

## MANTAR ZEHİRLENMELERİNDE EKSTRAKORPORAL TEDAVİLER

### EXTRACORPORAL TECHNIQUES IN THE TREATMENT OF MUSHROOM POISONING

**T.Rıfka Evrenkaya, Enes M.Atasoyu**

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Nefroloji Kliniği, İSTANBUL

#### ÖZET

*Sitotoksik mantar zehirlenmeleri ciddi mm-bidite ve yüksek mortalite oranları ile ortaya çıkmaktadır. Toksinlerin farmakodinamisine ait bilgilerin yetersizliğine bağlı olarak, özellikle detoksifikasyon etkinliği açısından, en uygun tedavi konusunda yanıtıcı sonuçlara ulaşılmıştır. Duyarlılığı yüksek olan hücrelerdeki toksik hasarı en aza indirmek amacıyla, detoksifikasyon tedavisi erken dönemde başlatılmalıdır. Tedavi stratejisini gastrointestinal lavaj, aktif kömür uygulaması, zorlu diürez ve ekstrakorporal detoksifikasyon teknikleri gibi eliminasyon yöntemleri oluşturur. Bu tekniklerin içinde, en etkin olanları hemoperfüzyon ve plazmaferezdir. Erken ve kapsamlı tedavi yaşamsal önem taşır.*

**Anahtar Kelimeler :** Mantar zehirlenmesi, ekstrakorporal yöntemler, hemoperfüzyon, plazmaferez

#### GİRİŞ

Eksojen toksinlerin ekstrakorporal tekniklerle vücuttan uzaklaştırılabileceğini, bir salisilat zehirlenmesi olgusu dolayısıyla, ilk kez 1951 yılında Doolan ve ark. bildirmiştir (1). Schreiner 1958 yılında akut zehirlenmelerde hemodiyalizin rolünü vurgulamış ve diyalizabl onbeş toksin bildirmiş (2), bu sayı zamanla artmıştır (3,4,5). Mantar zehirlenmesi olgularında ekstrakorporal tedavinin gerçek yerini ortaya koyan bir çalışma olmamakla birlikte (6), ABD Zehir Kontrol Merkezleri Birliği'nin 1985-1994 arasında içeren verileri, tüm zehirlenme olgularının % 0.15-0.22'sine ekstrakorporal tedavi uygulandığını göstermektedir (7). En ölümcül mantar zehirlenmeleri siklopeptid içeren Amanita (Amanita phalloides, Amanita verna, Amanita

#### SUMMARY

*Poisoning by cytotoxic mushrooms is associated with severe morbidity and a high mortality rate. Due to the poor knowledge of the pharmacodynamics of toxins, there are conflicting results about appropriate treatment, particularly the efficacy of detoxification. The detoxification treatment should ideally be initiated early to minimize the toxic exposure of highly susceptible cells. Therapeutic strategy comprises elimination methods such as gastrointestinal lavage, charcoal administration, forced diuresis and extracorporeal detoxification techniques. Among these techniques, hemoperfusion and plasmapheresis are the most effective procedures of all. Early and comprehensive treatment are essential.*

**Key Words :** Mushroom poisoning, extracorporeal techniques, hemoperfusion, plasmapheresis

ocreata) ve Gallerina türleri ile oluşmaktadır (8). Amanita phalloides tüm mantar zehirlenmelerinin % 50'sinden, tüm Amanita türleri ise toplam mortalitenin %95'inden sorumludur (9). Siklopeptid grubunun toksinleri heptapeptid yapıdaki "phalloidinler", oktapeptid yapıdaki "amatoksinler" ve "virotoksinler"dir (10). Phalloidin deney hayvanlarına parenteral uygulandığında fatal zehirlenmelere yol açarken, oral biyoyararlanımının düşük olması nedeniyle, insan zehirlenmelerinde rol oynamaz (11). Amatoksinler içinde en zehirli olan alfa-amanitin ve beta-amanitin hepatorenal sendromdan sorumlu tutulurlar (12). Amanita phalloides her 1 gram kuru ağırlığı başına 2-3 mg amatoksin içerir. Yaklaşık 50 gram Amanita phalloides yendiğinde, fatal sonuçlar ortaya çıkar.

Toksik Gallerina türlerinde ise , alfa ve beta-amanitin konsantrasyonları Amanita phalloides'dekin yarı kadardır (13). Amatoksinlerin enterohepatik dolaşıma girmeleri ve renal reabsorbsiyon nedeniyle toksisiteri yüksektir (14). Alfa-amanitin'in ortalama yarı ömrü 22 saattir, altı saat içinde % 85M idrarla atılır (15). Amatoksinler gebede plasental bariyerden geçemezler (16), RNA polimerazı inhibe ederek, hücrel protein sentezini bozarlar; replikasyon hızı yüksek olan karaciğer, böbrek ve barsak hücrelerinde nekroza neden olurlar (17,18). Geçmişte mortalite oranı % 90 olarak bildirilmişse de, gerçek mortalite oranı % 20-30 arasında bulunmuştur. İlk 48-72 saat içinde müdahale edilen hastalarda mortalite oranının % 9'a dek düştüğü bildirilmiştir (19).

## **EKSTRAKORPORAL YÖNTEMLER PERİTON DİYALİZİ**

Mantar zehirlenmelerinde 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 (20). Ghiringhelli ve ark. fallinik sendromu olan 28 hastayı incelemiştir ( 24 hastada Amanita phalloides. 4 hastada Amanita verna zehirlenmesi). Yalnız hidrasyon yapılan üç hastayı kaybettiklerini, periton diyalizi yapılan on hasta ile forse diürez yapılan 15 hastada ölüme rastlamadıklarını, periton diyalizi ile forse diürezin etkilerinin benzer olduğunu bildirmişlerdir (21). Langer ve ark. Amanita türleriyle zehirlenme görülen 50 hastayı incelemiş; forse diürez, periton diyalizi ve plazmaferez uygulanan hastalardan altısının (%12.7) öldüğünü saptamıştır (22). 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 (23).

## **HEMODİYALİZ**

İlk hemodiyaliz uygulaması üremi için değil, deneysel salisilat zehirlenmesinde Abel ve ark. tarafından 1913 yılında yapılmıştır (24). Glomerül filtrasyonu ile elimine edilebilen her madde hemodiyaliz ile uzaklaştırılabilir. Ancak, lipide eriyen ve proteine bağlı toksinler için bu kural geçersizdir (25). Elliüç olguyu 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 (26). Leray ve ark. Amanita proxima zehirlenmesi nedeniyle başvuran beş hastadan dördüne akut böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz yaptıklarını ve hastaların tümünün kurtulduğunu bildirmiştir (27). En ciddi mantar zehirlenmeleri hepatotoksik türler ile oluşur, nefrotoksik olanlar ise Cortinarius orrelanus ve Paxillus involutus'tur (28). Cortinarius orrelanus zehirlenmesine bağlı akut böbrek yetmezliği oluşan bir hastada, son dönem böbrek yetmezliği geliştiği ve yaşamını sürekli ayaktan periton diyaliziyle sürdürdüğü bildirilmiş (29), aynı mantar ile zehirlenen on hastada "orellanın" toksininin böbrekte biriktiği saptanmıştır (30). İsveç'te 1972-1993 yılları arasında Cortinarius orrelanus ile oluşan 22 zehirlenme olgusu saptanmış ve bu olguların dokuzunda son dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir (31).

## **HEMOFİLTRASYON**

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 (6).

## **HEMOPERFUZYON**

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. İlk hemoperfüzyon 1948 yılında Muirhead ve Reid tarafından üremik toksinleri uzaklaştırmak amacıyla, katyon ve anyon değiştirici reçineler kullanılarak yapılmış , ancak elektronötral olmayan filtrelerin fatal etkileri nedeniyle, bu işlem yinelenmemiştir (32). Hemoperfüzyonda aktif kömürü ilk kez 1964 yılında Yatizidis kullanmıştır (33,34). Bu işlemi 1970 yılında Rosenbaum ve ark.nın kullandığı nötral bir polistren reçine olan Amberlite XAD ile yapılan hemofiltrasyon izlemiştir (35). Amberlite XAD'nin türevleri geliştirilmiş olsa da, her ülkede bulunmamaktadır. Aktif karbon ve Amberlite XAD, adsorbsiyon işlemini van der Waals kuvvetlerine göre gerçekleştirir. Amberlite XAD her 1 gramı başına 750 m<sup>2</sup> aktif yüzey alanına sahiptir ve non-iyonik ajanların yüzeye yapışmasını sağlar. Aktif kömürden farkı, bağlanmanın irreversibl olması ve lipofilik maddeleri de bağlayabilmesidir (6). Bu iki adsorban maddenin mantar zehirlenmelerinde kullanımına ilişkin yayınlar vardır. Mydlik ve ark. Amanita phalloides zehirlenmesi gelişen, Amberlite XAD-2 (n:26) ve aktif kömür (n:32)

kullanılarak hemoperfüzyon yapılan 58 hastadan 20'sinin öldüğünü (% 34.5) , ilk 24 saatte tedaviye alınanlarda fatal sonuca rastlamadıklarını bildirmişlerdir (36). Aynı çalışma grubu 1997 yılında in vitro olarak , 8.3 mg/L alfa-amanitin içeren fizyolojik saline solüsyonu ile 16 seans hemoperfüzyon yapmıştır . Hemoperfüzyon kapsüllerinde aktif kömür, Amberlite XAD-4 ve Amberlite XAD-2 kullanılmıştır. Her hemoperfüzyon seansı beş saat sürdürülmüş , Amberlite XAD-2'nin 240 dakikanın sonunda fizyolojik saline içindeki alfa-amanitin konsantrasyonunu sıfıra düşürdüğü belirlenmiştir. Aktif kömür ise, 120nci dakikanın sonunda tümüyle doyunluğa ulaşarak, etkinliğini yitirmiştir (37). Mydlik ve ark. Amanita phalloides ile oluşan akut zehirlenmelerde, ilk 24-36 saat içinde Amberlite XAD-2 içeren hemoperfüzyon filtrelerinin kullanılmasını önermiştir (36,37). Faulstich ve ark. işaretli amatoksinleri ( 14 C-metil-gamma-amanitin ve 3 H-O-metil-dehidroksimetil-alfa-amanitin) intravenöz yoldan köpeklere uygulamış, bu toksinlerin dağılım volümlerinin ekstraselüler sıvı ile sınırlı ve total klirenslerinin kreatinin klirensine benzer olduğunu saptamıştır (38). 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 (39). Monhart ve ark. 1994 yılında in vitro olarak aktif kömür ve Amberlite XAD-2 kullanarak, alfa ve beta-amanitin'in temizlenme oranlarını karşılaştırmıştır. Amberlite XAD-2 kullanıldığında amanitin miktarı 2 saatlik bir perfüzyon süresi sonunda % 95-100 oranında azalmışken; aktif kömür ile 4 saatlik perfüzyon sonucunda alfa-amanitin düzeyinde % 24 (p<0.05), beta-amanitin düzeyinde % 8 (p>0.05) oranında azalma saptanmıştır. Araştırma grubu, Amberlite XAD-2'nin , hindistan cevizi kabuğundan üretilmiş olan aktif kömürden on kat daha fazla amanitin temizleme kapasitesine sahip olduğu sonucuna ulaşmıştır (40). Splendiani ve ark. Amanita zehirlenmesiyle getirilen iki hastadan birisine hergün üç saat, beş gün süreyle aktif kömürlü hemoperfüzyon ; diğerine hergün 20 saat, üç gün süreyle sürekli venö-venöz hemodiyaliz uygulamış ve her iki hastayı onuncu günde taburcu ettiklerini bildirmiştir (41).

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

## KOMBİNE HEMODİYALİZ 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, ekstrakorporal detoksifikasyon gerektiren mantar zehirlenmelerinde kullanılabilir (42).

## PLAZMAFEREZ

Diğer tüm ekstrakorporal tedavilerden daha pahalı bir yöntemdir. Mantar zehirlenmelerinde kullanımına ilişkin bir takım yayınlar vardır. Russo ve ark. Amanita phalloides zehirlenmesi olan bir hastaya %4 albumin çözeltisiyle dört seans plazmaferez yapmış ve hastanın iyileştiğini bildirmiştir (43). Chaiear ve ark. hepatik ensefalopati tablosu ile getirilen; penisilin, silibinin ve thioctic asid tedavisine adjuvan olarak plazmaferez yapılarak iyileştirilen beş Amanita phalloides zehirlenme olgusu bildirmiştir (44). Jander ve Bischoff 1984-1993 yılları arasında Amanita phalloides zehirlenmesi nedeniyle tedaviye alınan 21 hastayı retrospektif olarak incelemiş; penisilin ve silibinin tedavisine ek olarak plazmaferez yapılan olgulardan yalnızca bir tanesinin öldüğünü (% 4.8), plazmaferezin etkin bir zehirlenme tedavisi olduğunu saptamıştır (45). Aynı araştırmacılar, 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 düşüğünü bildirmiştir (46).

## SONUÇ

Amanita zehirlenmesi birbirinden bağımsız olan başlangıç, latent ve letal fazlar ile seyredir. Amanitinler birinci fazda hızla emilir, vücutta dağılıma uğrar ve karaciğer hücrelerine girerler. Bu nedenle, çok erken tedaviye alınanlarda bile, toksin kolaylıkla uzaklaştırılmaz. Amanitin'in herhangi bir ekstrakorporal detoksifikasyon yönteminin temizleme hızından daha süratli olarak karaciğer ve diğer organlara yerleştiği, hepatik hücre endoplazmik retikulumunda irreversibl ve süregelen hücre hasarını devam ettirmekte olduğu unutulmamalıdır. Amanita phalloides'in toksinleri olan amanitin ve phalloidin'in molekül ağırlıklarının 1.000 Dalton'un altında olmasına ve proteine bağlanmalarına karşın, ekstrakorporal tedavi yöntemleri her zaman başarılı olamazlar. Mantar zehirlenmelerinde ekstrakorporal tedavilerin eğitilmiş

personel ve Amberlite XAD içeren hemoperfüzyon filtreleri gibi temini güç malzemeler gerektirdiği akıldan çıkarılmamalıdır. Metropollerde, mantar zehirlenmesi tedavisini de üstlenecek zehirlenme tedavi merkezleri kurulmasının ve bu merkezlerde gerekli tüm detoksifikasyon ekipmanı ve elemanının bulundurulmasının mortalite oranlarını düşüreceğine inanılmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Doolan PD, Walsh WP, Kyle LH, Wishinsky R: Acetyl salicylic acid intoxication: a proposed method of treatment. *JAMA* 1951; 146: 105-106.
2. Schreiner GE: The role of hemodialysis in acute poisoning. *Arch intern Med* 1958; 102: 896-913.
3. Schreiner GE, Masher JF: The dialysis of poisons. *New Jersey Academic Medicine* 1960; 6: 310-324.
4. Maher JF, Schreiner GE: Editorial review: the dialysis of poisons. *Transactions of the ASAOI* 1963; 9: 385-394.
5. Winchester JF, Gelfand MC, Krepshild JH, Schreiner GE: Dialysis and hemoperfusion of poisons and drugs-update. *Transactions of the ASAOI* 1977; 23: 762-842.
6. Seyffart G: Dialysis and hemoperfusion treatment of acute poisoning. In *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, eds. Davison AM, Cameron IS et al. Oxford University Press Inc. New York, pp: 1609-1623, 1998.
7. Litovita TL, Felberg L, Soloway RA, Ford M, Geller R: 1994 annual report of the American association of Poison Control Centers National Data collection System. *American Journal of Emergency Medicine* 1995, 13; 551.
8. Olsen KR, Pond SB, Seward J: Amanita phalloides-type mushroom poisoning. *West J Med* 1982; 137: 282-289.
9. Mitchel DH: Amanita mushroom poisoning. *Annu Rev Med* 1980;31:51-57.
10. Wieland T, Faulstick H: Amatoxins, phallotoxins, phallolysin and antamanide: The biologically active components of poisonous amanita mushrooms. *CRC Crit Rev Biochem* 1978; 5: 185-260.
11. Beutler JA, Vargeer PP: Amatoxins in American mushrooms. Evaluation of the Meixner test. *Mycologia* 1980; 72: 1142-1149.
12. Logarenger A, Tuchweber B, Gicquaaud C: Toxicity of peptides of Amanita virosa mushrooms in mice. *Fundam appl Toxicol* 1985; 5: 1144-1152.
13. Kisilevsky R: hepatic nuclear and nucleolar changes in Amanita poisoning. *Arch Pathol* 1974; 97: 253-258.
14. Busi C, Fiume L, Costantino D: Amanita toxins in gastroduodenal fluid of patients poisoned by the mushroom Amanita phalloides. *N Eng J Med* 1979; 300: 800.
15. Faulstich H: New aspects of Amanita poisoning. *Klin Wochenschr* 1979; 57: 143-152.
16. Belliaro F, Massano G, Accomo S: Amatoxins do not cross the placental barrier. *Lancet* 1983; 1: 1381.
17. Bartoloni DT, Omer F, Giannini A: Amanita poisoning: A clinical-histopathological study of 64 cases of intoxication. *Hepatogastroenterology*, 1985 32: 229-231.
18. Myler RK, Lee JC, Hopper J: Renal tubular necrosis caused by mushroom poisoning. *Arch Intern Med* 1964; 114: 196-204.
19. Pond SM, Olsan KR, Woo OF: Amatoxin poisoning in Northern California 1982-1983. *West J Med* 1986; 145: 204-209.
20. Costantino D, Damia G: Phalloidine intoxication. Results of various forms of treatment in 47 patients. *Nouv Presse Med* 1977; 26: 2315-2317.
21. Ghiringhelli L, Ceriani A, Lepore G, Moda S: Phallin syndrome. Reports on 28 cases. *Minerva Med* 1981; 37: 2499-2508.
22. Langer M, Vesconi S, lapichino G, Costantino D, Radrizzani D: The early removal of amatoxins in the treatment of amanita phalloides poisoning. *Klin Wochenschr* 1980; 58: 117-123.
23. Vesconi S, Langer M, lapichino G, Costantino D, Busi C, Fiume L: Therapy of cytotoxic mushroom intoxication. *Crit Care Med* 1985; 13: 402-406.
24. Abel JJ, Rowntree LG, Turner BB: On the removal of diffusible substances from the circulating blood by means of dialysis. *Transactions of the Association of American Physicians* 1913; 28: 51.
25. Sargent JA, Gotch FA: Principles and biophysics of dialysis. In *Replacement of Academic Publishers*, Dordrecht, pp: 87-143, 1989.
26. de Haro L, Jouglard J, Arditti J, David JM: Acute renal insufficiency caused by Amanita proxima poisoning: experience of the poison Center of Marbeille. *Nephrologie* 1998; 19:21-24.
27. Leray H, Canaud B, Andry C, Klouche K, Beraud JS, Mion C: Amanita proxima poisoning: a new cause of acute renal insufficiency. *Nephrologie* 1994; 15: 197-199.
28. Kohn R, Motovska Z: mushroom poisoning, classification, symptoms and therapy. *Vnitr Lek* 1997; 43: 230-233.
29. Holal B, Regele H, Kirchmair M, Sandhofer F: Acute renal failure after ingestion of Cortinarius speciosissimus. *Clin Nephrol* 1997; 48: 260-262.
30. Rohrmoser M, Kirchmair M, Feifel E, Valli A, Corradini R, Pohanka E, Rosenkranz A, Poder R: Orellanine poisoning: rapid detection of the fungal toxin in renal biopsy material. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:63-66.

31. Holmdahl J, Blohme I: Renal transplantation after *Cortinarius speciosissimus* poisoning. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1920-1922.
32. Muirhead EE, Reid AF: Resin artificial kidney. *J Lab Clin Med* 1948;33:841-844.
33. Yatzidis H: A convenient hemoperfusion microapparatus over charcoal for the treatment of exogenous and endogenous intoxications. Its use as an artificial kidney. *Proceeding of the EDTA* 1964; 1:83.
34. Yatzidis H, Oreopulos D, Triantaphylidis D, Voucliaris S, Tsaparas N, Gauraa H: Treatment of severe barbiturate poisoning. *Lancet* 1965; ii: 216-217.
35. Rosenbaum JL, Winsten S, Kramer MS, Moros J, Raja R: Resin hemoperfusion in the treatment of drug intoxication. *Transactions of the AS AIO* 1970; 16: 134.
36. Mydlik M, Derzsiova K, Mizla P, Bero P: Hemoperfusion in mushroom poisoning. *Clinical analysis of 58 patients. Cas Lek Cesk* 1993; 132: 464-467.
37. Mydlik M, Derzsiova K, Klan J, Zima T: Hemoperfusion with alpha-amanitin: an in vitro study. *Int J Artif Organs* 1997; 20: 105-107.
38. Faulstich H, Talas A, Wellhoner HH: Toxicokinetics of labeled amatoxins in the dog. *Arch Toxicol* 1985; 56: 190-194.
39. Monhart V: Amanita poisoning and the importance of sorption hemoperfusion in its therapy. *Vnitr Lek* 1997; 43: 686-690.
40. Monhart V, Balikova M, Tlustakova M: The sorption effectiveness of Czech-manufactured hemoperfusion sorbents for amatoxins. *Cas Lek Cesk* 1994; 133: 181-183.
41. Splendiani G, Zazzaro D, Di Pietrantonio P, Delfino L: Continuous renal replacement therapy and charcoal plasmapheresis in treatment of amanita mushroom-poisoning. *Artif Organs* 2000; 24: 305-308.
42. Verpooten GA, Broe ME: Combined hemoperfusion-hemodialysis in severe poisoning: Kinetics of drug extraction. *Resuscitation* 1984; 11: 275-289.
43. Russo GE, Giusti S, Maurici M, Bosco M, Vitalino E, Caramiclo MS, Bauco B, De Marco CM, Marigliano V: Plasmapheresis and mushroom poisoning: report of a case of *Amanita phalloides* poisoning: *Clin Ter* 1997; 148:277-280.
44. Chaiear K, Limpiboon R, Mecchai C, Poovorawan Y: Fatal mushroom poisoning caused by *Amanita virosa* in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999; 30: 157-160.
45. Jander S, Bischoff J: Treatment of *amanita phalloides* poisoning: Retrospective evaluation of plasmapheresis in 21 patients. *Ther Apher* 2000; 4: 303-307.
46. Jander S, Bischoff J, Woodcock BG: Plasmapheresis in the treatment of *amanita phalloides* poisoning: A review and recommendations. *Ther Apher* 2000; 4: 308-312.