

Mantar Zehirlenmeleri

Bilal TOKA, Ahmet Tarık EMİNLER, Mustafa İhsan USLAN, Aydın Şeref KÖKSAL, Erkan PARLAK

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Sakarya

GİRİŞ

Mantarlar doğada oldukça yaygın olarak bulunan canlılardır. Eski çağlardan bu yana doğadan toplanarak tüketilmekte olup, günümüzde önemli ticari değeri de olan bir besin kaynağı haline gelmiştir. Mantar tüketilmesi ile birlikte ortaya çıkan sağlık problemleri ülkemizde sık görülen ve bazen ölümlere yol açabilen önemli sorunlardandır. Bahar aylarında görülen yağmurlar gelişimleri için uygun doğal ortamı sağlar (1). Mantar kaynaklı zehirlenmeler bu nedenle sıklıkla ilkbahar ve sonbahar aylarında yağışların başlamasıyla kırsal bölgelerde, bahçeler ve açık alanlardan bilinçsiz toplanan mantarların tüketilmesi sonucu meydana gelmektedir (2). Yazılı ve görsel basın da kullanılarak yapılan uyarılara rağmen ülkemizde ve dünyada yabani mantar tüketimi ve bunlardan kaynaklanan sağlık problemleri hala önemini korumaktadır.

Coğrafi bölgelere göre değişkenlik göstermekle birlikte amatoksin içeren *Amanita* türü mantarlar tüm mantar zehirlenmelerinin %95 kadarından sorumluyken bunların yaklaşık yarısında *Amanita phalloides* türü mantar zehirlenmeleri gözlenmektedir (3). Bu nedenle bu yazıda ağırlıklı olarak amatoksin içeren mantar zehirlenmelerinde tanı ve tedavi yaklaşımları gözden geçirilmiştir.

EPİDEMİYOLOJİ

Dünya üzerinde bilinen 5.000'den fazla mantar türü bulunmakla birlikte bunlardan zehirli olanların sayısı 100 civarındadır, 15-20 türü ise tüketildiğinde potansiyel ölümcül özellik taşımaktadır (4,5). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda

yaklaşık 6000 mantar zehirlenmesi vakası görülmektedir. Bunların çoğunda toksik belirti olmamakta, ya da hafif veya orta düzeyde toksik etkiler görülmektedir. Toksik mantar alımlarının yaklaşık yarısı 6 yaş altı çocuklarda görülmekte, ve genellikle toksik olmayan ya da minimal toksik küçük bir parça veya bir tane mantar alımı ile sınırlı kalmaktadır. Amatör mantar toplayıcıları zaman zaman yenilebilir mantarlarla benzer morfolojik özelliklere sahip zehirli mantarları yanlışlıkla toplayabilmektedir. Ciddi toksisite veya mortalite de tipik olarak bu yanlış tanımlanan zehirli mantarların mantar toplayıcı yetişkinler ve paylaştıkları kişiler tarafından tüketilmesi sonucu görülmektedir.

PATOFİZYOLOJİ

Amatoksinler siklik oktapeptidlerdir. Mantar zehirlenmelerine bağlı ölümlerin yaklaşık %95'inden *Amanita phalloides* sorumludur (6). Amatoksinin alfa ve beta alt grupları bulunmakla birlikte en sık alfa amanitidin toksisitesi görülür. Isıya dirençlidirler, pişirilmeleri toksisitelerini azaltmaz (7). Amatoksinler gastrointestinal sistemden absorbe edilir ve portal dolaşım yoluyla karaciğere taşınırlar. Aktif transportla hepatosit membran proteinleri olan organik anyon taşıyıcı polipeptid (OATP) 1B3 ve sodyum taurokolat co-transporter (NTCP) ile toksin karaciğer hücresi içine taşınır ve hücrede birikir. Hücre içine taşınan amatoksin DNA bağımlı RNA polimeraz tip 2'ye bağlanır ve protein sentezini bozar ve hücrede apoptozis meydana gelir (8). Absorbe edilen alfa amatoksinin

%60 kadarı safrayoluyla atılır ve enterohepatik sirkulasyonla tekrar karaciğere gelir (9). Karaciğer dışında özellikle böbrekler de amatoksine duyarlıdır. Böbreklerde glomerullardan filtre olur ve proksimal tübüllerden tekrar reabsorbe olur, bu sırada böbreklerde akut tübüler nekroz meydana getirir (10). Proteinlere bağlanma oranı oldukça düşüktür, 48 saat içerisinde üriner ve gastrointestinal yolla atılır, idrar ve gaytada saptanabilir (11,12).

SEMPTOM ve BULGULAR

Mantar tüketilmesi sonrasında meydana gelen hastalık halinin fungal toksinlerle zehirlenmeler dışında başka sebepleri de olabilir. Özellikle tüketilmeden önce birkaç gün bekletilirse bakteri ve parazitlerin çoğalması için uygun ortam oluşur, bu durum da nontoksik mantarların tüketilmesiyle meydana gelen gastrointestinal rahatsızlıkları açıklar. Ayrıca zengin protein içerdiklerinden hipersensitize kişilerde alerjik reaksiyonları meydana getirebilirler (13).

Amatoksin zehirlenmelerinde semptomlar 4 fazda incelenebilir. İlk fazda diğer mantar zehirlenmeleri ve gastroenterit benzeri semptomlar ortaya çıkar ve ayırım yapılması zordur. Çoğu kez bu ilk faz asemptomatik de olabilir. Mantar alımından 4 ile 10 saat sonra kusma, karın ağrısı gibi şiddetli gastrointestinal semptomların ortaya çıktığı ikinci faz başlar. Karaciğer toksisitesi oluşturmayan diğer mantar zehirlenmelerinde ise bu dönem 1-2 saat sonra ortaya çıkar ve amatoksin zehirlenmelerinden ayırımında önemlidir. Birkaç saat süren 2. fazdan sonra hastanın rölatif olarak iyi hissettiği ancak karaciğer enzimlerinde yavaş bir artışla seyreden 3. faz başlar. Bu dönemde hastanın klinik semptomları düzelir ve 48-72 saat kadar sürer. Alımdan 4-8 gün sonra akut karaciğer ve böbrek yetmezliğinin geliştiği 4. faz görülür (14-16). 4. faz sonunda ensefalopati ve ölüm meydana gelebilir.

TANI

Semptomların geç başlaması nedeniyle amatoksin zehirlenmelerinde tanı koymak zordur. Mantar zehirlenmesi tedavisinde en önemli parametre alımından sonra hastaneye başvuru süresidir. Genellikle tüm mantar zehirlenmeleri nonspesifik gastrointestinal bulgular ile hastaneye başvuru (14). Bu nedenle tanıda en önemli veri detaylı bir anamnezdir. Amatoksin içeren mantar alımı olan asemptomatik hastalarda öncelikle aşağıdaki tetkikler yapılmalıdır;

- Serum elektrolitleri, kalsiyum ve fosfat düzeyi,
- Karaciğer fonksiyon testleri [aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), total protein, albümin, total ve direkt bilirubin],
- Protrombin zamanı (PT), parsiyel tromboplastin zamanı (PTT),
- Trombosit sayısını içeren tam kan sayımı,
- Kan üre ve kreatin düzeyleri,
- Tam idrar tetkiki,
- Fulminan karaciğer yetmezliği bulguları varsa kan gazı tayini, amonyak, kan şekeri, laktat, laktat dehidrogenaz (LDH) ve lipaz düzeyleri.

Olanak varsa amatoksin zehirlenmelerinde laboratuvar doğrulaması önerilir, ancak tedaviye başlamak için laboratuvar doğrulaması beklenmemelidir. Toksin düzeyi çalışılması için idrar örneği tercih edilir, ancak gastrik aspirat ve kanda da bakılabilir. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), yüksek performans likid kromatografi/spektrofotometri, veya enzim bağımlı immunoassay (ELISA) ve radyoimmunoassay yöntemleri kullanılabilir. Bunlardan ELISA testi ile idrarda amatinin bakılması teknik açıdan en kolay ve yüksek sensitiviteye sahip olanıdır (17). Amatoksin zehirlenmelerinde 4. günden sonra idrar veya kanda toksin saptanmaz (18).

TEDAVİ

Amatoksin zehirlenmelerinin yönetiminde günümüzde henüz bazıları tartışmalı olan bir çok tedavi yöntemi uygulanmaktadır (19). Semptomatik olgular semptomlar düzelenek mutlaka yatırılarak gözlem altında tutulmalıdır. Literatürde ciddi ve ölümcül zehirlenmeler tanımlanmışsa da çoğu olgu sorunsuz iyileşir (13).

Öncelikle hastanın stabilizasyonu ve havayolu desteği sağlanmalıdır. Amatoksin zehirlenmelerinde şiddetli bulantı ve kusma geliştiğinden genellikle bu hastaların agresif sıvı desteğine ihtiyaçları olmaktadır. Hastalara yeterli sıvı ve elektrolit desteği sağlanmalıdır. Hepatik hasarın artması ile gelişebilecek hipoglisemi gözden kaçırılmamalıdır ve gerektiğinde glukoz infüzyonu uygulanmalıdır (19). Hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yakından izlenmelidir.

Gastrointestinal Dekontaminasyon

Erken dönemde başvuran hastalara ilk olarak gastrik lavaj yapılması önerilmektedir, ancak son zamanlarda tüm zehirlenmelerde olduğu gibi mantar zehirlenmeleri için de bu durum tartışmalıdır. Gastrik lavaj esnasında mide içeriği de elde edilerek toksikolojik olarak incelenebilir.

Aktif Kömür

Amatoksin zehirlenmelerinde çoklu doz aktif kömür (ÇDAK) verilmelidir. Aktif kömür dozu mantar alımından sonraki 4 gün süresince, 4 saatte bir 0,5 gram/kg (maksimum doz 50 gram) olarak uygulanabilir. Amatoksin içeren mantar yenmesi sonrası genellikle şiddetli ishal görülebildiğinden aktif kömürün beraberinde laksatif kullanımından kaçınılmalıdır. Optimum yarar ÇDAK tedavisi mantar alımından sonra ilk 24 saat içinde başlanırsa sağlanabilmektedir. Amatoksinler safrayla atılır ve resirkülasyona uğrar (18). Safra ile atılım mantar alımından sonra 5 güne dek sürebilir. Aktif kömür amatoksinleri bağlar ve feçesle atılmasını sağlar (18). Amatoksin içeren mantar zehirlenmesi tanısıyla tedavi uygulanan 2.100 olguyu inceleyen bir derlemede tek başına destek tedavisi uygulananlar ile ÇDAK uygulanan hastalar karşılaştırılmış, tek başına destek tedavisi alan grupta %47 mortalite görülürken ÇDAK ile birlikte destek tedavisi uygulanan grupta mortalite %10 olarak saptanmıştır (20).

Penisilin G

300.000 ile 1.000.000 ünite/kg/gün dozunda yüksek doz iv penisilin uygulanmasının hepatositlerce amatoksin alımını inhibe ettiği yapılan çalışmalarda deneysel olarak gösterilmiştir. Penisilin G hepatosit membranında bulunan OATP B13 tarafından hücre içine amatoksin alımını inhibe ederek etki gösterir (6).

Silimarin ve Silibinin

Milk thistle (Silybum marianum) elde edilen silimarin 16. yüzyıldan bu yana karaciğer hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Günümüzde de Amerika Birleşik Devletleri'nde karaciğer hastalıklarının tedavisinde en sık kullanılan tamamlayıcı ve alternatif tedavi yöntemidir (21). Silimarin ve onun saflaştırılmış fraksiyonu olup intravenöz yolla da uygulanabilen silibinin de penisiline benzer bir etki ile hücre içine amatoksin alımını inhibe ederek amatoksin zehirlenmelerinin tedavisinde yarar sağlamaktadır (22). Amatoksin zehirlen-

melerinde silimarin 1 gr/gün oral veya silibinin ilk 1 saat 5 mg/kg iv uygulandıktan sonra 20 mg/kg/gün sürekli infüzyon şeklinde 6 gün süreyle uygulanabilir (23).

N-Asetilsistein

N-asetilsisteinin hücrelerde meydana gelebilecek serbest radikallere bağlı hasarı azalttığı ve antioksidan etkinliği ile fayda sağlayabileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan fare deneylerinde amatoksin zehirlenmelerinde N-asetil sisteinin hepatosellüler hasardan koruduğu gösterilememiştir (6). Yine de yan etkilerinin azlığı ve olası yararları göz önünde bulundurulduğunda tedavide kullanılabilir. Nitekim yapılan bir çalışmada silibinin ile N-asetilsisteinin birlikte kullanımı daha yüksek sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (27).

Diğer Tedaviler

Sitokrom p450 inhibisyonu yapan simetidinin yüksek doz (200 mg/saat iv) uygulanması ile amatoksin zehirlenmelerinde toksik metabolitlerin oluşumunu azaltarak mitokondrial hasar ve hepatosellüler nekrozu azalttığı da yapılan hayvan ve insan deneylerinde gösterilmiştir (24). Bunların dışında kortikosteroidler, vitamin C, aucubin ve thioktik asit geçmişte amatoksin zehirlenmelerinin tedavisinde kullanılmış ancak belirgin bir yarar sağladıkları saptanmadığından artık önerilmemektedirler.

Hemodiyaliz ve Hemoperfüzyon

Toksinlerin uzaklaştırılması amacıyla kullanılmışlardır. Ancak bu yöntemlerin etkinliği tartışmalıdır. Toksin bir kez alındığında hızla karaciğer hücrelerine ulaşmakta ve hücre içine alınmaktadır. Bu nedenle yapılan çalışmalarda hemodiyaliz ve hemoperfüzyonun toksinleri uzaklaştırmakta yararı olmadığı görülmüştür (25). Amatoksin zehirlenmelerinde akut böbrek yetmezliği gelişmedikçe hemodiyaliz önerilmemektedir (27).

Plazma Exchange Transfüzyonlar

Bir miktar fayda sağlamakla birlikte kontrollü çalışmalarda etkinliği yetersiz bulunmuştur. Moleküler adsorbant rejenerasyon sistemi (MARS) albümin içeren diyalizat kullanılarak albümine bağlı toksinlerin uzaklaştırılmasını sağlayan bir ekstrakorporeal yöntemdir. MARS ile yapılan çalışmalarda amatoksine bağlı karaciğer yetmezliğinde umut verici sağkalım sonuçları elde edilmiştir (26).

Prometheus fraksiyone plazma ayrıştırma ve adsorbsiyon (FPSA) sistemi de güvenle amatoksinlerin ortadan kaldırılmasını sağlayarak potansiyel bir karaciğer yetmezliğinin önüne geçebilir (27).

Karaciğer yetmezliği gelişen hastalarda karaciğer transplantasyonu planlanmalıdır. Çalışmalarda ALT, AST düzeylerinin artışı hepatik komanın izlediği, ve bu artış ile mortalite arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Bu nedenle ALT

Tablo 1. En sık zehirlenmelere yol açan mantarlar ve özellikleri

Mantar Türü	Toksin Adı	Etki Mekanizması	Başlıca Etkilenen Organlar	Semptomlar
<i>Amanita phalloides</i> Diğer bazı amanita türleri Lepiota türleri Galeina türleri	Siklopeptidler: Amatoksin (yüksek toksisite) Phallatoksin (orta düzey toksisite) Virotoksin (toksik değil)	RNA polimeraz 2 ile etkileşime girer, transkripsiyonu inhibe eder ve sonuçta mRNA düzeyi progresif olarak düşer, defektif protein sentezi sonucu hücre ölümü olur	Karaciğer, böbrekler ve gastrointestinal trakt gibi protein sentezinin önem taşıdığı metabolik aktif dokular	1. faz asemptomatik 2. faz gastrointestinal semptomlar (kusma karın ağrısı gibi) 3. faz semptomlar düzeler kcft artışı 4. faz akut karaciğer ve böbrek yetmezliği
Cortinaceae türü mantarlar	Orellanine	Tübüointersitisiyel nefrit	Böbrekler	Ağızda yanma hissi, poliüri, polidipsi, gece terlemesi, böğür ağrısı ve oliguri
Gyromitra türü mantarlar	Gyromitrin metabolitleri: N-methyl-N-formyl hidrazin (MFH) n methyl hydrazine (MH)	MFH sitokrom p450 ve glutasyonu inhibe ederek hepatik nekroza MH pridoksini inhibe eder GABA üretimi azalır SSS eksitabilitesi artar	Karaciğer Santral sinir sistemi	Hepatik nekroz ve epileptik nöbetler. Nadiren methemoglobinemi, hemoliz ve akut böbrek yetmezliği
<i>Clitocybe sensu lato</i> , <i>Mycena</i> , <i>Omphalotus</i> , <i>Inocybe</i>	Muskarin	Asetilkolin reseptörlerine bağlanarak etki gösterir	Santral sinir sistemi	Aşırı terleme ve gözyaşı sekresyonu, karın ağrısı, diyare, bronkospazm, bradikardi
<i>Amanita pantherina</i> ve <i>Amanita muscaria</i>	Muscimol ve ibotenik asit	Muscimol GABA, ibotenik asit ise NMDA reseptörleri üzerinden etki gösterir	Santral sinir sistemi	Halusinogen, SSS depresyonuna eşlik eden aralıklı ajitasyon bulguları, konvulziyonlar
<i>Plocybe</i> , <i>Panaeolus</i> , <i>Gymnopillus</i> ve <i>Conocybe</i> türü mantarlar	Psilosibin	Serotonin 5-HT _{2A} C reseptörleri ile etki gösteren ve halüsinasyonlara neden triptamin alkaloididir	Santral sinir sistemi	Lysergic acid diethylamide (LSD) benzeri halusinogen etkiler (taşikardi, midriyazis, hipertansiyon, tremor, anksiyete, ataksi gibi)
<i>Coprinus atramentarius</i>	Coprine	Asetaldehit dehidrogenaz enzimini inhibe ederek disulfiram benzeri etki gösterir	Santral sinir sistemi, kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem	Alkol ile birlikte alındıktan sonra birkaç dakika içerisinde bulantı, kusma, flushing, zonklayıcı baş ağrısı, taşikardi ve nefes darlığı
<i>Paxillus involutus</i>	İnvolutin	İmmün kompleks aracılı hemolitik anemi	Gastrointestinal sistem, böbrekler	Karın ağrısı ve diare hemoglobinüri, oliguri-anuri ve akut böbrek yetmezliği
<i>Lycoperdon</i> türü mantarlar	Mantar sporları	Alerjik reaksiyonlar	Akciğerler	Bronkoalveolar sendrom
<i>Clitocybe acromelaga</i> (Japonya'da) ve <i>Clitocybe amoenolens</i> (Avrupa'da),	Acromelic asit A	Alerjik reaksiyonlar	Cilt	Eritromelalji sendromu

ve AST değerleri mantar zehirlenmelerinde bir prognostik faktör olarak değerlendirilmekte ve karaciğer transplantasyon ihtiyacını belirlemede kullanılmaktadır (28).

Mantar zehirlenmelerinde acil karaciğer transplantasyon endikasyonları; Evre 3 hepatik ensefalopati gelişimi, serum bilirübin düzeylerinin 4,6 mg/dl nin üzerine yükselmesi ve taze donmuş plazma infuzyonlarına yanıtız protrombin zamanı (PTT>100s) uzamasıdır. Şok, asidoz, hipoglisemi, ve koagulopati ile birlikte kanama gelişen, belirgin transaminaz yükseklığı olan hastalar hepatik ensefalopati, azotemi ve hiperbilirübenemi gelişmemiş olsa bile acil karaciğer transplantasyonu açısından değerlendirilmelidir (29,30). Bu hastaların tedavisine mümkünse karaciğer transplantasyonu yapılabilecek bir merkezde devam edilmelidir. Yapılan çalışmalarda hepatik ensefalopati gelişmeden önce yapılan transplantasyonlarda daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

MANTAR ZEHİRLENMELERİNDEN KORUNMA

Mantar zehirlenmelerinden korunma basit tedbirlerle sağlanabilir ve hayat kurtarıcıdır. Korunmada en etkili yöntem sadece ticari olarak üretilen kültür mantarlarının tüketilmesidir. Mantar türleri en iyi ancak bu konuda uzman kişilerce belirlenebilir. Toksik mantarlar da tüketilebilir mantarlar ile aynı ortamlarda yetişebilir, bu yüzden doğada bulunan mantarlar ancak profesyonel kişilerce incelendikten sonra tüketil-

melidir. Çevrede kendiliğinden büyüyen mantarların doğası, toksik etkileri hakkında halkın eğitilmesi dikkatsiz mantar toplanması ve tüketilmesini önlemede etkili olabilir.

Mantar toplayıcılarına dikkatli davranmaları, sadece iyi bildikleri tek tür mantarı tüketmeleri ve gerektiğinde incelememesi için aldıkları mantardan bir tanesini örnek olarak kuru bir kese yada plastik poşette muhafaza etmeleri önerilebilir.

SONUÇ

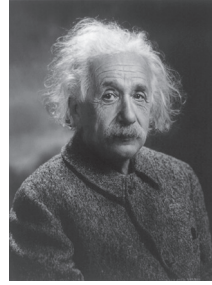
Doğada kendiliğinden yetişen mantarlar ülkemizde özellikle kırsal bölgelerde besin olarak sıklıkla tüketilmektedir. Bunun sonucu olarak mantar zehirlenmeleri de ülkemizde sık rastlanan önemli sağlık problemleri arasındadır. Ciddi zehirlenmeler tipik olarak mantar toplayıcının mantar türünü yanlış tanımlaması sonucu gelişir. Özellikle kırsal bölgelerde mantar zehirlenmeleri ve o bölgede bulunan mantar türleri hakkında yapılabilecek halk eğitimi faaliyetleri oldukça yararlı olacaktır.

Mantar zehirlenmelerine bağlı ciddi karaciğer yetmezliğinde karaciğer nakli hayat kurtarıcıdır. Ciddi karaciğer yetmezliği saptanan hastaların ivedilikle transplantasyon yapılacak bu konuda özelleşmiş bir merkeze nakledilmesi tedavi ve takipte en önemli noktalardan birisidir.

KAYNAKLAR

1. Öztekin MA. Mushroom poisonings in Turkey. Ann. Pharm Fr.1998;56:233-5.
2. Aji DY, Çalışkan S, Nayir A, Mat A, Can B, Yaşar Z, et al. Haemoperfusion in Amanita phalloides poisoning. J Trop Pediatr 1995;41:371-4.
3. Olsen KR, Pond SB, Seward J: Amanita phalloides type mushroom poisoning. West J Med 1982; 137: 282-289.
4. Gonmori K, Yoshioka N. The examination of mushroom poisonings at Akita University. LegMed (Tokyo). 2003;5 Suppl 1:S83-S86.
5. Brent J, Kulig K. Mushrooms. In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, eds. Clinical management of poisoning and drug overdose, 3rd edn. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998: 364-365.
6. Magdalane J, Ostrowska A, Podhorska Okalow M, et al. Early morphological and functional alterations in canine hepatocytes due to alpha-amanitin, a major toxin of Amanita phalloides. Arch Toxicol 2009;83:55-60.
7. A. Himmelmann, G. Mang, and S. Schnorf-Huber, Lethal ingestion of stored Amanita phalloides mushrooms. Swiss Medical Weekly, vol. 131, no. 41-42, pp. 616-617, 2001.
8. Letschert K, Faulstich H, Keller D, Keppler D. Molecular characterization and inhibition of amanitin uptake into human hepatocytes. Toxicol Sci. 2006 May;91(1):140-9.
9. C. Busi, L. Fiume, and D. Costantino. Amanitotoxins in gastroduodenal fluid of patients poisoned by the mushroom, Amanita phalloides. New England Journal of Medicine, vol. 300, no. 14, p. 800, 1979.
10. R. B. Gibbons. Mushroom poisoning. Comprehensive therapy, vol. 8, no. 12, pp. 33-39, 1982.
11. L. Fiume, S. Sperti, L. Montanaro, C. Busi, and D. Costantino. Amanitins do not bind to serum albumin. The Lancet, vol. 1, no. 8021, p. 1111, 1977.
12. H. Faulstich, A. Talas, and H. H. Wellhoner. Toxicokinetics of labeled amanitoxins in the dog. Archives of Toxicology, vol. 56, no. 3, pp. 190-194, 1984.
13. Broussard CN, Aggrawal A, Lacey SR, et al. Mushroom poisoning from diarrhea to liver transplantation. AJG 2001;96: 3195-8.
14. Goldfrank LR. Mushrooms. In: Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Flomenbaum NE. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9th. New York: McGraw-Hill; 2011:1522-36

15. Diaz JH. Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings. *Crit Care Med*. Feb 2005;33(2):427-36.
16. Trabulus S, Altiparmak MR. Clinical features and outcome of patients with amatoxin containing mushroom poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2011 Apr;49(4):303-10.
17. Parant F, Peltier L, Lardet G, et al. Phalloidin syndrome: role of elisa based assay for the detection of alpha- and gamma amanitins in urine, preliminary results. *Acta Clin. Belg. Suppl* 2006; :11.
18. Jaeger A, Jehl F, Flesch F, et al. Kinetics of amatoxins in human poisoning: therapeutic implications. *J Toxicol Clin Toxicol* 1993; 31:63.
19. J. Ward, K. Kapadia, E. Brush, and S. D. Salhanick, Amatoxin poisoning: case reports and review of current therapies. *The Journal of Emergency Medicine*, Vol. 44, No. 1, pp. 116–121, 2013.
20. Enjalbert F, Rapior S, Nouguier-Soulé J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(6):715-57.)
21. National Center for Complementary and Alternative Medicine. Milk thistle. Available at: <http://nccam.nih.gov/health/milkthistle/ataglace.htm>. Accessed February 14,2011.
22. Faulstich H, Zilker TR. Amatoxins. In: Spoorke DG, Rumack BH, eds. *Handbook of Mushroom Poisoning. Diagnosis and Treatment*. Boca Raton. FL:CRCpress; 1994. p.233-49
23. Mitchell, ST. New Comprehensive Amatoxin Mushroom Poisoning (AMP) Treatment Protocol. *ClinTox* 2010; 48:628.
24. Salhanick SD, Wax PM, Schneider SM. Inresponse to Tong TC, et al. Comparative treatment of alpha-amanitin poisoning with N-acetylcysteine, benzylpenicillin, cimetidine, thioceticacid, and silybinin a murine model. *AnnEmergMed* 2008;52:184–5; authorreply 185.
25. Mullins ME, HorowitzBZ. The futility of hemoperfusion and hemodialysis in Amanita phalloides poisoning. *Vet Hum Toxicol*. 2000 Apr;42(2):90-1.
26. Wittebole X, Hantson P. Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARS™) for the management of acute poisoning with or without liver failure. *Clin. Toxicol (Phila)*. Nov 2011;49(9):782-93.
27. Bergis D, Friedrich-Rust M, Zeuzem S, Betz C, Sarrazin C, Bojunga J. Treatment of Amanita phalloides intoxication by fractionated plasma separation and adsorption (Prometheus®). *J GastrointestinLiverDis*. Jun 2012;21(2):171-6.
28. Eren SH, Demirel Y, Ugurlu S, Korkmaz I, Aktas C, Güven FM. Mushroom poisoning: retrospective analysis of 294 cases. *Clinics (Sao Paulo)* 2010;65(5):491–496.
29. B. Z. J. Bernuau, "Selection for emergency liver transplantation," *Journal of Hepatology*, vol. 19, no. 3, pp. 486–487, 1993.
30. Santi, L., Maggioli, C., Mastroroberto, M., Tufoni, M., Napoli, L., & Caraceni, P. (2012). Acute liver failure caused by Amanita phalloides poisoning. *International journal of hepatology*, 2012.



**ALBERT EINSTEIN
(1879-1955)**

Dünya; kötülük yapanlar değil, seyirci kalıp
hiçbir şey yapmayanlar yüzünden tehlikeli bir yerdir.