

Mantar Zehirlenmeleri (35 Olgu Üzerinde Araştırma)

CANSER ÇAKALIR^{a)}, A. SEDAT ÇÖLOĞLU^{a)}, M. FATH YAVUZ^{b)}, İBRAHİM ÖZTEK^{b)}

^{a)} İstanbul Üniversitesi, Adli Tıp Enstitüsü, Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

^{b)} Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Patoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

FATAL MUSHROOM POISONING: MORPHOLOGICAL FINDINGS OF 35 CASES

Summary

Mushroom poisoning in Turkey is common and accounts for a significant number of deaths annually. We present 35 cases of fatal mushroom poisoning in Istanbul during the years 1987-1990.

Twenty of the victims were adults (12 females and 8 males) and 15 were children (≤ 12 years old; 10 females and 5 males). Necrotising degeneration of the liver (massive and centrilobular hepatic necrosis), parenchymatous degeneration of the renal tubuli, cerebral edema, toxic myocarditis, pulmonary congestion and hemorrhage were the main morphological features. The autopsy findings in detail are presented, and the mechanism and pathogenesis of the mushroom poisoning due to *Amanita phalloides* is discussed.

Özet

1987-1990 yılları arasında Adli Tıp Kurumunda yapılan otopsiler içerisinde saptanan 35 mantar zehirlenmesi morfolojik olarak incelendi. Mantar zehirlenmelerine bağlı ölümlere ülkemizde sık rastlanıldığı görüldü. Bazı mantar türlerinin belirli organlarda meydana getirdiği değişiklikler ile mantar zehirlenmelerinin ülkemizdeki sıklığı konusundaki verilerimiz, literatür bilgileriyle karşılaştırıldı.

Key words: *Amanita phalloides* - *Mushroom poisoning* - *Amatoxin poisoning* - *Pathogenesis and pathology*

GİRİŞ

Doğada bulunan 2000'den fazla mantar türünden 50 kadarının insanlar için zehirli olduğu bilinmektedir; mantar zehirlenmelerinde, ölümlerin büyük bir kısmından *Amanita* türü sorumlu olup, 3 *Amanita* türünden en sık görüleni olan *Amanita phalloides*'in ölümlerin % 90'ından fazlasında etkili olduğu bulunmuştur (1-5).

Amanita phalloides, sonbaharda, meşe ağacına yakın alanlarda ortaya çıkar; zeytin yeşili şapkası ve beyaz lamelleriyle tanınmasına rağmen nontoksik mantarlardan ayırdedilmesi genellikle güçtür (1,6).

Adli Tıp Derg., 7, 3-12 (1991)

Amanita phalloides'den, amatoksin ve fallotoksin adı verilen siklopeptid yapısında başlıca iki tip toksin izole edilmiştir. Fallotoksinler pişirme ve sindirim esnasında bozulur ve insan zehirlenmelerinde çok az rol oynarlar; aktin polimerizasyon - depolimerizasyon siklusunu etkileyerek hücre membranlarının fonksiyonunu bozarlar (1, 5, 7-10).

Amatoksinler (amanitinler) termostabildir; intestinal epitelden emilerek serum proteinlerine zayıf olarak bağlanır, hücrelere transport mekanizmasıyla alınırlar. RNA polimeraz II enzimini inhibe ederek *messenger RNA* sentezini, vital yapısal protein yapımını durdurur, hücre nekrozları ı neden olur. Karaciğer, böbrek gibi yüksek oranda protein sentezi yapan organlar, bu tür toksinler için ilk hedefi oluşturur (1,4,5,7,8).

Bir amatoksin olan α -amanitin'in fatal oral dozu 0,1 mg/kg olarak bildirilmiştir; gelişim evrelerini tamamlamış olan bir mantarda bulunan 7 mg amanitin, normal ölçülerdeki bir erişkin için öldürücü doza sahip olabilmektedir (8). Bu toksinlerin mantardaki konsantrasyonu, mantarın türüne, büyüme koşullarına, olgunluğuna ve coğrafik dağılımına göre değişiklik göstermektedir (4). Yenilen mantar miktarı, temel prognostik indikatör olarak görülmektedir (8).

Amanitinlerin etkisi, mantarın alımından yaklaşık 15 saat sonra başlar (8); 48 saate kadar enterohepatik resirkülasyonunu tamamlar (11).

Mantar zehirlenmesi klinik olarak üç karakteristik dönem gösterir (1,5,9,12). İlk dönemden falloidin toksini ve aktif metabolitleri sorumludur (1). Mantarın yenilmesinden 1-2 saat (8) ya da 6-24 saat sonra başlayan bulantı, kusma, kolik şeklinde karın ağrısı, sulu diyare ile seyreden bir gastroenterit tablosu görülür (5,12). İkinci dönem, 12-24 saat süren spontan klinik düzelme dönemidir. Üçüncü dönem hızlı progressif bir hepatitin geliştiği ağır bir klinik tabloyu içerir; hepatosellüler ve renal tubuler harabiyet sonucu hepatik transaminazlar, BUN ve kreatinin ani olarak yükselir, ayrıca, hepatik nekroz nedeniyle ensefalopati ve yaygın koagülopatiler belirir (5,8). Nörolojik bozuklukların, toksinin nörotoksik etkisinden kaynaklandığı görüşünü destekleyen bulgular da bildirilmiştir (1). Karaciğer zararına bağlı sarılık 2-5. günlerde ortaya çıkmaktadır (13). Vakaların % 50'sinde pankreatitin klinik veya biyokimyasal bulgusu saptanmıştır (1). Bu klinik tablo, genellikle 4-10 gün içinde ölümle sonuçlanmaktadır (5,9,13,14). Mortalite oranı açısından incelenen serilerde, % 9'dan % 50'ye kadar değişen farklı veriler elde edilmiştir (2,6-8,15).

Morfolojik özellik, bütün safhalarda bulunan venöz ve sinüzoidal hiperemi ile karaciğer hemorajisidir (9). Otopside, karaciğer masif hemorajik hepatosellüler nekroz nedeniyle küçük bulunur (akut karaciğer atrofisi). Mikroskopik incelemede, periferik yağlanma ve viral hepatitten ayırdedilemeyen akut iltihap, pansinar nekroz görülür (4,7,9,10,12,14). Mantar zehirlenmesine bağlı hepatosellüler nekroz nedeniyle karaciğer yetmezliği gelişen hastaların ancak karaciğer transplantasyonu ile kurtarılabileceği bildirilmektedir (1). Böbrek, beyin ve kalpte görülen yağlı dejenerasyon ve hidropik dejenerasyon ile beyinde saptanan nonspesifik nöronal reaksiyonlar, entoksikasyona bağlı önemli değişikliklerdir (14).

MATERYAL ve METOD

Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi'nde 1987-1990 yılları arasında yapılan otopsiler içerisinde saptanan 35 mantar zehirlenmesi olgusu incelendi. Olguların yaş ve cinsiyet özellikleri ile morfolojik bulgular gözden geçirildi. Zehirlenmenin başlangıcı ve ölüm arasında geçen süre ile organ lezyonları arasındaki ilişki araştırıldı.

BULGULAR

1987-1990 yılları arasında, Adli Tıp Kurumu Morg İhtisas Dairesi'nde yapılan otopsiler içerisinde saptanan 35 mantar zehirlenmesi olgusuyla ilgili yaş ve cinsiyet özellikleri ile organ değişikliklerini, zehirli mantar türlerinin ülkemiz genelindeki dağılımını içeren bilgiler Tablo I, II ve III'te verilmiştir.

Otopside, bütün olgularda tipik karaciğer yetmezliği ve nekroz bulguları saptandı; 35 vakanın 34'ünde karaciğer küçük, kapsülü buruşmuş, kıvamı yumuşak, kesiti sarı-kırmızı renkte, alacalı görünümde bulundu. Karaciğer nekrozları, 34 vakanın 26'sında diffüz tipte, 8 vakada ise sentrilobüler nitelikteydi (Resim 1-3). Karaciğer kesitlerine uygulanan retikulum boyası ile lobüler çatının korunduğu, retikülün liflerinin nekrotik hepatositleri sınırladığı görüldü (Resim 4). Bir olgumuzda, 1800 g tartılan karaciğerin kesit yüzeyi sarı renkte olup, mikroskopik incelenmesinde hepatositlerde yağlanma, mikrovakuolizasyon ve reaktif hepatit gözlemlendi.

Böbrekler şiş ve soluk bulundu; mikroskopik incelemedeki bulgular, parankimatöz tubulus dejenerasyonundan akut tubuler nekroza kadar değişmekteydi.

5 vakada yaygın gastrointestinal kanama saptandı.

Mikroskopik incelemede miyokard değişiklikleri saptanan iki olgudan 8 gün yaşayan bir olgumuzda yağlı degenerasyon, 13 gün yaşayan bir başka olguda ise toksik miyokardit şeklinde olmak üzere 2 vakada gözlemlendi.

Akciğerlerde saptanan başlıca bulgular, hiperemi ve yerel pnömonik infiltrasyon olarak saptandı. Beyindeki en önemli morfolojik bulgu ödem olarak belirlendi.

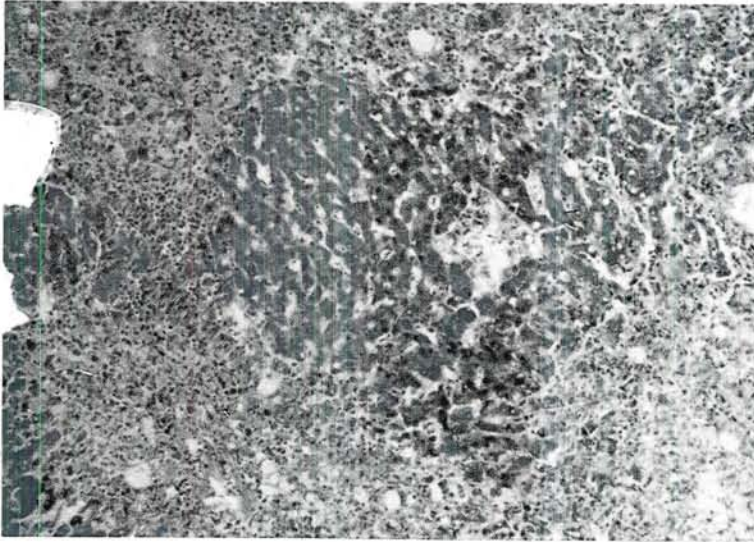
Vakalarımızı zehirlenme belirtilerinin başlangıcı ile ölüm günü arasında geçen süre açısından incelediğimizde, yaşama süresi uzadıkça zehirlenmeden etkilenen karaciğer zon sayısının arttığı görüldü (Tablo I).

TARTIŞMA

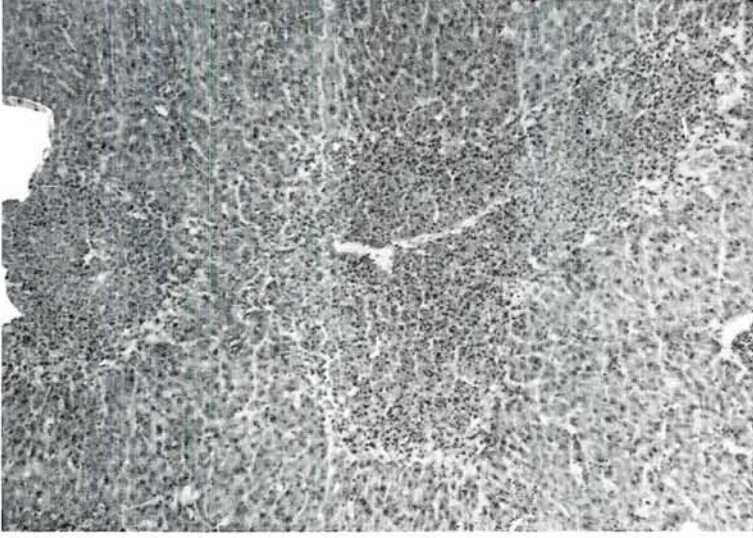
İnsan veya hayvan dokularında mikotoksinleri saptayabilecek kimyasal veya serolojik bir test olmadığı bildirilmektedir. Hastalığın erken dönemde gastrik ve intestinal içerikte bulunan diagnostik sporlar, kusma ve diyare nedeni ile birkaç saat içerisinde kaybolmaktadır. Toksikolojik yöntemlerin yetersiz olması nedeniyle, mantar zehirlenmesine bağlı ölümlerde tanı için morfolojik bulgular büyük önem taşımaktadır. Gastrik içerik, mantar örneği ve dışkı örnekleri spor identifikasyonu için tetkik edilmelidir (5).



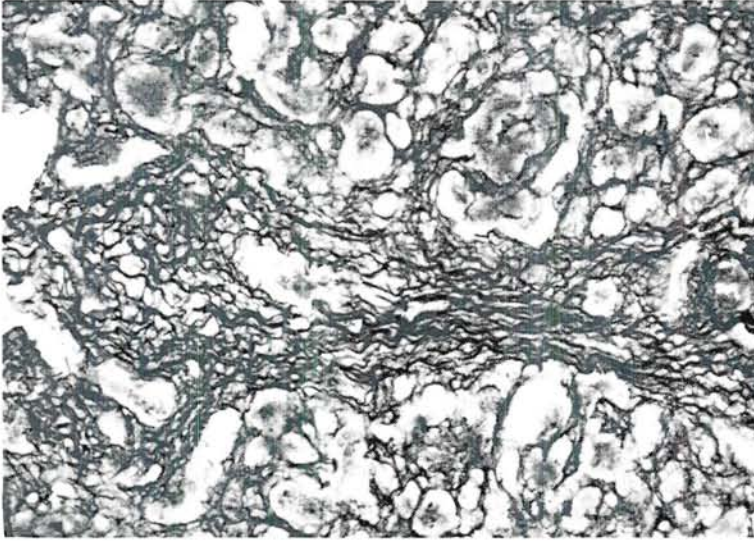
Resim 1. Karaciğerde diffüz nekroz 1356/90; HE, x40).



Resim 2. Karaciğerde, periportal alanlarda sağlam kalmış hepatositler (1365/90 ; x40).



Resim 3. Karaciğerde sentrilobüler nekroz; vena centralis çevresindeki hepatositlerde nekroz, bu alanlarda nötrofil polimorflar ile eritrositler görülmektedir (1360/90; HE, x40)



Resim 4. Karaciğerde, nekrotik alanlardaki çatı korunmuştur, ancak yer yer kollaps vardır (1367/90 ; Retikulum boyama yöntemi, x100).

Tablo I. 35 mantar zehirlenmesi olgusunda saptanan morfolojik bulgular.

No	Yaş Cins	Kalp	Akciğer	Karaciğer	Böbrek	Beyin
1	45 E	İ.Ö.	Hip., İAKn	ZN (1-2)	PTD, Ö	Ö
2	5 K	-	Hip., İAKn, YPnl	ADfN (1-3)	PTD, Hip.	Ö
3	10 K	-	-	ADfN (1-3)	-	-
4	1 K	-	Hip., YPnl	ADfN (1-3)	PTD	-
5	8 K	-	Hip.	ADfN (1-3)	PTD	-
6	17 K	Öz. yok	Hip., İAKn	ADfN (1-3)	PTD	Ö
7	22 K	-	Hip.	ADfN (1-3)	PTD	Ö
8	4 E	-	Hip.	ADfN (1-3)	PTD	Ö
9	14 E	Öz. yok	Hip.	ADfN (1-3)	ATN	-
10	2 E	-	Öz. yok	ADfN (1-3)	PTD	Ö
11	14 K	Öz. yok	Hip.	ADfN (1-3)	-	Ö
12	22 K	T.M.	Hip.	ZN (1-2)	PTD	-
13	8 K	İ.Ö., T.D.	Hip.	ZN (1-2) ADfN (1-3)	PTD	Ö
14	16 E	İ.Ö., T.D.	Hip., İAKn, YPnl	ADfN (1-3)	PTD, Bowman boşluğuna Kn.	Ö
15	52 E	Öz. yok	Hip.	ZN (1-2) ADfN (-3)	PTD	Ö
16	45 E	-	Hip., İAKn	ADfN (1-3)	-	-
17	75 K	-	Hip., İAKn	ADfN (1-3)	-	-
18	8 E	-	Hip., İAKn	ADfN (1-3)	-	-
19	8 E	İ.Ö.	Hip., İAKn	ADfN (1-3)	-	-
20	33 K	-	Hip.	ADfN (1-3)	-	Hip., Ö
21	1 K	-	Hip., İAKn	ADfN (1-3)	-	Hip., Ö

Tablo I. 35 mantar zehirlenmesi olgusunda saptanan morfolojik bulgular (devamı).

22	41 E	Hip	YPnl	ZN (1-2)	-	Hip.,Ö
23	35 K	-	YPnl	ZN (1-2)	-	-
24	27 K	-	Hip.,Ö	RH	-	-
25	18 K	-	Hip.,Ö	ADfN (1-3)	-	-
26	3 K	-	Hip., Ö, İAKn	ADfN (1-3)	-	-
27	14 K	-	Hip.,İKn	ADfN (1-3)	-	-
28	18 E	-	YPnl	ZN (1-2)	-	-
29	28 K	-	Hip.,Ö	ADfN (1-3)	-	-
30	19 K	-	YPnl	ADfN (1-3)	-	-
31	12 K	-	YPnl	ADfN (1-3)	-	-
32	3 E	-	YPnl	ZN (1-2)	-	-
33	10 E	-	YPnl	ADfN (1-3)	-	Hip.,Ö
34	2.5 K	-	Hip.	ADfN (1-3)	-	-
35	36 E	-	Hip.	ADfN (1-3)	-	-

İÖ : İnterstisiyel ödem ;

Hip.: Hiperemi ; Ö : Ödem ;

Öz.yok: Özellik yok;

İAKn : İnter-alveoler kanama ; YPnl : Yerel pnömonik infiltrasyon ;

ZN (1-2-3) : Zonal nekroz (lobulus bölgeleri); ADfN : Akut diffüz nekroz ;

T.D. : Toksik dejenerasyon; RH : Reaktif Hepatit

PTD : Parenkimatöz tubulus dejenerasyonu ; ATN : Akut tubuler nekroz;

T.M. : Toksik miyokardit.

İnsan idrarında ve mide sıvısında, mantar alımından 90-120 dakika sonra radyoimmünolojik olarak amatoksinlerin saptanabildiği bildirilmektedir; bu bulgular, gastrointestinal kanaldan hızlı emilimi ve böbreklerden boşaltımı işaret etmektedir (17).

Literatürde zehirlenmeye neden olan mantar türünün, hastaların mantarı tanımlaması ile saptandığı bildirilmiştir (5). Ülkemizde, halkın bu mantarlar konusundaki bilgilerden yoksun olması, tanıyı güçleştirdiği gibi, ölümlerin de yüksek düzeyde olmasına sebep olmaktadır (Tablo II ve III).

Tablo II. Zehirli mantarların içerdikleri kimyasal maddelere göre gruplandırılması, zehirlenmelerindeki klinik bulgular, etkiledikleri organları ve ölüm oranları.

Zehirli mantarın içerdği kimyasal madde grubu	Zehirli mantarın adı	Latent etki süresi (saat)	Başlıca Klinik Bulgular	Etkilenen Ölüm Organlar Oranı	
Amanitin tipi siklopeptid içerenler	A.phalloides A.verna A.citrina	12-24	İshal, kanlı kusmuk ve dışkı, sarılık, anüri, solunum güçlüğü, başağrısı, koma	Karaciğer Böbrek Beyin Kalp	% 50
Muscarin tipi toksinler içerenler	A.muscaria I.fasigata A.pantherina	1/4-2	Bulantı, kusma, bradikardi, hipotansiyon, tükürük ve gözyaşı artışı, bronş daralması	Düz kaslar, salgı bezleri	% 5
Sindirim sistemini irite edici maddeler içerenler	T.albobrunneum H.fasciculare	Değişken	Bulantı, kusma, kalpte ritm bozuklukları, bitkinlik, bazan hafif sarılık	Mide, bağırsak, karaciğer	% 1
Disulfiram tipi maddeler içerenler	C.atriamentarius	"	Bulantı, kusma, kalpte ritm bozuklukları	Sindirim kanalı	% 1

Literatürde, mikroskopik karaciğer patolojisinin hepatositlerin korunduğu karaciğer nekrozu ve regenerasyon bulgularından, yalnızca portal alan ve vasküler yapıların korunduğu masif hepatoselüler nekroza kadar değiştiği bildirilmektedir (1,5,10,14). Bizim olgularımızda saptadığımız özellikler, literatürdeki bulgular ile uygunluk göstermektedir (Tablo I).

Elde ettiğimiz bulgulara göre, ülkemizdeki mantar zehirlenmeleri, batıdaki benzerlerine oranla daha yüksek bir oranda görülmektedir. İncelediğimiz olgularda hangi türden zehirli mantarların etkili olduğunun tesbit edilememesine rağmen, otopsi bulgularına göre karaciğere etkili (hepatotoksik) mantarların bulunduğu dikkatimizi çekmiştir. Mantar zehirlenmelerinin sık görüldüğü İstanbul'daki zehirli mantar kaynaklarının, çevredeki ormanlar ve giderek artan halka açık parklar olduğunu düşünmekteyiz. Araştırmacılarca zehirli mantar türlerinin bulunduğu tesbit edilmiş öteki illerimizde ve İstanbul'da (Tablo I), halkın bu konuda aydınlatılması koruyucu hekimlik açısından önemli bir gelişme olacaktır.

Amatoksinlerin spesifik olarak karaciğere hasar verdiği bildirilmektedir (4). Bizim vakalarımızda da saptadığımız karaciğer ve böbrek değişiklikleri, mantarların hepatorenal toksik etkilerini göstermektedir. Ayırıcı tanıda akut viral hepatit göz önünde bulundurulmalıdır.

Tablo III. Ülkemizde görülen zehirli mantar türleri, yetiştirme koşulları, yöresel dağılımları ile özellikleri ve etkileri.

Zehirli mantarın adı	Yetiştirme koşulları	Ülkemizdeki coğrafi dağılımı (bilinen bölgeler)	Özellikleri ve etkileri
<i>Tricholoma albobrunneum</i>	İbrelili orman kenarlarındaki kumlu toprak lar	Giresun(Kümbet) Samsun (V.köprü) Bolu (Göynük)	Pişince acı, yenirse ishal ve kusma
<i>nocybe fastigiata</i>	Kayın, meşe, çam ormanları, ormanlardan açılan tarlalar	Samsun (Alaçam) Sinop (Erfelek, Ayancık) Uşak (Ulubey)	15 dak-2 saat arasında zehirlenme, 60-100 g yenirse öldürücü (muscarin içerir)
<i>Amanita pantherina</i>	İbrelili ormanların nemli, humuslu, kumlu toprakları	Ordu (Çambaşı) Giresun (Kümbet) Samsun-(Çayır) Bolu (Kökez, Yedi göller)	Muscarin içerir, etkileri bir önceki gibi
<i>Amanita phalloides</i>	Meşe hakimiyeti olan karıma ormanlardaki humuslu toprak, şehiriçi parkları	Yaygın	Bilinen en etkili zehirli mantar , %95 öldürücü, 5-48 saat içerisinde etkili
<i>Amanita verna</i>	Karışık ormanlar, çam ormanları, su kenarlarında	Trabzon (Maçka) İstanbul (Belgrad ormanları) Çorum (Sungurlu)	Yenildikten 8 saat sonra etkili, öldürücü
<i>Amanita citrina</i>	Kumlu-killi topraklardaki ladin ormanları ve öteki ormanlar	Giresun (Kümbet, Yavuzkema) Ordu (Çarşamba)	Hafif zehirli, tek etkisi hazımsızlık (15 dak-2 saat içinde etkili)
<i>Agaricus xanthoderma</i>	Her cins orman, çayır ve park	Yaygın	Yenilebilen mantarlara çok benzer
<i>Hypholoma fasciculare</i>	Ormanlarda devrilmiş ağaçların toprağa değen kesimleri	İstanbul (Belg.Or.) Ordu,Giresun, Rize, Sinop, Artvin, Bolu	Zehirlilik etkisi bölgesel farklılıklar gösterir
<i>Coprinus atramentarius</i>	Ormaniçi yol kenarları ve çeşmelerin çevrelerindeki nemli topraklar	Giresun (Kümbet, Yavuzkema) Trabzon (Maçka), Artvin (Ortaköy), Samsun (Bafra)	Hafif zehirli, alkol ile birlikte alınırsa etkisi artar

Zehirli mantarla ilgili intoksikasyonlarda bazı kişilerde mantarlara karşı bulunan aşırıduyarlık sonucu, toksik etkiye bağlı klinik tabloyu taklit eden reaksiyonların gösterebileceği de unutulmamalı (18), bunların yanısıra dolaşım ve metabolizma hastalıkları (konjenital kalp yetmezliği, hyperemesis gravidarum, alkolik karaciğer), kimyasal madde zehirlenmeleri (kloroform, trinitrotoluen, karbontetraklorür) ile infeksiyon hastalıkları (difteri) gözönünde bulundurulmalıdır (19).

KAYNAKLAR

- 1 Klein, E.A. (1989) *Am. J. Med.*, **86**, 187-193.
- 2 Altman, D.F. (1985) in *Cecil Textbook of Medicine*, 17th ed., (Wyngrarden-Smith ed.) pp. 783, Igaku-Shoin/Saunders International Edition, Tokyo.
- 3 Koch-Weser, J. (1971) in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 6th ed. (Wintrobe, Thorn, Adams, Bennett, Brown Wald, Isselbacher Petersdorf ed.) 658, McGraw-Hill Book Company, London.
- 4 Lampe, K.F. (1987) *Ann. Emerg. Med.*, **16**, 956-962.
- 5 McClain, J.L., Hause, D.W., Clark, M.A. (1989) *J. Forensic Sci.*, **34**, 83-87.
- 6 Kayaalp, O. (1986) *Tıbbi Farmakoloji*, s. 207, Ulucan Matbaası, Ankara.
- 7 Edmondson, H.A., Peters, L.R. (1985) in *Anderson's Pathology*, 8th ed., (Kissane M.J., ed) pp. 1130, The CV Mosby Company St.Louis-USA.
- 8 Parish, R.C., Doering, P.L. (1986) *Vet. Hum. Toxicol.*, **28**, 318-322.
- 9 Bartoloni, Ö. (1985) *Hepatogastroenterology*, **32**, 229-31.
- 10 Zimmerman, H.J., Ishak, K.G. (1987) in *Pathology of the Liver*, 2th ed., (Roderick, N.M., Mac Sween ed.) pp. 532, Churchill Livingstone, London.
- 11 Buchwald, A. (1989) *Am. J. Med.*, **87**, 702-705.
- 12 Sherlock, S. (1989) in *Diseases of the Liver and Biliary System*, 8th ed., pp. 607-608, Blackwell Scientific Publication, Oxford, London, Edinburgh, Boston, Melbourne.
- 13 Berhow, R. (1985) in *The Merck Manual*, 2th ed. pp. 586, Merck Yayıncılık, İstanbul.
- 14 Hennigar, G.R., Gross, P. (1985) in *Anderson's Pathology*, 8th ed., (Kissane, M.J., ed.), pp. 218, The CV Mosby Company St. Louis, USA.
- 15 Pond, S.M., Olson, K.R., Woo, O.F., (1986) *West J. Med.*, **145**, 204-209.
- 16 Sanz, P., Reig, R., Borras, L. (1988) *Hum. Toxicol.*, **7**, 199-201.
- 17 Hamann, J., Rawer, P., Bley, I.H. (1986) *Arch. Toxicol.*, **59**, 190-191.
- 18 Pamir, F. (1969) *Klinik Toksikoloji*, 1. baskı, s. 459, Ankara Yarıağık Cezaevi Matbaası, Ankara.
- 19 Çöloğlu, A.S., Çakalır, C., Kolusayın, Ö. (1988) *Mantar Zehirlenmeleri*, Poster, IV. Ulusal Adli Tıp Günleri, Denizli.

Ayrı baskı için:

Doç.Dr.Canser Çakalır
İstanbul Üniversitesi
Adli Tıp Enstitüsü
34303 Cerrahpaşa, İstanbul, Türkiye