüj edilmiştir.

İşlem sonrası elde edilen her serum 1 adet eppendorf tüpüne eşit miktarda konduktan sonra üzerine hasta için verilen araştırma takip numarasını içeren barkodu yapıştırılarak -20°C’de eppendorf tüpü dik durumda olacak şekilde saklanmıştır. Saklanan materyallerde araştırma süresi bitiminde alfa amanitin düzeyi ELİSA ile kitlerde belirtilen standart yöntem uygulanarak çalışılmıştır.

3.10.İstatistiksel Analiz

Çalışmadaki tüm verilerin tanımlayıcı değerleri (ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum, yüzde) hesaplanmıştır. Nicel değişkenlerin normallik varsayımı Shapiro-Wilk testiyle kontrol edilmiştir. Nicel değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U testi uygulanmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler ise Pearson Ki-kare veya Fisher’s Exact testleri (post hoc Bonferroni test) ile incelenmiştir. Oranlar arası karşılaştırmalar için Binomial test uygulanmıştır. İstatistiksel değerlendirmeler, Statistical Package for the Social Science (SPSS v22) programında yapılmıştır ve $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.11.Araştırmanın Etik Yönü

Araştırma, T.C. Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 25.08.2015 tarihli 2015/164 sayılı yazısında belirtilen kurul kararı ile etik ve bilimsel açıdan onaylanmıştır (Ek 3).

4. BULGULAR

4.1.Hasta Grubunun Genel Özellikleri

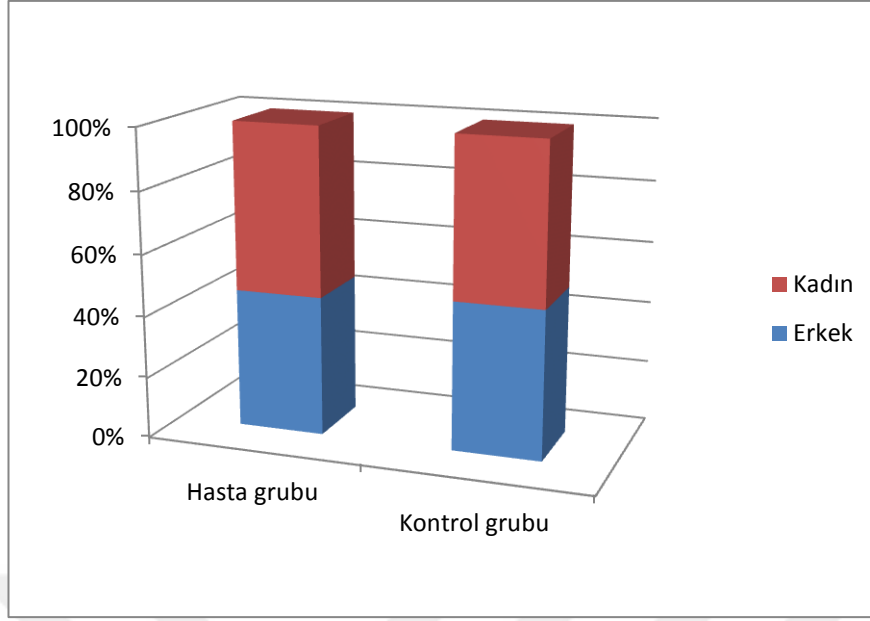
Araştırmanın yürütüldüğü 10 aylık süre içerisinde mantar yeme sonucu semptom ve bulgu gelişmesi nedeniyle acil servise başvuran toplam 33 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir.

Çalışmamızdaki vaka grubu hastalarının yaş ortalamasının $48,94 \pm 17,28$ yıl, kontrol grubu hastalarının yaş ortalamasının ise $50,61 \pm 22,85$ yıl olduğu görülmüştür (Tablo 3).

Çalışmaya dâhil edilen mantar zehirlenmesi hastalarının %54,5 (n:18) 'i kadınlardan, %45,5 (n:15) 'i erkeklerden oluşmaktadır. Kontrol grubu hastalarının ise %51,5 (n:17) 'i kadınlardan, %48,5 (n:16) 'i erkeklerden oluşmaktadır (Şekil 9).

Tablo 3. Vaka ve kontrol gruplarının hasta yaşı açısından karşılaştırılması

Grup	n	Ortalama	Std. Sapma	Ortanca	Minimum	Maksimum	p
Hasta Grubu	33	48,94	17,284	50	20	80	0,918
Kontrol Grubu	33	50,61	22,857	46	19	93	
Toplam	66	49,77	20,124	50	19	93	



Şekil 9: Hasta ve kontrol grubunun yüzde olarak cinsiyet dağılımı

4.2.Mantar Alan Hastaların Başvuru Semptomları

Vaka grubu hastalarının başvuru şikayetleri Tablo 4’te belirtilmiştir.

Mantar zehirlenmesi nedeniyle acil servisimize başvuran hastalarda başvuru anında en sık görülen semptom, mide bulantısıdır (%94, n=31). Bulantı gözlenme oranı diğer başvuru şikayetleri ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,001$).

Mantar zehirlenmesi nedeniyle başvuran hastaların %85 (n=28) ’inde kusma gözlenirken geriye kalanında gözlenmemiştir. Kusma gözlenme oranı diğer başvuru şikayetleri ile karşılaştırıldığında anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p<0,001$).

İshal, halsizlik ve diğer yakınmalar gözlenen hastaların oranları ise ilgili yakınmaların gözlenmediği bireylerin oranlarından anlamlı düzeyde daha düşüktür (her biri için $p<0,05$).

Karın ağrısı gözlenen ve gözlenmeyen vaka grubu hastalarının sayısında anlamlı düzeyde fark yoktur ($p>0.05$).

Tablo 4. Mantar Alan Hastaların Başvuru Semptomları

	Kategori	n	Gözlenen Oran	P
Bulantı	Var	31	% 94	<0,001
	Yok	2	% 6	
	Toplam	33	%100	
Kusma	Var	28	% 85	<0,001
	Yok	5	% 15	
	Toplam	33	% 100	
Karın Ağrısı	Var	15	% 45	0,728
	Yok	18	% 55	
	Toplam	33	% 100	
İshal	Yok	27	% 82	<0,001
	Var	6	% 18	
	Toplam	33	% 100	
Halsizlik	Yok	27	% 82	<0,001
	Var	6	% 18	
	Toplam	33	% 100	
Diğer	Yok	26	% 79	0,001
	Var	7	% 21	
	Toplam	33	% 100	

4.3.Mantar Alım Zamanı ile Semptomlar Arasındaki İlişki

Mantarın ne kadar süre önce alındığı ile semptomlar arasındaki ilişkiye ait veriler Tablo 5’de sunulmuştur.

Ortanca alım zamanları açısından karın ağrısı yakınması gözlenen ve gözlenmeyen hastalar arasında anlamlı düzeyde bir fark yoktur.

“Diğer” yakınmaların gözlendiği ve gözlenmediği bireylerde ortanca alım zamanı değeri bakımından anlamlı düzeyde bir fark yoktur.

Tablo 5.Mantarın alım zamanı ile semptomlar arasındaki ilişki

		Mantar Alımından Başvuru Anına Kadar Geçen Süre					
		n	Ortalama (saat)	Standart Sapma	Ortanca (saat)	Minimum	Maksimum
Bulantı	Yok	2	14	2,83	14	12	16
	Var	31	9,53	6,43	9	2	25
Kusma	Yok	5	14,6	1,67	15	12	16
	Var	28	8,95	6,5	7,25	2	25
Karın Ağrısı	Yok	18	9,06	5,96	8,5	2,5	24
	Var	15	10,7	6,87	11,5	2	25
İshal	Yok	27	9,74	6,59	11	2	25
	Var	6	10,08	5,58	9,25	3	16,5
Halsizlik	Yok	27	10,17	6,53	11	2	25
	Var	6	8,17	5,65	7,5	3	16,5
Diğer	Yok	26	9,85	6,8	9,5	2	25
	Var	7	9,64	4,67	11	2,5	15

4.4. Serum ve idrarda alfa amanitin düzeyleri arasında hasta ve kontrol grubu arasında fark var mıdır ve varsa ne gibi farklılıklar bulunmaktadır

Çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubundan alınan serum ve idrar örneklerinde alfa amanitin saptanmamıştır.

4.5. Serum ve idrarda alfa amanitin düzeyleri ile olgularda ortaya çıkan semptomlar ve semptomların başlangıç süreleri arasındaki ilişki

Çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubundan alınan serum ve idrar örneklerinde alfa amanitin saptanmadığından olgularda ortaya çıkan semptomlar ve semptomların başlangıç süreleri ile alfa amanitin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

4.6.Mantar zehirlenmesi sonucu başvuran hastalarla kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri açısından karşılaştırılması

Glukoz, AST, D.Bil değerleri açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark vardır ($p<0,05$). Veriler tablo 6’da belirtilmiştir.

ALT, İ.Bil, T. Bil, değerleri açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde bir fark yoktur ($p>0,05$).

INR değeri açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark vardır ($p<0,05$).

BUN, Kreatinin değerleri açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde bir fark yoktur ($p>0,05$).

AST ve Glikoz değeri Hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, INR, D.Bil değerleri kontrol grubundaki bireylerde anlamlı düzeyde daha yüksektir.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması

Biyokimya	Hasta Grubu n =33		Kontrol grubu n=33		P değeri
	Ortalama($\pm$ st.sapma)	Ortanca(min-max)	Ortalama($\pm$ st.sapma)	Ortanca(min-max)	
Glukoz	145($\pm$ 57,85)	127(73-313)	103($\pm$ 41,96)	105(0-178)	0,01
ALT	25($\pm$ 11,32)	23(9-59)	23($\pm$ 14,48)	20(9-80)	0,158
AST	21($\pm$ 11,57)	18(5-46)	16($\pm$ 12,24)	12(5-56)	0,035
INR	1($\pm$ 0,13)	0,97(0,78-1,33)	1($\pm$ 0,33)	1,08(1-2,7)	0,01
D.BİL	0,13($\pm$ 0,07)	0,1(0,02-0,34)	0,16($\pm$ 0,08)	0,1(0,09-0,39)	0,038
İ.BİL	0,4($\pm$ 0,25)	0,3(0,06-1,07)	0,36($\pm$ 0,26)	0,3(0,07-1,33)	0,49
TOT.BİL	0,52($\pm$ 0,26)	0,5(0,15-1,21)	0,52($\pm$ 0,32)	0,4(0,17-1,67)	0,98
BUN	14,5($\pm$ 4,85)	14(6-29)	18,5($\pm$ 17,83)	13(5-100)	0,67
Kreatinin	0,87($\pm$ 0,19)	0,89(0,48-1,23)	1,02($\pm$ 0,5)	0,92(0,44-2,5)	0,44
Alfa.A	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

4.7. Mantar zehirlenmesi sonucu başvuran hastalara acil serviste ne tür tedaviler uygulanmıştır?

Mantar zehirlenmesi sonucu başvuran bireylerin %67 (n:22) 'sine mide lavajı yapılmıştır. Mide lavajı uygulanan ve uygulanmayan bireylerin oranları arasında anlamlı düzeyde bir fark yoktur ($p=0.080$).

Vaka grubunun %88 (n:29) 'ine aktif kömür tedavisi verilmiştir. Aktif kömür tedavisi uygulanan bireylerin oranı uygulanmayanlarınkinden anlamlı düzeyde yüksektir ($p<0,001$).

Mantar zehirlenmesi sonucu başvuran bireylerin tamamına sıvı tedavi uygulanmıştır.

Vaka grubunun %70 (n:23)'ine semptomatik ilaç tedavisi verilmiştir. İlaç tedavisi uygulanan bireylerin oranı uygulanmayanlarınkinden anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,035$).

Tablo 7. Hasta grubunda tedavi uygulama şekilleri

Kategori	Kategori	n	%	P
Mide Lavajı	Yapıldı	22	% 67	0,08
	Yapılmadı	11	% 33	
	Toplam	33	% 100	
Aktif Kömür	Verildi	29	% 88	<0,001
	Verilmedi	4	% 12	
	Toplam	33	%100	<0,001
Sıvı Tedavisi	Verildi	33	%100	
	Toplam	33	%100	
İlaç Tedavisi	Verilmedi	10	% 30	0,035
	Verildi	23	% 70	
	Toplam	33	%100	

4.8.Mantar zehirlenmesi sonucu acil servise başvuran hastaların acil servisten taburculuk - servise yatış durumu

Mantar zehirlenmesi sonucu acil servise başvuran 8 (%24,2) hastaya yatış verilmiştir, 25 hasta (%75,8) ise acil servisten taburcu edilmiştir. Taburcu olanların oranı yatış kararı verilenlerinkinden anlamlı düzeyde daha yüksektir ($p=0.005$).

Tablo 8.Hastaların taburculuk - servise yatış durumu

		n	%	p
İzlem	Taburcu	25	75,8	0,005
	Yatış	8	24,2	
	Total	33	100	

5. TARTIŞMA

Mantar intoksikasyonları yaygın olarak karşılaşılan bir sağlık sorunu olmasına rağmen, tanı ve tedavi protokolleri günümüz tıp dünyasında yeterince netliğe kavuşmamıştır. Alınan mantarın tanımlanması zor ve zaman alıcı olabilir. Çoğunlukla toplayıcılar farklı mantar türlerini bir arada topladıklarından intoksikasyona neden olan mantar türü çoğunlukla belirlenememektedir. Bu nedenle hastalarda tedavi mantarı tanımlama çabalarından ziyade hastanın belirtilerine göre yönlendirilir (48). Belli mantar türlerinin sebep olduğu coprinus, GI, muskarin, pantherina, psilosibin, gyromitra, orellanus ve phalloides sendromlarında görülen belli bulguların tanınması tedaviyi yönlendirmede faydalı olacaktır.

Amanita phalloides mantarı içinde en fazla oranda bulunan amanitin grubu toksin alfa amanitindir. Zehirlenmeden sorumlu olan toksin olarak da bu toksin tanımlanmış, diğerleri etraflıca araştırılmamıştır. Fakat Düzce ilinde mantar zehirlenmesi nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda serum ve idrarda toksin çalışılmasıyla ilgili bir çalışma yapılmamıştır. Alfa amanitin hücrelerde protein sentezinin ilk basamağı olan transkripsiyonu gerçekleştiren RNA polimeraz II enzimine bağlanarak inhibe eder. Protein sentezini gerçekleştiremeyen hücre, mevcut proteinler bitene kadar birkaç gün daha yaşar ve sonra ölür (6). Bu etki nükleus içeren tüm hücrelerde oluşmasına rağmen, alfa amanitin emilim sonrası hemen karaciğer tarafından alındığı için asıl toksik etki karaciğer hücrelerinde görülmektedir. Ayrıca toksin böbreklerden atıldığından, karaciğer kadar olmasa da böbrek toksisitesi de görülmektedir (7).

Çalışmamızda hastaların hiçbirinde etken mantarın cinsi kesin olarak belirlenememiştir. Mantar yeme öyküsü ve bununla ilişkilendirilen klinik şikâyetleri mevcut tüm hastalar mantar zehirlenmesi olarak kabul edilmiştir. Acil servise başvuran hastalara mide lavajı, aktif kömür uygulaması ve damar yolu açılarak sıvı ve semptomatik ilaç tedavisi verilmiştir. Hastalar acil serviste gözlemlenip, karaciğer-böbrek fonksiyonları, koagülasyon testleri, kan sayımı ve elektrolit düzeyleri takip edilmiştir. Acil servis takibi sonrasında uygun görülen hastalar acil servisten taburcu edilmiş, taburculuğu uygun görülmeyen hastaların ise servise yatışı yapılmıştır. Yatış kararı verilirken hastaların diğer aile bireyleri arasında mantar yiyip hastalanan başka

kişiler olup olmadığı ve mantar alımından hastaneye başvuru zamanına kadar geçen süre göz önüne alınmıştır. Ailesinde mantar yeme sonrası semptomlar ortaya çıkanlarda semptomların mantar zehirlenmesine bağlı olabileceği ve semptomları geç ortaya çıkan hastalarda gastrointestinal sendrom gibi basit bir zehirlenme tablosu değil KC yetmezliğine kadar gidebilecek ciddi bir zehirlenme tablosu görülebileceği için aile öyküsü olan ve mantar alımından sonra geç semptom veren hastalar, hastaneye yatırılmıştır.

Çalışmamızda mantar zehirlenmesi sonucu acil servise başvuran hastalardan alınan serum ve idrar örneklerinde alfa amanitin saptanmamıştır. Bu nedenle olgularda ortaya çıkan semptomlar ve semptomların başlangıç süreleri ile alfa amanitin düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilememiş ama vaka grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında glukoz, AST, INR, D. Bil., değerleri açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark olduğu görülmüştür ve kontrol grubunda daha yüksek saptanmıştır. Kontrol grubunda yüksek saptanması, mantar zehirlenmesiyle başvuran hasta grubunda alfa amanitin saptanmamış olmasından yani karaciğer hasarı oluşturacak bir zehirlenme tablosu olmamasından kaynaklanmış olabilir. Bu durumun olası bir diğer nedeni de kontrol grubunun tamamen sağlıklı bireylerden değil acil servise başvuran hastalardan seçilmiş olması ve bu hastaların KC enzimlerindeki hafif yükseklik (örn. hepatosteatosa bağlı) olabilir. Kontrol grubunda INR yüksekliğinin sebebi kontrol grubundaki bireylerin olası ASA ve varfarin kullanımı olabilir. ALT, İ.Bil, T. Bil, BUN, kreatinin değerleri açısından ise gruplar arasında anlamlı düzeyde bir fark yoktur. Bu durumun nedeninin de yukarıda belirtildiği gibi çalışmamızdaki hastaların yediği mantarların KC ve böbreğe toksik etkilerinin olmaması olduğunu düşünüyoruz.

Mantar zehirlenmesi olgularında cinsiyet ve yaş dağılımı incelendiğinde, şimdiye kadar yapılmış olan çalışmaların büyük bir kısmında (9,49,51,52,53,54) olguların genellikle orta yaşlı olduğu ve kadın erkek oranının birbirine yakın olduğu görülmüştür. Eren ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, 2004 yılında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na başvuran 58 erişkin mantar intoksikasyonu hastasının % 48,3'ünün kadın olduğu, yaş ortalamalarının; erkeklerde 36,3±2,1, kadınlarda 39,2±3,1 yıl olduğu tespit edilmiştir (9). Hoccoğlu ve ark. tarafından 1993-2006 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve

Zehir Danışma Merkezi'ne bildirilen 799 erişkin mantar intoksikasyonu hastasının klinik ve demografik özelliklerinin değerlendirildiği çalışmada 292 (% 57,9) hastanın kadın olduğu, erişkin yaş ortalamasının $39\pm0,7$ yıl olduğu tespit edilmiştir (51). Yardan ve ark.'larının 317 mantar intoksikasyonu hastası üzerinde yaptıkları çalışmada % 67,5 hastanın kadın olduğu, hastaların yaş ortalamasının $46,0\pm16,3$ yıl olduğu tespit edilmiştir (52). Badsar ve ark.'larının 2006-2011 yılları arasında İran'da yaptıkları çalışmada 13-75 yaş arası 102 mantar intoksikasyonu hastasının % 53,9'unun kadın olduğu, yaş ortalamasının $36,1\pm15,6$ yıl olduğu tespit edilmiştir (53). Altuntaş, "Acil Servise Mantar İntoksikasyonu nedeni İle Başvuran Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi" çalışmasında, hastaların 169 (%40,2)'unun erkek, 251 (%59,8)'inin kadın olduğu ve hastaların yaşlarının ortanca değerinin 46 (18-92) yıl olduğu tespit edilmiştir (49). Hong Kong Zehir Bilgi Merkezi tarafından yürütülen ve 1 Temmuz 2005 ile 30 Haziran 2015 tarihleri arasında Merkezi'ne bildirilen 67 mantar zehirlenmesi vakasının % 57 (n=38) 'i kadın, % 43(n=29) 'ü erkek, medyan yaş 47 olarak tespit edilmiştir (54). İsviçre Acil Servisinde 11 yıllık mantar zehirlenmesi başvurusu ile ilgili retrospektif bir çalışmada 87 vakanın %53 (n=46) 'ü kadın, %47 (n=41) 'si erkek ve yaş ortalamasının $44.0\pm16,8$ olduğu tespit edilmiştir (55).

Bizim çalışmamızdaki vaka grubu hastalarının yaş dağılımı incelendiğinde hastaların yaş ortalamasının $48,94 (\pm17,284)$ olduğu görülmektedir. Çalışmamıza dâhil edilen mantar zehirlenmesi hastalarının %54,5 (n=18)'i kadınlardan, %45,5 (n=15)'i erkeklerden oluşmaktadır. Bizim çalışmamızda, cinsiyetler arasındaki fark istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamakla birlikte, hastaların çoğu orta yaşlı ve kadındır.

Mantarın cinsine bağlı olarak, alımdan sonra gözlenen yakınmalar hafif gastrointestinal belirtiler ile organ yetmezliği ve ölümle sonuçlanan toksik etkiler arasında değişkenlik göstermektedir. Yardan ve ark. çalışmasında 317 hastadan 275 (%86,8)'inin bulantı ile, 253 (%79,8)'ünün kusma ile başvurduğu ve hastalardan 67 (%21,1)'sinde bulantı ve kusmaya ishalin de eşlik ettiği bildirilmiştir (52). Badsar ve ark. çalışmasında, hastaların % 83,5'inin bulantı, % 86,4'ünün kusma, % 16,1'inin ishal şikâyeti ile başvurduğu belirtilmiştir (53). Çevik ve ark.'larının 1994-2004 yılları arasında Eskişehir Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine

başvuran 307 mantar intoksikasyonu hastası üzerinde yaptıkları çalışmada, hastaların %49,5'inde bulantı, %9,5'inde kusma, %8,5 hastada ise karın ağrısı tespit edilmiştir (56). Hong Kong'da yapılan çalışmada hastaların %90 (n=60)'unda kusma, diyare ve karın ağrısı tespit edilmiştir (54). İsviçre'de yapılan çalışmada hastaların %82 (n=71)'sinde bulantı-kusma, %68'inde diyare, %8 'inde karın ağrısı tespit edilmiştir. Giannini ve ark. Tarafından 1998-2002 yılları arasında İtalya Floransa Üniversitesi Careggi Genel Hastanesi Toksikoloji Birimine kabul edilen 111 amatoksin zehirlenmesi hastasının retrospektif değerlendirildiği çalışmada hastaların % 83,8 (n=93)' de bulantı-kusma, %91,9 (n=102)'unda ishal tespit edilmiştir (57). Bizim çalışmamızda mantar zehirlenmesiyle başvuran 33 hasta değerlendirilmiştir. En sık başvuru şikayetleri, literatürdeki diğer çalışmalarla benzer şekilde %94 (n:31) ile bulantı ve %85 (n:28) ile kusma olarak saptanmıştır. Bunu %45 (n:15) ile karın ağrısı, %82 (n:27) ile ishal izlemektedir. Diğer yakınmalar ise toplamda %79 (n:26)'unda gözlenmiştir. Hastaların çoğunun GI semptomlarla geldiği göz önünde bulundurulduğunda erken toksisite tablosu söz konusudur sonucuna varılabilir, dolayısıyla *Agaricus xanthodermus*, *Boletus satanas*, *Entoloma lividum*, *Hebeloma crustuliniforme*, *Hypholoma fasciculare*, *Lactarius helvus*, *Omphalotus olearius*, *Ramaria formosa*, *Russula emetica* türü mantarlar akla gelmektedir. Bu mantar türlerinde alfa amanitin toksini bulunmamaktadır. Bizim vakalarımızda da alfa amanitin saptanmamasının nedeni zehirlenme tablosunun bu mantar türlerinden birisine bağlı olarak ortaya çıkmış olması olabilir.

İtalya'da yapılan bir çalışmada mantar alımıyla hastaneye kabul arasındaki süre ortalama $37,6 \pm 2,5$ saat olarak tespit edilmiştir (57). Bizim çalışmamızda mantar alımını takiben minimum 2 saat maximum 25 saatte acil servise başvuru yapılmıştır. Ortanca değer 11 saat bulunmuştur. Acil servise başvuru süreleri göz önüne alındığında zehirlenme tablosuna *Cortinarius orellanus*, *C.orellanoides*, *C. Splendens* dışındaki mantar türlerinin sebep olabileceği düşünülmüştür. Çünkü bu saydığımız mantarlara bağlı zehirlenmelerde klinik tablo daha geç ortaya çıkmaktadır.

Mantar intoksikasyonlarının tedavisinde genel yaklaşım dekontaminasyon, sıvı elektrolit desteği ve klinik duruma uygun diğer tedavi uygulamalarıdır. Altuntaş çalışmasında 226 (%53,8) hastaya mide lavajı, 272 (%64,8) hastaya aktif kömür uygulanmıştır. Kırkaltı (%11) hastada aktif kömür uygulaması tekrarlanmıştır. Dört yüz on dokuz (%99,8) hastaya intravenöz (IV) sıvı tedavisi başlanmıştır(48). Bizim çalışmamızda hastaların %67 (n=22) 'sine mide lavajı yapılmış ve %88 (n=29) 'ine aktif kömür tedavisi verilmiştir. Hastaların tamamına (n=33) sıvı tedavi uygulanmıştır. Hastaların %70 (n=23)'ine semptomatik ilaç tedavisi verilmiştir. Bizim çalışmamızda gastrik lavaj ve aktif kömür uygulanma oranı Altuntaş çalışmasına göre daha yüksek olmasında bizim vakalarımızın hepsinin Düzce İli içerisinde olması ve büyük çoğunluğunun ilk başvuru merkezinin hastanemiz olması etkili olmuş olabilir.

Altuntaş çalışmasında hastanede takipleri sonrası 389 (%92,6) hasta taburcu edilmiştir. Ondokuz (% 4,5) hasta ayaktan tetkike çağrılmış, 2 (% 0,5) hasta kaybedilmiş, 10 (% 2,4) hasta karaciğer nakli için ileri merkezlere sevk edilmiştir (49). Hong Kong'da yapılan bir çalışmada ise 64 (%95,5) hasta taburcu edilmiş, 1 (%1,5) hasta kaybedilmiş, 2 (%3) hastaya karaciğer transplantasyonu yapılmıştır (54). İsviçre'de yapılan bir çalışmada da 11 (%13) hastaya yatış kararı verilmiştir ve kaybedilen hasta olmamıştır (55). Bizim çalışmamızda mantar zehirlenmesi sonucu acil servise başvuran hastaların %75,8 (n=25)'i taburcu olurken diğerleri (n=8) hastaneye yatırılmıştır. Çalışmamızda yoğun bakım gereksinimi ya da karaciğer nakli için ileri merkezlere sevk edilen hasta veya mortal seyreden vakamız olmamıştır. Hasta sayımızın azlığı, hastalardan alınan serum ve kan örneklerinde alfa amanitin saptanamamış olması, mortal seyreden vakamızın olmamasını açıklayabilir. Bu aynı zamanda daha çok erken toksisiteye neden olan mantar zehirlenmelerine işaret etmektedir. Çalışmamız süresince taburcu edilen hastalardan daha sonra şikayetleri tekrarlayıp veya yeni şikayetler ortaya çıkıp yeniden başvuran hasta olmamıştır. Bu da latent dönem görülen klinik tabloya neden olan mantar türleri ile bir zehirlenme olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda hastalarla kontrol grubu arasında ALT, İ.Bil, T.Bil, BUN, Kreatinin değerleri açısından anlamlı düzeyde fark tespit edilmemiştir. Glukoz, AST,

INR, D.Bil değerleri açısından gruplar arasında anlamlı düzeyde fark vardır. AST ve Glikoz değeri hasta grubunda anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, INR, D.Bil değerleri kontrol grubundaki bireylerde anlamlı düzeyde daha yüksektir. Tek başına AST ykseklіęi mantar zehirlenmesi için anlamlı olmayabilir.

Çalışmamızda ortanca alım zamanları açısından karın ağrısı ve diğer yakınmaların gözlendiği hastalarla gözlenmediği hastalar arasında anlamlı düzeyde bir fark yoktur. Hastaların yakınmalarının yaklaşık aynı dönemde başlaması, aynı mantar türleriyle veya benzer bir klinik tabloya yol açan mantar türleriyle zehirlenmiş olabileceklerini düşündürmektedir.



6. SINIRLILIKLAR

Çalışmamızdaki sınırlamaların başında çalışmaya dâhil edilen hasta sayısının azlığı gelmektedir. Çalışmamız bir uzmanlık tezi olduğu ve belli bir sürede bitirilmesi gerektiği, planlanan sürede de beklenen sayıda hasta başvurusu olmadığı için hasta sayımız düşüktür. Daha fazla sayıda hastanın dâhil edilebileceği bir çalışmada daha sağlıklı sonuçlara erişilmesi beklenebilir. Çalışmaya alınacak hasta sayısını arttırmak için çalışma çok merkezli olarak yapılabilir. Bu sayede daha çok hastaya erişim sağlanabilecektir. Ayrıca çalışmamızda on ay içerisinde başvuran hastalar çalışmaya dâhil edildiği için hasta sayısını artırmak için süre daha da uzun tutulabilir. Hem çok merkezli hem de daha uzun süreli çalışmalarla hasta sayısının arttırılması ve mevsimsel dağılımın değerlendirilmesi açısından avantaj sağlanmış olur. Bu sayede diğer mantar türleriyle gerçekleşen ve daha farklı klinik tabloların görüldüğü başka vakalar da değerlendirmeye dahil edilebilir.

Çalışmamızda alfa amanitin düzeyleri venöz kan örneklerinde ve idrarda araştırılmıştır. Bu değerler yanında alınan mantar numunesinin de laboratuvar şartlarında incelenmesi daha ayrıntılı sonuçlara ulaşılmasını sağlayabilir. Çalışmamızdaki olgulardan mantar örneği alınamadığından, mantar örneğinde alfa amanitin, beta amanitin, gama amanitin, falloidin ve fallasidin toksinleri çalışılamamıştır.

7. SONUÇLAR

Çalışmamızda mantar zehirlenmesi sonucu acil servise başvuran olguların ayrıntılı analizi yapılmıştır. Çalışmamızdaki hasta ve kontrol grubundan alınan serum ve idrar örneklerinde alfa amanitin saptanmadığından olgularda ortaya çıkan semptomlar ve semptomların başlangıç süreleri ile alfa amanitin düzeyi arasındaki ilişki değerlendirilememiştir. Bulantı ve kusma gözlenme oranı anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır.

Acil servise bulantı ve kusma ile başvuran hastalarda, acil hekimi tarafından mantar yeme öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. Hastaların mantar yeme zamanı ile semptomların başlama zamanı arasındaki fark uzadıkça hastanın daha toksik (veya KC toksitesi yüksek) bir mantarla zehirlenmiş olabileceği ve bu yüzden daha uzun süre gözetim altında tutulması gerektiği akıldan çıkarılmamalıdır. Yine bu vakalarda aile öyküsünün bulunması vakanın mantar zehirlenmesi olabileceği konusunda yol göstericidir.

Batı Karadeniz Bölgesinde mantar tüketimine bağlı zehirlenmeler oldukça sık görülmektedir. Özellikle kırsal kesimde doğadan toplanan yabani mantarların tüketimine bağlı zehirlenme olgularının sıklığı nedeniyle bölge halkı eğitilmelidir. Düzce’de çok fazla mantar tüketildiğinden, bölge halkı semptomları önemsemediğinden, doğadan topladığı mantara güvendiğinden ve semptomları mantara bağlamadığından acil servise başvuru süresi uzundur. Çalışmamız mantar zehirlenmesine bağlı başvuruların klinik özellikleri, acil tedavisi ve takibi ile ilgili verileri ortaya koymaktadır. Çalışmamızda mortal seyreden vaka görülememiş olmakla birlikte, çalışmamızın kısıtlılıkları da göz önünde bulundurulduğunda, Düzce’de ölümcül zehirlenmelerle de karşılaşılması hala olasıdır. Mantar zehirlenmesi önlenabilir bir sağlık sorunu ve ölüm nedenidir. Mantar zehirlenmesi nedeniyle sağlık kuruluşlarına başvuruların sayısını azaltarak sağlık sistemi üzerindeki yükü hafifletmek ve can kayıplarını da azaltmak için doğadan toplanan yabani mantarların yenmemesi konusunda toplum bilinçlendirilmelidir.

8. KAYNAKLAR

1. Bresinsky A, Besl H. A Colour Atlas of Poisonous Fungi. London: Wolf Publishing, 1990; 24-9.
2. Mat A. Türkiye’de mantar zehirlenmeleri ve zehirli mantarlar. İstanbul: Nobel Yayınları, 2000; 15-63.
3. Işıloğlu M, Gücin F, Mat A. Kasım 1994’te İstanbul’da meydana gelen mantar zehirlenmeleri. Ekoloji-Çevre Dergisi 1995;14(4):22-8.
4. Vetter J. Toxins of Amanita Phalloides. Toxicon 1998;36(1):13-24.
5. Wieland T. [Structure and mode of action of the amatoxins]. [Article in German]. Naturwissenschaften. 1972;59(6):225-31.
6. Gong XQ, Nedialkov YA, Burton ZF. Alpha-amanitin blocks translocation by human RNA polymerase II. J Biol Chem 2004;279(26):27422-7.
7. Faulstich H, Talas A, Wellhöner HH. Toxicokinetics of labeled amatoxins in the dog. Arch Toxicol 1985;56(3):190-4.
8. Nurhan Ö. Ulusal Zehir Danışma Merkezi 2008 Yılı Çalışma Raporu. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi. 2009; 3: 29-58
9. 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.
10. Tezcan S. Epidemiyoloji Tıbbi Araştırmaların Yöntem Bilimi, Hacettepe Halk Sağlığı Vakfı. 1992; 92:1
11. Özer Z. Şapkalı Mantarlar. *Bilim ve Teknik* Haziran 1999; 378: 95-96.
12. Campbell, R. 2008. Biyoloji. Ertunç G. ve ark.(Ed.), Biyolojik Çeşitliliğin Evrensel Tarihi, 2. Baskı. İstanbul, Palme Yayıncılık; 2008: 616-631
13. Gücin F. Makromantarlar. *Bilim ve Teknik* 1994; 325: 75-79.
14. Mat A. Halüsinogen Mantarlar. *Bilim ve Teknik* Kasım 1997; 359: 64-67.
15. San A. Fungus (mantar)ların yaşamımızdaki Yeri. *Bilim ve Teknik* Eylül 1990; 272: 46-47.
16. Hatfield, G.M., "Toxic mushrooms", in: Kinghorn.A.D. (Ed.), Toxic plants, 7-58, Columbia University Press, New York 1979.
17. Baytop, T., "Türkiye'nin zehirli bitkileri", bkz.: Baytop.T. (Ed.), Türkiye'de

zehirli bitkiler, bitki zehirlenmeleri ve tedavi yontemleri, 5-130, İstanbul Univ.Yay.No.3560, Genclik Basımevi, İstanbul 1989.

18. Boztok K, Atila F. Zehirli Mantarlar. Türk Farmakoloji Derneği, Klinik Toksikoloji Çalışma Grubu. 2012; 4:2

19. Nelson L, Lewin N, Goldfrank L. R, et al. Mushrooms. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Ninth Edition 2010; 1522-1533

20. Faulstich, H., Zilker, T.R., Amatoxins, in: Spoerke, D. G., Rumack, B.H. (Eds.), Handbook of mushroom poisoning: diagnosis and treatment, 279-287, CRC Press Inc., Boca Raton, 1994.

21. Jaeger,A., Orellanine Mushrooms, in: Spoerke,D.G., Rumack, B.H. (Eds.), Handbook of mushroom poisoning: diagnosis and treatment, 249-264, CRC Press Inc., Boca Raton, 1994.

22. Trestail, J.H., Monomethylhydrazine-containing mushrooms, in: Spoerke, D. G., Rumack, B. H. (Eds.), Handbook of mushroom poisoning: diagnosis and treatment, 279-287, CRC Press Inc., Boca Raton, 1994.

23. Young,A., Muscarine-containing mushrooms, in: Spoerke.D.G., Rumack,B.H. (Eds.), Handbook of mushroom poisoning: diagnosis and treatment, 289-301, CRC Press Inc., Boca Raton, 1994.

24. Smolinske, S.C., Psilocybin-containing mushrooms, in: Spoerke.D.G., Rumack,B.H. (Eds.), Handbook of mushroom poisoning: diagnosis and treatment, 309-324, CRC Press Inc., Boca Raton, 1994.

25. Hall,A.H., Hall, P.K., Ibotenicacid/muscimol-containing mushrooms, in: Spoerke,D.G., Ru-mack,B.H. (Eds.), Handbook of mushroom poisoning: diagnosis and treatment, 265-278, CRC Press Inc., Boca Raton, 1994.

26. Spoerke,D.G., Gastrointestinal irritant mushrooms, in: Spoerke, D.G., Rumack.B.H. (Eds.), Handbook of mushroom poisoning: diagnosis and treatment, 348-366, CRC Press Inc., Boca Raton, 1994.

27. Satar S, Bozkurt Ş. *Acilde Klinik Toksikoloji*, Adana: Nobel Kitabevi, 2009;639-48

28. Goldfrank LR. Mushrooms In: *Goldfrank'in toksikolojik aciller el kitabı*, İkizceli İ. 2008; 873-80.

29. Kunkel, D. B., Connor, D.A., Coprine-containing mushrooms, in: Spoerke,

- D.G., Rumack, B.H. (Eds), Handbook of mushroom poisoning, diagnosis and treatment, 303-307, CRC Press, Boca Raton 1994.
- 30.** Chilton, W.S., The chemistry and mode of action of mushroom toxins, in: Spoerke, D.G., Rumack, B. H. (Eds), Handbook of mushroom poisoning, diagnosis and treatment, 165-231, CRC Press, Boca Raton 1994.
- 31.** Hoelzer, M., Mushroom and plant ingestions, in: Reisdorff, E.J., Roberts, M., R., Wi-egenstein, J.G. (Eds), Pediatric Emergency Medicine, 762-766, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1993.
- 32.** Schultes, R. E., Hofmann, A., The botany and chemistry of hallucinogens, 45, Charles C. Thomas Publisher, Springfield. Illinois, 1980.
- 33.** Guçin, E., Baltepe, Ş., Ağır metal akümülatörü olarak şapkaklı mantarlar, Doğa Tr. J. of Botany, 13, 584-595, 1989.
- 34.** Wieland, Th., *Peptides of poisonous Amanita mushrooms*, Springer-Verlag, New York Inc., 1986.
- 35.** Belliardo, F., Massano, G., Determination of α -amanitin in serum by HPLC, *J. Liq. Chromatogr* 6, 551-558, 1983.
- 36.** Cessi, C., Fiume, L., Increased toxicity of α -amanitin when bound to a protein, *Toxicon* 6, 309-310, 1969.
- 37.** Belliardo, F., Massano, G., Accomo, S., Amatoxins do not cross the placental barrier, *Lancet* 7, 1381, 1983.
- 38.** Çetin H. Dâhiliye ve Pediatri Kliniklerinde 2005 ve 2006 Yıllarında Mantar İntoksikasyonu Ön Tanısıyla Yatırılan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Uzmanlık Tezi, 2007; 65-66
- 39.** Langescheid, C, Schmitz-Salue, H., Faulstich, H., Kramer, R., Scheeler, F., In vitro elimination of [3H] Methyl-Dehydroxymethyl- α -amanitin by four different extracorporeal detoxification methods, in: Faulstich, H., Kommerell, B., Wieland, Th., (Eds.), *Amanita toxins and poisoning, International Amanita Symposium 1978*, 137-146, Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden 1980.
- 40.** Vogel, G., The anti-amanita effect of Silymarin, in: Faulstich, H. Kommereil, B., Wieland, Th. (Eds.), *Amanita toxins and poisoning, International Amanita Symposium 1978*, 180-187, Verlag Gerhard Witzstrock, Baden-Baden 1980.
- 41.** Vogel, G., Tuchweber, B., Trost, W., Mengs, U., Protection by silibinin against

Amanita phalloides intoxication in beagles, Toxicol. Appl. Toxicol. 73, 355-362, 1984.

42. Mat, A., Türkiye'de mantar zehirlenmeleri ve *Silybum marianum* bitkisinin önemi, *Sendrom* 9 (9), 30-34, 1997.

43. Enjalbert F, Rapior S, Nougier-Soule J, et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. J Toxicol Clin Toxicol. 2002; 40: 715–757.

44. Costantino D, Damia G. Phalloidine intoxication. Results of various forms of treatment in 47 patients. Nouv Presse Med. 1977; 26, 2315-2317.

45. Vesconi S, Langer M, Lapichino G, et al. Therapy of cytotoxic mushroom intoxication. Crit Care Med. 1985; 13, 402-406.

46. Leray H, Canaud B, Andry C, et al. Amanita proxima poisoning: a new cause of acute renal insufficiency. Nephrologie. 1994; 15, 197-199.

47. Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T. Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. Journal of Hepatology. 2005; 42, 202–209

48. Tintinalli E J. Mushroom Poisoning. Tintinalli's Emergency Medicine. A Comprehensive Study Guide, 7th ed. 2011; Section 16. Chapter 214

49. Altuntaş M. Acil Servise Mantar İntoksikasyonu nedeni İle Başvuran Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun, Uzmanlık Tezi, 2013; 45-75

50. Elçioğlu Ö.C. Mantar İntoksikasyonu Olgularında Tedaviye Başlangıç Zamanıyla Prognoz Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul, Uzmanlık Tezi, 2009;42-67

50. Hocaoglu N, Kalkan Ş, Tunçok Y, ve ark. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezine Bildirilen Mantar Zehirlenmeleri. Türkiye Acil Tıp Dergisi. 2010; 10:3

52. Yardan T, Baydın A, Eden O, et al. Wild Mushroom Poisonings in the Middle Black Sea Region in Turkey: Analyses of 6 years. Human & Experimental Toxicology. 2010; 29, 767

53. Badsar A, Taramsari M R, et al. Mushroom Poisoning in the Southwest Region of the Caspian Sea, Iran: A Retrospective Study. Iranian Journal of Toxicology. 2013; 7:20

- 54.** Chan CK, Lam HC et al. Mushroom poisoning in Hong Kong:a ten year review. Hong Kong Med J. 2016 Apr;22(2):124-30.
- 55.** Schmutz M, Carron PN et al. Mushroom poisoning: a retrospective study concerning 11-years of admissions in a Swiss Emergency Department. Entern Emerg Med. 2016 Dec 17.
- 56.** Çevik AA, Ünlüoğlu İ, Ergün N, et al. Poisoning Severity Scores of Cases With Mushroom Poisoning Presenting to the Emergency Department. Turk Journal Emergency Medical 2007; 7:3
- 57.** Giannini L, Vannacci A et al. Amatoxin poisoning: A 15-year retrospective analysis and follow-up evaluation of 105 patients. Clinical Toxicology. 2007 Jun-Aug;45(5):539-42.

EKLER

Ek 1. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Başvuran Mantar Zehirlenmesi Olgularının Analizi'dir. Bu araştırmanın amacı mantar yedikten sonra rahatsızlanan ve acil servise başvuran hastaların demografik özellikleri, acil servise başvuru semptomları, mantarın acil servise başvurdan ne kadar süre önce alındığı, acil serviste takip süreci ve aldığı tedavilerin değerlendirilmesidir. Bu çalışmada yer almanız öngörülen süresi 9 ay olup, çalışmada yer alacak gönüllülerin sayısı 50'dir.

Bu çalışmada sizin için beklenen herhangi bir yarar ya da risk ve zarar bulunmamaktadır.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05055407254 no.lu telefondan Dr.Özlem AKMAN'a başvurabilirsiniz.

Bu çalışmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır (yapılacaksa ödeme miktarı yazılmalıdır); ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma Bilimsel Araştırma Projeleri(BAP) (kurum/kuruluş) tarafından desteklenmektedir.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Çalışmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada çalışmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi çalışmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin

gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel-Faks:

Tarih ve İmza:

Ek 2. Hasta takip formu

MANTAR ZEHİRLENMESİ SONUCU ACİL SERVİSE BAŞVURAN

HASTALARIN ARAŞTIRILMASI

ÇALIŞMA PROTOKOLÜ:

Olgu Sayısı :
Adı Soyadı :
Protokol No :
Yaşı :
Cinsiyeti : K() E()
Medeni Hali : Bekar () Evli ()
Giriş Tarihi ve Saati :
Çıkış Tarih ve Saati :
Cep Tel :
Ev Tel :
Adres :
Semptom ve Bulgular : Bulantı () Kusma () Karın Ağrısı()
ishal () Halsizlik ()
Diğer:
Mantar Alım Zamanı :
Mantar Toplama Alanı :
Karaciğer Hastalığı :
Böbrek Hastalığı :
Atopi Öyküsü :
Kullandığı İlaçlar :
Vital Bulgular : TA...../..... Nb...../dk Ateş.....C
SS...../dk
Genel Durum : Şuur..... GKS:
Labaratuar Sonuçları : Glukoz: AST: ALT: INR: Bilirubin:
BUN: Kreatinin:

Mantar Örneğinde : Alfa amanitin () Beta Amanitin () Gama
Amanitin ()

Falloidin () Fallacidin ()

Tedavi Yöntemi :

Takip ve Hastaneye Yatış :



Ek 3. Etik kurul onayı

2017/1164

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine Başvuran Mantar Zehirlenmesi Olgularının Analizi.
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Düzce Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Düzce Üniversitesi Tıp Fak. Morfoloji Binası 4. Kat Konuralp-Düzce
	TELEFON	0380 542 14 16
	FAKS	0380 542 13 02
	E-POSTA	duzceetik@duzce.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ

KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Harun GÜNEŞ			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Acil Tıp			
KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Acil Tıp Anabilim Dalı			
VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
DESTEKLEYİCİ				
PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
	FAZ 2	☐		
	FAZ 3	☐		
	FAZ 4	☐		
	Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
	Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
	İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
	İlaç dışı klinik araştırma	☐		
	Diğer ise belirtiniz İlaç dışı standart tedavi yöntemleri ile ilgili klinik araştırmalar.			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

DEĞERLEN DİRLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	14.08.2015		Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ahmet ATAÖĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine Başvuran Mantar Zehirlenmesi Olgularının Analizi.	
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	OLGU RAPOR FORMU		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ		Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	7000
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2015/164	Tarih: 25.08.2015	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Ahmet ATAÖĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hüseyin YÜCE	Tıbbi Genetik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. İlhan MAVİOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Handan ANKARALI	Biyoistatistik	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Mehmet YAŞAR	Genel Cerrahi	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Seyit ANKARALI	Fizyoloji	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Mete ÇAĞLAR	Kadın Doğum	Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Ufuk Turan Kürşat KORKMAZ	Kalp Damar Cerrahisi	Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Muhsine Zeynep YAVUZ	Farmakoloji	Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒	
Mustafa Salih EROL	Elektronik Mühendisi Biyomedikal Teknikeri	Düzce Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Sultan Ahmet DURDU	Sivil Üye	İş Adanı	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒	
Şerife SÜLEK	Avukat	Düzce Üniversitesi Hukuk Müşavirliği	E ☐ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Ahmet ATAÖĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.