T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

MANTAR ZEHİRLENMESİ OLGULARINDA İNFLAMATUVAR PARAMETRELER VE KLİNİK ÖZELLİKLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMALI OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve Karadağ Temel

İSTANBUL / 2025

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SANCAKTEPE ŞEHİT PROF. DR. İLHAN VARANK
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

MANTAR ZEHİRLENMESİ OLGULARINDA İNFLAMATUVAR PARAMETRELER VE KLİNİK ÖZELLİKLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN SAĞLIKLI KONTROL GRUBU İLE KARŞILAŞTIRILMALI OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve Karadağ Temel

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Kadem Arslan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2025

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın tüm aşamalarında bilgi ve deneyimini benden esirgemeyen, insani ve ahlaki yönüyle hekimlik adına örnek aldığım ve tez danışmanım olan hocam sayın Doç. Dr. Kadem Arslan'a,

Asistanlık eğitimimizi en iyi şekilde tamamlamamız için emek veren, bizleri eğiten ve destekleyen, akademik gelişimimize katkıları olan hocalarım sayın Prof. Dr. Beyza Macunluoğlu Atakan'a, sayın Prof. Dr. Umut Safer'e ve sayın Doç. Dr. Nezahat Müge Çatıkkaş'a,

Asistanlık eğitimimin ilk gününden beri her türlü soru ve sorunumu bir abi olarak dinleyen, asistanlık eğitimimizde engin deneyim ve tecrübelerini bizden esirgemeyen hocam sayın Dr. Öğr. Üyesi Süleyman Baş'a,

Başta Uzm. Dr. Sultan Gözde Temiz, Uzm. Dr. Mustafa Can Şenoymak ve Uzm. Dr. Murat Yeniçeri olmak üzere asistanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım, bilgi ve deneyimlerini bizimle paylaşan sayın uzman abi ve ablalarıma,

Asistanlığın en zorlu sürecini birlikte aştığımız sevgili eşkıdemlerime, birlikte çalışma fırsatı bulduğum kliniğimizdeki tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize,

Bugünlere gelmemde en büyük emeği olan, her türlü zorlukta her zaman yanımda olan ve hep destekleyen canım annem Mehtap Karadağ'a, canım babam Abdullah Karadağ'a, canım kardeşlerim Başaknur'a, Zeynep'e ve Ahmet Ensar'a,

Desteğini hep üzerimde hissettiğim, yaşadığım tüm stresi, neşeyi ve mutluluğu paylaştığım ve hep yanımda olan canım arkadaşım Şulenur Barutcu'ya,

Karşılaştığım ilk günden beri hayatımı güzelleştiren ve beni her zaman destekleyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Cebrail Temel'e,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Merve Karadağ Temel

İSTANBUL / 2025

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……..…….....….....i

TABLO LİSTESİ…….iv

ŞEKİL LİSTESİ……...……vi

KISALTMALAR……...…...…..vii

ÖZET…….…..ix

ABSTRACT……...……xi

1. GİRİŞ VE AMAÇ……....1

2. GENEL BİLGİLER…….2

2.1 MANTAR ZEHİRLENMESİ……..…….2

2.1.1. Mantarlar Hakkında Genel Bilgiler…….……...2

2.1.2. Mantarların İçerdiği Zehirli Maddeler ve Toksinler……...…...2

2.1.3. Mantar Zehirlenmesi Vakalarına Yaklaşım……..12

2.2. İNFLAMATUVAR PARAMETRELER……...19

3. GEREÇ VE YÖNTEM……...22

3.1. ÇALIŞMA GRUBU VE DİZAYNI…….22

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ……..23

3.3. ETİK KURUL ONAYI…….24

4. BULGULAR……...25

5. TARTIŞMA……37

6. SONUÇLAR……...46

7. KAYNAKLAR……...48

8. EKLER…….....54

9. ÖZGEÇMİŞ……57

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Mantar türlerinin klinik belirtileri, toksisite bölgeleri ve toksisite potansiyeli

Tablo 2: Mantar zehirlenmesi tedavi algoritması

Tablo 3: King's College Kriterleri

Tablo 4: Hasta grubu ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Tablo 5: Hasta grubu komorbid hastalıkları

Tablo 6: Hasta grubunun başvuru şikayetleri

Tablo 7: Hasta grubunun cinsiyete göre başvuru şikayetleri

Tablo 8: Hasta grubunun klinik durumun değerlendirilmesi

Tablo 9: Hasta grubu komplikasyonlarının değerlendirilmesi

Tablo 10: Hasta grubunun cinsiyete göre komplikasyonların değerlendirilmesi

Tablo 11: Hasta grubunun tedavilerinin değerlendirilmesi

Tablo 12: Hasta grubunun biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

Tablo 13: Hasta grubu ile kontrol grubunun biyokimyasal ve hemogram parametrelerin karşılaştırılması

Tablo 14: Hasta grubu ile kontrol grubunun inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 15: Hasta grubunun cinsiyete göre inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 16: Hasta komorbid hastalık varlığına göre inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 17: Hasta grubunun hastaneye yatış durumuna göre inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 18: Hasta grubunun hemopefüzyon tedavisi durumuna göre inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Tablo 19: Hasta grubunun komplikasyon durumuna göre inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Amanita phalloides

Şekil 2: Gyromitra Esculenta

Şekil 3: Clitocybe dealbata

Şekil 4: Coprinus atramentaria

Şekil 5: Amanita Pantherina

KISALTMALAR

AKH : Akut Karaciğer Hasarı

AKY : Akut Karaciğer Yetmezliği

ALP : Alkalen Fosfataz

ALT : Alanin Aminotransferaz

AST : Aspartat Aminotransferaz

aPTT : Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı

BUN : Kan Üre Azotu

CAO : CRP Albümin Oranı

CK : Kreatin Kinaz

COVID-19 : Coronavirus Disease 2019

CRP : C-Reaktif Protein

DNA : Deoksiribo Nükleik Asit

ELISA : Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay

FKY : Fulminan Karaciğer Yetmezliği

GABA : Gamma-Aminobütirik Asit

GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı

GGT : Gama Glutamil Transferaz

HBYS : Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

HCl : Hidroklorik Asit

HD : Hemodiyaliz

HP : Hemoperfüzyon

IL-6 : İnterleukin-6

INR : International Normalized Ratio

IV : İntravenöz

LD50 : Letal Doz

LDH : Laktat Dehidrogenaz

MARS : Moleculer Adsorbent Recirculating System

MLO : Monosit Lenfosit Oranı

mRNA : Mesajcı Ribo Nükleik Asit

NAC : N-Asetil Sistein

NLO : Nötrofil Lenfosit Oranı

PCI : Perkütan Koroner Girişim

PL : Plazmaferez

PLO : Platelet Lenfosit Oranı

PSS : Zehirlenme Şiddet Skoru

PT : Protrombin Zamanı

RNA : Ribo Nükleik Asit

Sİİ : Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi

STEMI : ST-Elevation Myocardial Infarction

ÖZET

Amaç: Birçok hastalıkta prognostik önemi kanıtlanmış, basit ve ucuz yöntemler olan inflamatuvar parametrelerin (CRP/Albümin Oranı, Monosit/Lenfosit Oranı, Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Platelet/Lenfosit Oranı) mantar zehirlenmesi olgularının klinik ve laboratuvar özelliklerini sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak değerlendirmeyi ve inflamatuvar paremetrelerin mantar zehirlenmesi olgularında klinik seyirle olan ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, 01.06.2018-01.06.2024 tarihleri arasında Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne yatırılarak tedavi alan veya semptomatik tedavi sonrası hastanemiz acil servisinden taburcu edilen mantar zehirlenmesi olguları ve sağlıklı kontrol grubu dahil edilerek yapılmıştır. Tüm hasta ve kontrol grubunun başvuru anındaki CRP/Albümin Oranı (CAO) ile tam kan sayımından elde edilen Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO), Monosit/Lenfosit Oranı (MLO) ve Platelet/Lenfosit Oranı (PLO) hesaplanarak kaydedildi. Hasta grubunda inflamatuvar parametreler ile mantar zehirlenmesine ait klinik özellikler, laboratuvar bulguları ve uygulanan tedavi yaklaşımları arasındaki ilişkiler değerlendirildi. Ayrıca hasta grubunun inflamatuvar parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırılarak analiz edildi. Elde edilen verilerle istatistiksel analizler yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamıza 100 kişi (58 kadın, 42 erkek) hasta grubu ve 100 kişi (58 kadın, 42 erkek) kontrol grubu olmak üzere 200 kişi dahil edilmiştir. Yaş ortalaması; hasta grupta 44,74±14,64 yıl, kontrol grubunda ise 44,51±10,34 yıldır. İki grup arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Hastaların başvuru semptomları; %84 bulantı, %72 kusma, %31 karın ağrısı, %31 ishal ve %9 baş dönmesi olarak saptanmıştır. 53 (%53) hastanın aile bireylerinde de semptomlar mevcuttu. 48 (%48) hastanın aile bireylerinden de aynı nedenli hastane yatışı olduğu tespit edilmiştir. Hastaların %89'unun hastaneye yatırılarak tedavi edildiği; %11'inin ayaktan takip edildiği tespit edilmiştir. Hastaların ortanca yatış süresi 2 [1-3] gün olarak saptanmıştır. Hastalarda mortalite ve yoğun bakım ihtiyacı gelişmediği saptanmıştır. AST, glukoz, üre, lökosit, nötrofil, monosit ve CRP düzeyleri hasta grupta anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır

(p<0,001, p<0,001, p=0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,004, p<0,001). Hastaların %10'unda hepatoselüler hasar, %10'unda elektrolit bozukluğu, %9'unda trombositopeni, %7'sinde akut böbrek hasarı, %7'sinde hiperbilirubinemi (total bilirubin>1,2 mg/dL) ve %7'sinde koagülopati (INR>1,5) olmak üzere %34'ünde komplikasyon geliştiği saptanmıştır. CRP/Albümin Oranı (CAO), Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO) ve Monosit/Lenfosit Oranı (MLO), hasta grupta kontrol grubuna kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptandı **(p<0,001, p<0,001, p=0,001).** Platelet/Lenfosit Oranı (PLO) düzeyinde ise anlamlı fark saptanmamıştır. Komplikasyon gelişen mantar zehirlenmesi hastalarında kontrol grubuna kıyasla NLO ve MLO değerleri anlamlı olarak daha yüksek saptanırken CAO ve PLO değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır (**p=0,007**, **p=0,001**, p=0,595, p=0,089). Hasta grubunun inflamatuvar parametreleri hastaneye yatış durumuna göre değerlendirildiğinde; CAO, NLO, MLO ve PLO parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda mantar zehirlenmesi olgularında CAO, NLO ve MLO parametrelerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptadık. Komplikasyon gelişen mantar zehirlenmesi hastalarında NLO ve MLO parametreleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptadık. Bu parametrelerin mantar zehirlenmesi hastalarında klinik seyiri ve prognozu hakkında ön fikir sunacağı düşünülmüştür. Mantar zehirlenmelerinde inflamatuvar parametrelerin klinik kullanıma katkısının netleşebilmesi için daha geniş örneklemli, çok merkezli ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: CRP/Albümin Oranı, İnflamatuvar Parametreler, Mantar Zehirlenmesi, Monosit/Lenfosit Oranı, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Platelet/Lenfosit Oranı

ABSTRACT

Objective: This study aimed to evaluate inflammatory parameters that are simple, inexpensive, and have proven prognostic value in many diseases, including the C-reactive protein/albumin ratio (CAR), monocyte/lymphocyte ratio (MLR), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) and platelet/lymphocyte ratio (PLR), by comparing the clinical and laboratory characteristics of mushroom poisoning cases with those of a healthy control group, and to investigate the relationship between these inflammatory parameters and the clinical course of mushroom poisoning cases.

Materials and Methods: This study was conducted by including mushroom poisoning cases who were hospitalized and treated, or discharged from the emergency department of Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Training and Research Hospital after receiving symptomatic treatment, between June 1, 2018, and June 1, 2024, along with a healthy control group. The C-reactive protein/albumin ratio (CAR) and the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), monocyte/lymphocyte ratio (MLR), and platelet/lymphocyte ratio (PLR) obtained from complete blood counts at the time of admission were calculated and recorded for all patients and controls. In the patient group, the relationships between inflammatory parameters and the clinical features, laboratory findings, and treatment approaches related to mushroom poisoning were evaluated. In addition, the inflammatory parameters of the patient group were compared and analyzed with those of the control group. Statistical analyses were performed using the obtained data.

Results: A total of 200 individuals were included in our study, consisting of 100 patients (58 females, 42 males) and 100 healthy controls (58 females, 42 males). The mean age was 44.74 ± 14.64 years in the patient group and 44.51 ± 10.34 years in the control group. There was no statistically significant difference between the two groups in terms of age or gender. The presenting symptoms of the patients were nausea in 84%, vomiting in 72%, abdominal pain in 31%, diarrhea in 31%, and dizziness in 9%. Symptoms were also present in family members of 53 (53%) patients, and in 48 (48%) patients, family members were hospitalized for the same reason. It was found that 89% of the patients were hospitalized for treatment, while 11% were followed up on an outpatient basis. The median length of hospital stay was

2 [1–3] days. No mortality or need for intensive care was observed. Levels of AST, glucose, urea, leukocytes, neutrophils, monocytes, and CRP were significantly higher in the patient group **($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.004$, $p < 0.001$)**. Complications were detected in 34% of the patients, including hepatocellular injury in 10%, electrolyte imbalance in 10%, thrombocytopenia in 9%, acute kidney injury in 7%, hyperbilirubinemia (total bilirubin > 1.2 mg/dL) in 7%, and coagulopathy (INR > 1.5) in 7%. The C-reactive protein/albumin ratio (CAR), neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), and monocyte/lymphocyte ratio (MLR) were significantly higher in the patient group compared with the control group **($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p = 0.001$)**. No significant difference was found in the platelet/lymphocyte ratio (PLR) levels. In patients with mushroom poisoning who developed complications, NLR and MLR values were significantly higher compared with the control group, whereas there were no significant differences in CAR and PLR values (**$p = 0.007$, $p = 0.001$,** $p = 0.595$, $p = 0.089$). When the inflammatory parameters of the patient group were evaluated according to hospitalization status, no significant differences were found in CAR, NLR, MLR, or PLR parameters.

Conclusion: In our study, the CAR, NLR, and MLR parameters were found to be significantly higher in mushroom poisoning cases compared to the control group. Among patients who developed complications, NLR and MLR values were also significantly higher than those of the control group. It was considered that these parameters may provide preliminary insight into the clinical course and prognosis of mushroom poisoning cases. Further large-scale, multicenter, and prospective studies are needed to clarify the clinical utility of inflammatory parameters in mushroom poisonings.

Keywords: CRP/Albumin Ratio, Inflammatory Parameters, Monocyte/Lymphocyte Ratio, Mushroom Poisoning, Neutrophil/Lymphocyte Ratio, Platelet/Lymphocyte Ratio

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Mantar zehirlenmesi vakaları ülkemizde ve dünyada yüksek oranlarda görülmeye devam etmektedir. Birçok komplikasyona neden olmakla birlikte mortalite ile de çok sık sonuçlanabilen ciddi bir sağlık sorunudur. Mantar zehirlenmesi vakaları en sık bahar aylarında görülmektedir (1,2). Alınan mantarın türüne, miktarına ve içerdiği toksin türüne göre farklı klinik tablo görülebilir (3).

Mantar zehirlenmelerinin ilk 6 saatte ortaya çıkan gastrointestinal ve alerjik semptom ve bulguların görüldüğü evre erken evredir. 6–24 saat arasında ise hepatotoksisite, nefrotoksisite ve eritromelalji ile karakterize evre geç evredir. Gecikmiş evre ise 24 saatten sonra başlar; nefrotoksisite, nörotoksisite ve rabdomiyoliz izlenebilir (4,5,6). Standart bir tedavi protokolü bulunmamaktadır ancak mantar zehirlenmelerinde toksin emilimini engellemek, böbrek fonksiyonlarını korumak için hidrasyon ve toksin atılımını artırmak amaçlanır. Mantar türü tespit edilebilirse uygun antidotlar ile komplikasyonlar engellenebilir (7). Ekstrakorporeal eliminasyon yöntemlerinden biri olan hemoperfüzyon mantar zehirlenmesi vakalarında sıklıkla uygulanmaktadır. Akut karaciğer yetmezliği gelişen bazı vakalarda karaciğer transplantasyonu gerekebilir (8,9).

Mantar zehirlenmesi hastalarında prognoz hakkında ön fikir elde edebileceğimiz markerlar günümüzde netleşmemiştir. Monosit/Lenfosit Oranı, Nötrofil/Lenfosit Oranı, Trombosit/Lenfosit oranı gibi hemogramdan elde edilen parametreler ve CRP/Albümin Oranı günümüzde basit ve ucuz yöntemler olması nedeniyle enfeksiyon, maligniteler, kardiyovasküler hastalıklar ve kronik hastalıklar gibi birçok hastalıkta prognostik önemi araştırılmış inflamatuvar parametrelerdir (10-14). Çalışmamızda, mantar zehirlenmesi olgularında klinik ve laboratuvar bulgularla CRP/Albümin, Monosit/Lenfosit Oranı, Nötrofil/Lenfosit Oranı ve Trombosit/Lenfosit Oranı gibi inflamatuvar parametrelerin arasındaki ilişkinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmalı olarak araştırılması amaçlanmıştır. Mantar zehirlenmesi olgularında inflamatuvar parametrelerin klinik seyri öngörmedeki etkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MANTAR ZEHİRLENMESİ

2.1.1. Mantarlar Hakkında Genel Bilgiler

Mantarlar (Fungi), ökaryotik, heterotrof canlılar olup doğada çok çeşitli ekosistemlerde saprofit (çürükçül), parazit veya simbiyotik yaşam formları şeklinde bulunurlar. Bitki ve hayvanlardan farklı olarak klorofil içermezler ve fotosentez yapamazlar (15). Doğada var olduğu tahmin edilen mantar türü sayısı yaklaşık 5000 olup, bunların 50 ila 100 kadarı insanlar için toksik özellik taşımaktadır (16).

Mantarlar; ekolojik denge, biyoteknolojik uygulamalar, ilaç ve gıda endüstrisi açısından oldukça önemli canlılardır. Mantarların ticari olarak yetiştirilmesinin yanı sıra, doğadan toplanarak besin şeklinde tüketilmeleri de oldukça yaygındır. Halüsinojen özelliklere sahip bazı mantarların, kötüye kullanımı da söz konusudur. Mantar zehirlenmelerinin çoğu yabani türlerin yenilebilir mantarlardan ayırt edilememesi sonucu ortaya çıkmaktadır (15).

Beslenmede tercih edilen mantarlar, proteince zengin olup esansiyel aminoasitler de içerir; ayrıca yağ ve kolesterol bulundurmadıklarından kalorileri oldukça düşüktür. Ayrıca mantarların bağışıklık sistemini desteklediği, pıhtı oluşumunu inhibe ettiği ve kolesterolü düşürdüğüne dair bilimsel veriler mevcuttur (15).

2.1.2. Mantarların İçerdiği Zehirli Maddeler ve Toksinler

Bazı mantarlar güçlü toksinler içerir. Az miktarda tüketilmesiyle dahi insanlar için mortal seyredebilir. Tüketilen mantarın içerdikleri toksinlerle etkiledikleri sistemlere göre klinik tablolar farklı sonuçlanır (3). (Tablo 1) Mantar türlerinin içerdiği toksinler ve neden olduğu toksik sendromlar aşağıda verilmiştir. (Tablo 1)

Tablo 1. Mantar türlerinin klinik belirtileri, toksisite bölgeleri ve toksisite potansiyeli

Toksik sendrom	Toksinler	Toksisite bölgeleri	Türler	Ölüm oranı
Karaciğer yetmezliği olmayan akut gastroenterit	Gİ irritantlar	GİT	*Chlorophyllum molybdites, Clitocybe nebularis, Omphalotus illudens*	Nadir
Halüsinojenik	Psilosin, Psilosibin	CNS (halüsinojenik etkiler)	*Psilocybe cubensis, P. mexicana, Conocybe cyanopus, G. Aeruginosa*	Nadir
CNS uyarılması ve depresyon (stupor, koma, deliryum, ajitasyon,halüsinasyonlar ve nöbetler)	İbotenik asit, muscimol	CNS (depresan ve uyarıcı etkiler)	*Amanita muscaria, A. pantherina, A. Gemmata*	Nadir
Kolinerjik fazlalık (kusma, ishal, bradikardi, yırtılma, bronkospazm, tükürük salgısı)	Muskarin	Otonom sinir sistemi (muskarinik reseptörler)	*Clitocybe dealbata, C. illudens, I. fastigiata, Boletus calopus*	Nadir
Flashing, baş ağrısı, taşikardi, göğüs ağrısı, anksiyete	Koprin	-	*Coprinus atramentarius*	Nadir
Gastroenterit ve geç başlangıçlı böbrek yetmezliği	Allenik nörlosin	Böbrek, GİT	*Amanita smithiana*	Nadir
Gecikmiş karaciğer toksisitesi ve gecikmiş gastroenterit	Amatoksinler, fallotoksinler	GİT, karaciğer, böbrek	*Amanita phalloides, A. virosa, A. verna, A. bisporigera, Galerina autumnalis, G. marginata, G. venenata, Lepiota helveola*	2- 30%
Nöbetler, gecikmiş gastroenterit, ve karaciğer toksisitesi	Giromitrin	GIT, CNS, karaciğer ve kan	*Gyromitra esculenta, G. infula, Sarcosphaera coronaria, Chrysina macropus*	0- 10%
Gecikmiş böbrek yetmezliği, hücresel ve ödemli bağırsak fibrozu	Orellanin, orellinin, kortinarin	Böbrek, GİT	*Cortinarius orellanus, C. speciosissinus, Mycena pura, 0. orarius*	Nadir
Gecikmiş rabdomiyoliz, Eritromelalji	Akromelik asit	Kas,periferik sinirler, deri	*Tricholoma equestre, Clitocybe acromelalga*	25%
Gecikmiş ensefalopati (böbrek yetmezliği olan hastalar)	Bilinmeyen	Ensefalopati	*Pleurocybella porrigens*	27%
Karın ağrısı, ishal ve yoğun terleme	-	-	*Clitocybe rivulosa*	-

Gİ: gastrointestinal, GİT: gastrointestinal sistem, CNS: merkezi sinir sistemi.

2.1.2.1. Siklopeptit İçeren Mantarlar (Amatoksinler, Fallotoksinler, Virotoksinler)

Mantar kaynaklı ölüm vakalarının büyük kısmı, siklopeptid içeren mantar cinslerinden kaynaklanmaktadır. Bu mantarlar *Amanita phalloides, Amanita verna* ve *Amanita virosa* içeren bazı amanita cinsleri, *Gallerina marginata, Gallerina venelata, Gallerina autumnalis, Lepiota helveola*, *Lepiota josserandi* ve *Lepiota brunne oincarnata*dır. (Şekil 1)



Şekil 1. *Amanita phalloides* (17)

Ülkemizde *Amanita falloides*, halk arasında "köy göçürten" ya da "evcik kıran" isimleriyle bilinmektedir. Bu mantar, ilkbahar ve sonbaharda ormanlık veya çayırlardan toplanan şapkalı mantarlarla karıştırılarak yanlışlıkla tüketilmektedir (18).

Amanita phalloides yaklaşık 15–20 çeşit siklopeptid içerir; bunlar arasında en çok izole edilenler amatoksinler, fallotoksinler ve virotoksinlerdir. Sülfoksit grubuna sahip triptofan çekirdeği, hidroksipirolin, alanin, glisin ve izolösin gibi aminoasitlerle birleşerek bisiklik bir oktapeptid yapısı meydana getirir. Aminitinler arasındaki farklar küçük olup, örneğin alfa-amanitinde asparajin bulunurken beta-amanitinde

bunun yerine aspartik asit yer alır. Fallotoksinler, amatoksinlere benzer şekilde bisiklik heptapeptid yapıda olup sistein içerir. Virotoksinler ise D-serin bulunduran monosiklik peptid yapısında olup insanda toksisiteleri henüz gösterilememiştir. Bu üç toksin içinde fallotoksin erken semptomlara yol açarken, amatoksin geç dönemde belirtilere neden olur (19).

Siklopeptidlerin en zararlı olanı amatoksinlerdir. Amatoksinler ısıya dirençli toksinlerdir. Mantarların yüksek ısılarda pişirilmesiyle bile, oral alım sonrası toksidrom gelişecektir. Alfa-amanitin ise en güçlü amatoksindir. Gastrointestinal rahatsızlıklar, kas seğirmeleri, uyuşukluk, baş dönmesi, ataksi, motor depresyon ve duygular ile ruh hali dalgalanımları amatoksin zehirlenmesiyle ilişkili yaygın semptomlardır. Amatoksinler, DNA (Deoksiribo Nükleik Asit)'ya bağımlı RNA (Ribo Nükleik Asit) polimeraz-II'yi inhibe ederek etki gösterir (20,21). mRNA (mesajcı Ribo Nükleik Asit) seviyesinin tükenmesiyle protein sentezi azalır ve etkilenen hücrelerde nekroz ve apopitoz meydana gelir (22,23).

Amanitinler oldukça toksiktir, Letal doz (LD50) 0,3 ila 20 mg/kg olup 2-10 gün içinde ölümle sonuçlanabilir (17). Gastrointestinal semptomlar tipik olarak tüketimden 6-12 saat sonra başlar; tüketimden 24-36 saat sonra semptomatik iyilik haliyle hareketsiz bir dönem gelir. Hepatik hasar 48 saat sonra yoğunlaşır; karaciğer yetmezliği ve sekeller gelişebilir. Bazı ağır olgular bir hafta içerisinde ölümle sonuçlanabilir ya da karaciğer transplantasyonu gerekebilir (24).

2.1.2.2. Gyromitrin İçeren Mantarlar

Gyromitra esculenta, G.ambigua, G.gigas, H.lacunosa, Helvella crispa, Paxina leucomelas, Sarcosphaera crassa gibi türler gyromitrin (N-metil-N-formil hidrazon) toksini içerir. (Şekil 2)



Şekil 2. *Gyromitra Esculenta* (25)

Gyromitra mantarının tüketilmesiyle birlikte, hatta pişirme işlemi sırasında açığa çıkan buharlarının inhalasyonu dahi toksik etkilere yol açabilir (26). Gyromitrin (N-metil-N-formil hidrazon) toksini hidroliz sonucu N-metil-N-formil hidrazine ve asetaldehite parçalanır. Sonraki hidrolizle açığa çıkan monometilhidrazin, glutamik asid dekarboksilaz kofaktörüdür ve pridoksini inhibe eder. Sonuçta GABA (gamaaminobutirik asit) tükenmesine yol açar (4,27).

Toksisitede ilk alımdan 5-10 saat sonra semptomlar gelişir ve bulantı, kusma, karın ağrısı ve ishal görülür. Yaygın kas krampları, halsizlik ve baş ağrısı eşlik edebilir. 12-4- saat içerisinde nadiren deliryum, stupor, konvülsiyon ve koma görülür. Hastaların çoğu birkaç günde iyileşir ama nadiren hepatorenal sendrom gelişir (28). Nöbetler antikonvülzan tedaviye yanıt vermeyebilir. Dirençli hastalara pridoksin gibi ek tedavi gerekebilir (29).

2.1.2.3. Muskarin İçeren Mantarlar

Clitocybe ve *Inocybe* türleri muskarin içerir. *Amanita muscaria* da muskarin içerir ancak muskarin düzeyi kolinerjik tabloya neden olacak düzeyde değildir. (Şekil 3)



Şekil 3. *Clitocybe dealbata* (28)

Toksikasyonda karın krampları, bulantı, kusma, ishal, terleme, hipersalivasyon, bronkore, bronkospazm, miyozis ve bradikardi gibi kolinerjik yan etkiler görülmekle birlikte süresi doz bağımlıdır. Muskarin kuaterner amin yapısında olması nedeniyle kan beyin bariyerini geçemez ve santral sinir sistemi bulguları gözlenmez. Tedavisi semptomatiktir. Antidot olarak 1-2 mg IV (intravenöz) atropin kullanılabilir (28).

2.1.2.4. Koprin İçeren Mantarlar

Coprinus atramentarius (mürekkepli mantar) gibi mantar türleri koprin içerir. (Şekil 4) Koprinin metaboliti 1-aminosiklopropanol'dür ve aldehit dehidrogenazı inhibe edip asetaldehit birikimine sebep olur. Bu birikim disülfiram benzeri reaksiyon semptomları olan bulantı, kusma, baş ağrısı, kızarma, taşikardi ve bazen de hipotansiyona sebep olur. Semptomlar mantarların tüketiminden saatler ya da günler sonra alkol alınmasıyla meydana gelir. Sıvı destek tedavi ve antiemetikler verilir, spesifik antidotu bilinmemektedir. Klinik belirtiler birkaç saat içerisinde düzelir (3,31).



Şekil 4. *Coprinus atramentaria* (30)

2.1.2.5. İbotenik Asit ve Musimol İçeren Mantarlar

Bu gruptaki mantarların temelini çoğunlukla Amanita cinsi oluşturmaktadır. *Amanita Muscaria, Amanita Pantherina* ve *Amanita Gemmata* bu türlere örnek olarak sayılabilir. Benekli kırmızı şapkaları sayesinde çocuk kitaplarındaki mantar görsellerine benzetilirler. (Şekil 5) Özellikle yaz mevsiminde ormanlarda dolaşan bireyler tarafından kolaylıkla görülürler (32).



Şekil 5. *Amanita Pantherina* (33)

Glutamik asit stimülan özellikli bir nörotransmiterdir ve ibotonik asit yapısal olarak onunla benzerlik taşır. Buna karşılık musimol, GABA'nın kimyasal yapısına

benzeyen bir bileşiktir. Musimol, ibotenik aside kıyasla yaklaşık 10 kat daha aktiftir (34).

Oral alım sonrası yaklaşık yarım saat ile iki saat içinde somnolans, ajitasyon, hallüsinasyonlar ve disfori gözlenir. Bu etkiler GABA'ya bağlıdır; glutamat ilişkili olarak ise miyokloniler, epileptik nöbetler ve ek nörolojik bulgular gelişebilir (32).

Destek tedavi çoğunlukla klinik düzelme için yeterlidir. İçerdikleri ibotenik asit ve musimol nedeniyle bu mantarlar, atropin ve sedatif ilaçların etkilerini güçlendirebilir; bu yüzden tedavide atropin kullanılmamalıdır (32).

2.1.2.6. Psilosibin ve Psilosin İçeren Mantarlar

Psilosibin, özellikle *Psilocybe* türlerinde yüksek oranda bulunur (35). Psilosibin içeren mantarların yaygın örnekleri arasında *Psilocybe bohemica, Psilocybe mexicana, Psilocybe semilanceata, Psilocybe baeocystis* ve *Psilocybe cubensis* bulunmaktadır. Psilosibin zehirlenmesine ait belirtiler, mantarların yenmesinden yaklaşık yarım saat sonra ortaya çıkar. Sıklıkla hipertansiyon, taşikardi, görme bozuklukları, bulantı, kaygı, baş dönmesi, midriyazis, motor koordinasyon sorunları ve oryantasyon bozuklukları gözlenir. Bu klinik tablo genellikle 4–12 saat içinde tamamen düzelir (15).

Psilosin toksisitesinde görülen semptomlar arasında kıvrımlı ekstremiteler, dilde tuhaf hisler, algıda zayıflama, renkli görsel halüsinasyonlar ve işitsel sanrılar yer alır. Psilosin içeren mantarlara örnek olarak *Panaeolus papilionaceus, Panaeolus phinctrinus* ve *Panaeolus subbalteatus* verilebilir. Panzehir olarak klorpromazin kullanılmaktadır (3).

2.1.2.7. Gastrointestinal Toksin İçeren Mantarlar

Mantarların çoğu gastrointestinal etkili türlerdendir; halk arasında bunlar küçük kahverengi mantarlar olarak bilinir. Bu kategoriye giren mantarlar arasında *Boletus* ve *Lactarius* cinsleri, *Omphalotus olearius, Rhodophyllus* ve *Tricholoma* türleri ile *Chlorophyllum molybdites* ve *Clitocybe esculentum* yer alır (32).

Bu mantar grubuna ait spesifik bir toksin henüz tanımlanmamıştır. Gastrointestinal toksisite, alımdan yaklaşık 30 dakika sonra epigastrik ağrı, halsizlik, bulantı, kusma ve ishal ile kendini gösterir. Yönetimde sıvı desteği, semptomatik tedavi ve antiemetikler yer alır (32).

2.1.2.8. Orellanin ve Orellin İçeren Mantarlar

Cortinarius cinsinden *C. speciosissimus* ve *C. orellanus* bu grupta yer almaktadır. Avrupa'da en çok *C. orellanus*'a rastlanırken, Amerika'da *C. rainierensis* yaygındır (32). Hidroksile bipiridin yapısındaki orellanin, paraquat ve diquat'a benzer toksisite gösteren bir nefrotoksindir. Böbreklerde tübüler hasar, interstisyel nefrit ve tubulointerstisyel fibrozise yol açar. 48–72 saat içinde kandan temizlenir, ancak idrarda yoğun şekilde saptanabilir (36).

Mantar alımını takiben 24 ila 36 saat içinde erken bulgular gelişir. Bu dönemde baş ağrısı, cilt döküntüleri, polidipsi, mide bulantısı, kusma ve karın ağrısı görülebilir. İlk semptomların ortaya çıkmasından birkaç gün sonra oligürik tipte böbrek hasarı gelişir (37). Bu dönemde laboratuvar incelemelerinde hematüri, proteinüri ve lökositüri saptanabilir. Nefrotoksisite; tübüler hasar, interstisyel nefrit ve zedelenmiş tübüllerin etrafında erken fibrozis gelişimi ile karakterizedir. Nadiren tabloya hepatotoksisite de eşlik edebilir (37). Tedavi yaklaşımında hemoperfüzyon ve hemodiyaliz uygulanabilir. Kalıcı böbrek hasarı olan hastalarda ise renal transplantasyon düşünülebilir (38).

2.1.2.9. Allenik Norleusin İçeren Mantarlar

Toksin, *Amanita smithiana* türünde bulunur. Yenilebilir özellikteki *Tricholoma magnivelare* ile benzerliğinden ötürü yanlışlıkla toplanıp tüketildiğinde zehirlenmelere sebep olur. Allenik norleusin, renal epitel hücrelerinde nekroz yaparak nefrotoksisiteye yol açar (32).

Başlangıç belirtileri, 30 dakika ile 12 saat arasında değişen bir süre içinde görülebilir. En sık semptomlar bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısıdır. Bazı olgularda kusma ve diyare inatçı seyreder. Mantarı tükettikten 3–6 gün sonra hastalarda akut

böbrek hasarı gelişebilir. Hepatotoksisite açısından ALT (Alanin aminotransferaz) ile LDH (Laktat dehidrogenaz) yükselirken, AST (Aspartat aminotransferaz) çoğunlukla yükselmez (32).

Bu nefrotoksinlere karşı bilinen bir antidot mevcut değildir. zehirlenme tedavisinde standart yaklaşım olarak aktif kömür kullanılabilir. Böbrek hasarı gelişen ve diyalize ihtiyaç duyan hastalar, haftada üç seanslık programlara alınabilir. Diyaliz gereksinimi yaklaşık bir aya kadar devam edebilir (32).

2.1.2.10. Akromelik Asit İçeren Mantarlar

Toksin, *Clitocybe acromelalga* ve *Clitocybe amanoleans* türlerinde bulunur. Mantarı tükettikten sonraki 24 saat içinde ilk belirtiler ortaya çıkar. En sık görülen bulgu distal ekstremitelerde parestezidir. Birkaç saat sonra bu bölgelerde yanma ve ağrı başlar. Etkilenen bölgelerde eritem ve ödem gözlenir. Destekleyici ve semptomatik tedavi uygulanır. Semptomlar bir ay içinde kendiliğinden kaybolur (32).

2.1.2.11. Poliforik Asit İçeren Mantarlar

Bazı mantar intoksikasyonları ensefalopatiye yol açar ve bu tablolar iki alt grupta incelenir. Birinci gruptaki zehirlenmelerden *Pleurocybella porrigens* sorumludur. Bu mantar Japonya'da miso çorbası içinde tüketilmektedir. Sağlıklı bireylerde toksisiteye yol açmazken, kronik böbrek hasarı olan kişilerde gecikmiş ensefalopatiye neden olur. Mantar alımından sonraki 1–31 gün içinde konfüzyon, nöbet, miyoklonus, dizartri ve solunum yetersizliği görülebilir (32).

İkinci grup zehirlenmelere *Hapalopilus rutilans* mantarı yol açar. Tüketimden yaklaşık 12 saat sonra semptomlar başlar. Bulantı-kusma, abdominal ağrı ortaya çıkabilir; ALT, AST ve kreatinin düzeylerinde artış gözlenebilir. Ayrıca görme bozuklukları, ataksi, dizartri ve vertigo gibi nörolojik belirtiler gelişebilir. Tedavi genellikle semptomlara yöneliktir. Hepatik ya da renal komplikasyonlar oluştuğunda, renal ve hepatik replasman tedavileri gibi spesifik tedaviler planlanır (32).

2.1.3. Mantar Zehirlenmesi Vakalarına Yaklaşım

2.1.3.1 Anamnez

Şüpheli mantar zehirlenmesi vakalarında ilk adım, hastanın ayrıntılı öyküsünün alınması ve vital parametrelerinin monitörizasyonudur.

Klinik değerlendirmede sorgulanması gereken veriler arasında; mantarın türü, ne kadar tüketildiği, yenilme zamanı, sonrasında gelişen ilk semptomlar ve bu semptomların başlangıcına kadar geçen süre bulunur. Ayrıca alımdan sonraki 72 saatte alkol kullanımı, aynı mantarı tüketenlerde hastalık varlığı ve mantar yemediği halde etkilenen bireylerin bulunup bulunmadığı önemlidir (39).

Semptomların ilk 6 saat içinde geliştiği durumlar çoğunlukla hafif seyrederken, latent periyodun 6 saatten uzun olduğu mantar zehirlenmeleri ölümcül düzeyde olabilir. Birden fazla kişi mantar tüketmesine rağmen yalnızca tek kişide hastalık gelişirse, bu durum mantar zehirlenmesinden çok gıda zehirlenmesini düşündürür. Mantar tüketmeyen kişilerde hastalık gelişmesi halinde de ön planda gıda zehirlenmesi değerlendirilmelidir. Pişirilip ardından soğutulmuş veya konserve edilmiş, toksik olmayan mantarların bozulması buna sebep olabilir (39).

2.1.3.2. Mantar Zehirlenmesi Vakalarının Sınıflandırılması

Mantar zehirlenmelerinin klinik seyri üç evrede tanımlanır. Birinci evre (erken evre), mantar alımını izleyen ilk 6 saatte ortaya çıkar ve çoğunlukla gastrointestinal ile alerjik bulgular içerir. İkinci evre (geç evre) 6–24 saat arasında olup hepatotoksisite, nefrotoksisite ve eritromelalji ile karakterizedir. Üçüncü evre (gecikmiş evre) 24 saatten sonra başlar; bu dönemde nefrotoksisite, nörotoksisite ve rabdomiyoliz izlenebilir (4-6).

2.1.3.3. Toksinlerin Tayin Edilmesi

Hasta başında uygulanabilecek hızlı ve güvenilir bir toksin tanı yöntemi, prognozun belirlenmesi ve tedavinin yönlendirilmesi açısından büyük yarar sağlayacaktır. Ancak günümüzde böyle bir yöntem mevcut değildir (7).

Eğer hasta yanında tükettiği mantardan bir parça getirebilirse, toksin belirlemek için Meixner testi yapılabilir. Bu işlemde mantar ezilir, çıkan sıvı gazete kâğıdına damlatılır ve üzerine HCl (Hidroklorik asit) eklenir. Mavi renk oluşması durumunda test pozitif kabul edilir. Fakat test özgül değildir; serotonin veya psilosin içeren mantarlar da pozitif sonuç verebilir (7).

İdrar analizi de tanıda yararlı olabilir. Mantar tüketiminden sonraki ilk 36 saat içinde idrarda α-amanitin saptanabilir. Rhabdoimmunoassay ve ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) yöntemleri kullanılarak idrarda amatoksin varlığı gösterilebilir (7).

2.1.3.4. Mantar Zehirlenmesi Tedavi Algoritması

Mantar zehirlenmesi ile başvuran vakalarda genel tedavi yaklaşımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Genel tedavi yaklaşımında öncelikli hedef, hastanın vital bulgularının stabilize edilmesidir. Gerektiğinde destek tedavisi ve yoğun bakım desteği sağlanır. Toksin absorbsiyonunu engellemek, böbrek fonksiyonlarını korumak için yoğun intravenöz sıvı verilmesi ve toksin eliminasyonunu artırmak amaçlanır. Ayrıca uygun antidotlar kullanılarak komplikasyonların önüne geçilmeye çalışılır (7).

Tablo 2. Mantar zehirlenmesi tedavi algoritması (24, 40)

Spesifik Tedaviler	• Gastrik Lavaj • Aktif Kömür • N-Asetilsistein • Silibinin • Penisilin G • Hemofiltrasyon
Destek Tedavisi	• Sıvı-elektrolit replasmanı • Anti-emetik tedavi • Koagülasyon bozukluklarının tedavisi • Yoğun bakım
Karaciğer Transplantasyonu	

a. Toksin Absorbsiyonunun Azaltılması

Gastrik lavaj ve aktif kömür uygulaması ile toksik maddelerin uzaklaştırılması mantar zehirlenmesi olgularında uygulanabilecek dekontaminasyon yöntemleridir (7).

İlk saat içerisinde yapılan gastrik lavaj, ciddi ve hayatı tehdit edebilecek zehirlenmelerin önüne geçmede etkili bir yöntemdir. Fakat hava yolu koruyucu refleksleri olmayan hastalarda aspirasyon riski taşıdığından uygulanması önerilmez. İngiltere Ulusal Zehir Danışma Servisi, Amanita zehirlenmelerinde ilk saat içinde mide lavajının yapılmasını önermektedir (7).

Absorpsiyonu engellemek amacıyla kullanılan bir diğer yöntem de aktif kömür uygulamasıdır. Geniş yüzey alanına sahip kömür partikülleri, birçok toksini bağlayarak barsaktan emilimini önleyebilir. Ancak kömürün uygulanma zamanı uzadıkça etkinliği düşer. Mantar alımından sonraki ilk saatte uygulandığında en iyi sonuçlar elde edilir. Bilinç bozukluğu veya kusma riski bulunan hastalarda aspirasyon olasılığını artıracağından önerilmez (41). Aktif kömürün tekrarlayan dozlarda uygulanmasının, amatoksinlerin enterohepatik dolaşımını bozarak etki sağladığı düşünülmektedir (7).

b. Penisilin G

Amanita phalloides zehirlenmelerinde en sık kullanılan ilaç grubu β-laktam antibiyotiklerdir. Benzatil penisilin, tek başına ya da diğer tedavilerle birlikte uygulanabilir (38). İnsan hepatositleriyle yapılan in vitro araştırmalarda, benzatil penisilinin hepatotoksisiteyi azaltıcı etkisi olduğu bildirilmiştir (42).

c. Silimarin Kompleksi

Halk arasında “Meryem ana dikeni” ya da “Milk Thistle” olarak bilinen *Silybum marianum,* 30–100 cm boylarında, köşeli saplı, hafif tüylü, otsu bir bitkidir ve tohumlarından doğal bir bileşik elde edilmektedir. Akdeniz kıyıları, Rusya’nın güneyi ve Afrika’nın kuzeyinde yaygın olarak bulunan *Silybum marianum,* Türkiye’de özellikle Marmara ve Ege bölgelerinin kıyı şeridinde yoğun şekilde

yetişir. İçeriğinde yer alan silibin, sildianin ve silkristin antioksidan özellik gösteren bileşiklerdir (43).

Antioksidan etkisi sayesinde silibin, amatoksin zehirlenmelerinin tedavisinde kullanılmaktadır. Silibin tedavisinin uygulandığı *Amanita phalloides* zehirlenmesi olan 46 olguda, hastaların tamamının sağ kaldığı saptanmıştır (42). Elde edilen veriler, silibinin amatoksin intoksikasyonlarında yararlı olabileceğini ve ölüm oranlarını azaltabileceğini düşündürmektedir (43).

Silibin, güçlü antioksidan özelliği sayesinde oksidatif stres oluşturarak karaciğere zarar veren toksinlere karşı hepatoprotektif etki gösterir. Ayrıca silibin ve silimarin hepatosit çekirdeğine girerek RNA polimeraz I'i aktive eder. Bu mekanizma ribozomal RNA sentezini artırarak protein sentezini uyarır ve amatoksinlerin RNA polimeraz II'yi inhibe etmesiyle oluşan protein sentezi baskısını geri çevirir (7).

Silibinin tek başına kullanıldığında, benzatil penisilin ile birlikte verilmesine kıyasla daha etkili olduğu gösterilmiştir. Amatoksin zehirlenmesi bulunan 1500 olguluk bir çalışmada, yalnızca silibin verilen hastalarda mortalite %10'un altında iken, silibin ve penisilin kombinasyonu uygulananlarda bu oran %20'nin üzerinde bulunmuştur (7).

d. N-Asetilsistein (NAC)

N-Asetil Sistein (NAC), mukolitik ajan olarak kullanılmasının yanı sıra, parasetamol intoksikasyonlarında karaciğer hasarını önlemek amacıyla da tedavide uygulanmaktadır. Parasetamol ve amatoksin zehirlenmelerinde her iki durumda da karaciğer ve böbrek hasarı görüldüğünden, NAC son yıllarda amatoksin olgularında da kullanılmaya başlanmıştır. Amatoksin zehirlenmesi olan 86 hastanın NAC ile tedavi edildiği bir çalışmada, %93 sağ kalım oranı rapor edilmiştir (43).

Amatoksin zehirlenmesi olan 40 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada, benzatil penisilin ile NAC kombinasyonu verilen hastalar ile yalnızca benzatil penisilin verilenlerin mortalite oranları karşılaştırılmıştır. Kombinasyon tedavisi

uygulanan grupta mortalite %4,4 iken, sadece benzatil penisilin alanlarda bu oran %18,7 olarak bulunmuştur (7).

e. Toksinlerin Ekstrakorporeal Eliminasyonu

1. Hemodiyaliz, Hemoperfüzyon ve Plazmaferez

Ekstrakorporeal eliminasyon yöntemleri arasında hemodiyaliz (HD), hemoperfüzyon (HP) ve plazmaferez (PL) yer almaktadır. Amatoksinler, dolaşımda 48 saat süreyle saptanabilir. Amatoksinler, serumda serbest halde dolaşan yaklaşık 900 Daltonluk moleküllerdir. Bu nedenle hemodiyaliz ve hemoperfüzyon ile kolaylıkla uzaklaştırılabilirler. Karbona olan yüksek afiniteleri sebebiyle, bu yöntemlerde karbon filtrelerin kullanılması toksin eliminasyonunu belirgin ölçüde artırır (43).

Hemoperfüzyon, 1978 yılından bu yana amatoksin zehirlenmelerinin tedavisinde kullanılmaktadır. İlk 24 saat içinde başlandığında etkinliği daha yüksek olmakla birlikte, 36–48. saatlerde uygulanması da mümkündür. Yapılan çalışmalar hemoperfüzyonun sağkalımı artırdığını ortaya koymuştur (43). Hemoperfüzyon, nörotropik ve nörotoksik aminoasitler ile merkaptanları da elimine ederek hepatik ensefalopati tablosunun düzelmesine katkı sağlar (44).

Hemoperfüzyonun en önemli yan etkisi, kanama riskini artıran trombositopenidir. Ayrıca volüm kaybına bağlı hipotansiyon, hipoglisemi ve hipokalsemi gibi komplikasyonlar da gelişebilir. Bu nedenle hastaların yakın takibi gereklidir.

Plazmaferez, tek başına ya da hemodiyaliz ve hemoperfüzyon ile kombine edilerek uygulanabilir. Yapılan çalışmalar mortaliteyi azalttığını göstermiştir (43,45,46). Bu yöntemde hastanın 1 ila 3 litre plazması uzaklaştırılır ve taze donmuş plazma ile değiştirilir (45). Plazmaferezin avantajları arasında plazma proteinlerine bağlı toksinlerin uzaklaştırılması ve α-amanitinin hücre hasarı sonucunda ortaya çıkan endojen toksik maddelerin elimine edilmesi yer alır. Uygulamanın zehirlenmeden sonraki ilk 36 saatte yapılması daha etkilidir (45,46).

2. Moleculer Adsorbent Recirculating System (MARS)

MARS, albumin kullanılarak gerçekleştirilen bir karaciğer diyalizi yöntemidir (47). MARS, klasik hemodiyaliz prensipleri temel alınarak geliştirilmiştir. Hemodiyalizde hastanın kanı vücut dışına çıkarılır, hemodiyalizerden geçirilerek toksik ya da zararlı maddeler difüzyon mekanizması ile uzaklaştırıldıktan sonra geri verilir. Diyalizat olarak bikarbonat içeren çözelti kullanılır. MARS sisteminde ise iki ayrı pompa bulunur (47,48).

MARS yöntemiyle bilirubin, safra asitleri, triptofan, aromatik aminoasitler ve orta/kısa zincirli yağ asitleri kandan uzaklaştırılabilir. Böylece hem hepatotoksisite azalır hem de hepatik ensefalopati düzeyinde gerileme sağlanarak sağ kalım süresi uzar. MARS uygulamasında plazma iki basamaklı bir süzme işleminden geçer. İlk aşamada albümin filtresinden geçirilerek ilgili maddelerin uzaklaştırılması sağlanır, ikinci aşamada ise standart bikarbonatlı filtre aracılığıyla diyaliz yapılır. MARS tedavisinin, karaciğer nakli bekleyen fulminan karaciğer yetmezliği hastalarında yararlı etkiler gösterebileceği düşünülmektedir (49).

f. Karaciğer Transplantasyonu

Amanita phalloides intoksikasyonu bazı hastalarda irreversibl karaciğer yetmezliğine sebep olabilir ve sağkalım için karaciğer transplantasyonu zorunlu hale gelebilir. Karaciğer yetmezliği çeşitli şekillerde tanımlanmıştır:

Akut karaciğer hasarı (AKH); önceden karaciğer hastalığı olmayan bireylerde, hastaneye yatış sırasında INR (International Normalized Ratio) değerinin 1.5'un altında olduğu ve hastalık süresinin 26 haftadan kısa sürdüğü durumlarda ortaya çıkan karaciğer hasarı olarak tanımlanır. Bu hasarın göstergesi hepatosit yıkımıdır ve en iyi belirteç plazma ALT ile AST düzeylerindeki yükselmedir (50).

Akut karaciğer yetmezliği (AKY); hospitalizasyon sırasında INR değerinin 1.5'un üzerinde olduğu akut karaciğer hasarı olarak tanımlanır. Bu tabloda ensefalopati görülebilir. Ensefalopati gelişen AKY olguları akut ve subakut olmak üzere iki gruba ayrılır. Akut form, semptomların başlamasından itibaren ilk 10 gün

içinde hepatik ensefalopati gelişmesiyle tanımlanırken; subakut formda ensefalopati 11. günden sonra ortaya çıkar (50).

Fulminan karaciğer yetmezliği (FKY); akut karaciğer yetmezliğine hepatik ensefalopatinin eşlik etmesiyle tanımlanır. Sarılık ile ensefalopati arasındaki süreye göre alt gruplara ayrılır. Ani gelişen ve ciddi hepatosit işlev bozukluğu ile karakterize olan bu tablo, serebral ödem ve çoklu organ yetmezliği sonucu hızla koma ve ölüme ilerleyebilir (50).

Karaciğer transplantasyonunda en güç aşama, nakil zamanının belirlenmesidir. Fulminan karaciğer yetmezliği çok hızlı ilerler ve nakil adayı olan hastaların yalnızca %50–85'i organ temin edilene kadar hayatta kalabilmektedir. Multiorgan yetmezliği, serebral ödem veya böbrek yetersizliği geliştiğinde artık çok geç olabilir; ancak bu bulgular ortaya çıkmadan önce karar verilmesi ise erken sayılabilir. Bu nedenle prognozu temel alarak transplantasyon endikasyonlarını belirlemek için birçok çalışma yürütülmüştür (43). Ancak tüm dünyada geçerli olan evrensel bir kriter mevcut değildir.

Tablo 3. King's College Kriterleri (51)

Durum	**Nakil Endikasyonu**
Asetaminofen ilişkili akut karaciğer yetmezliği	- **Arteryel pH < 7.3** (resüsitasyona rağmen) **VEYA** Aşağıdaki 3 kriterin hepsi: • INR > 6.5 (PT > 100 sn) • Serum kreatinin > 300 µmol/L (> 3.4 mg/dL) • Hepatik ensefalopati evre III–IV
Asetaminofen dışı akut karaciğer yetmezliği	- **INR > 6.5** (PT > 100 sn) **VEYA** Aşağıdaki 5 kriterden en az 3'ü: • Yaş < 10 veya > 40 • Etiyoloji: Non-A, non-B hepatit ya da idiosenkretik ilaç reaksiyonu • Sarılıkla ensefalopati gelişimi arasındaki süre > 7 gün • INR > 3.5 (PT > 50 sn) • Serum bilirubin > 300 µmol/L (> 17.6 mg/dL)

pH**:** Potansiyel Hidrojen (asit-baz dengesi göstergesi), INR**:** International Normalized Ratio,
PT**:** Prothrombin Time (Protrombin Zamanı), µmol/L**:** Mikromol/Litre, mg/dL**:** Miligram/Desilitre

Tablo 3'te yer alan King's College Kriterleri, karaciğer transplantasyonu için en yaygın kabul gören ölçütler olup, King's College Hastanesi Karaciğer Ünitesi tarafından geliştirilmiştir (51).

King's College Hastanesi tarafından geliştirilen prognostik model; protrombin zamanı, yaş, etyolojik faktör, sarılık ve ensefalopati arasındaki süre ile bilirubin konsantrasyonunu temel alır. Kriterler asetaminofen ilişkili ve ilişkili olmayan akut karaciğer yetmezlikleri için ayrı şekilde tanımlanmıştır. Amatoksin nedenli fulminan karaciğer yetmezliğinde karaciğer nakli endikasyonu, asetaminofen dışı olgulara yönelik King's College kriterlerine göre belirlenmektedir (51).

2.2. İNFLAMATUVAR PARAMETRELER

Günümüzde, tam kan sayımı testlerinden hesaplanan inflamatuvar parametreler, hastalıkların sonuçlarını tahmin etme potansiyelleri nedeniyle giderek daha fazla önem kazanmaktadır.

Rutin tam kan sayımından kolaylıkla elde edilen nötrofil/lenfosit oranı (NLO), monosit/lenfosit oranı (MLO) ve trombosit/lenfosit oranı (PLO), kronik hastalıklar ve malignitelerde prognozu öngörmede sık kullanılan parametrelerdir.

Periferik kanda ölçülen nötrofil ve lenfosit sayılarının oranlanmasıyla elde edilen NLO, doğuştan gelen bağışıklıkta nötrofillerin ve adaptif bağışıklıkta lenfositlerin rolünü bir arada yansıtan bir biyobelirteçtir. NLO, toplam nötrofil sayısının toplam lenfosit sayısına bölünmesiyle elde edilir ve sistemik inflamasyonu yansıtan basit bir parametredir. İnflamasyonun değerlendirilmesinde, nötrofil ve lenfosit sayılarının tek başına ölçümünden daha anlamlı bir parametredir. NLO'nun malign hastalıklar, diyabet, dermatolojik ve romatolojik hastalıklarda arttığı bildirilmiştir (10). Çeşitli çalışmalarda NLO'nun kardiyovasküler olayları öngörebildiği gösterilmiş, ayrıca diyabetik olgularda prognostik değerleri incelenmiş ve NLO'nun bu hastalarda majör kardiyak olayları bağımsız biçimde tahmin ettiği saptanmıştır (52,53).

Toplam monosit sayısının toplam lenfosit sayısına bölünmesiyle MLO hesaplanmaktadır. Artmış monosit sayısı ya da düşük lenfosit sayısı inflamasyonu hızlandırarak daha fazla inflamatuvar mediatörlerin ortama salınımını artırarak endotel hasarına neden olduğundan kardiyovasküler hastalıklar, artan kardiyovasküler risk ve yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur (11,54-56). Ayrıca psöriazisli olgularda da, hastalık şiddeti ile MLO düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğunu gösteren çalışma mevcuttur (57).

PLO, neoplastik, inflamatuvar, protrombotik ve metabolik hastalıkların prognozu ile hastalık şiddetini öngörmede kullanılan bir marker olarak tanımlanmıştır (58). Dolaşımdaki trombositler, vasküler hasar alanındaki lenfositlerle etkileşime girerek lenfosit proliferasyonunu baskılayabilir (59). Gasparyan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, PLO'nin bazı romatolojik hastalıkların aktivitesini, prognozunu ve şiddetini göstermede yararlı olabileceği ifade edilmiştir (58). Li ve ark.'nın 8215 kanser hastasıyla gerçekleştirdiği bir meta-analizde, tedavi öncesinde PLO değeri yüksek olan olguların progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sürelerinin daha düşük olduğu saptanmıştır (12).

C-reaktif protein (CRP), pozitif bir akut faz reaktanıdır (60). CRP değerlerindeki yükseliş çoğunlukla enfeksiyon ve inflamasyona bağlıdır ancak küçük değişiklikler metabolik stresten de kaynaklanabilir. Albümin ise negatif akut faz reaktanıdır. İnflamatuvar süreçlerde rol oynayan sitokinler ve hormonlar, albümin sentezini baskılamakta; bu durum yalnızca onkotik etkilerin değil, aynı zamanda antioksidan, immünmodülatör ve endotel koruyucu fonksiyonların da azalmasına yol açmaktadır (61).

Son yıllarda CRP/albümin oranı (CAO), çeşitli hastalıkların ciddiyeti ve prognozunu belirlemede kullanılan bir marker haline gelmiştir. Malign, enfektif ve inflamatuvar süreçlerde CRP ile albümin düzeylerinin farklılık göstermesi, bu oranın klinik seyir hakkında yol gösterebileceğini düşündürmüştür. Wang ve ark.'nın 338 ciddi akut pankreatit hastasını kapsayan çalışmasında, yüksek CRP düzeyleri ile düşük albümin seviyelerinin mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Ishizuka

ve ark.'nın kolorektal cerrahi geçirmiş 627 hastada yaptığı çalışmada, CAO'nun postoperatif sağkalımı öngörmede prediktif bir değer taşıdığı gösterilmiştir (14).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA GRUBU VE DİZAYNI

Bu çalışma, 01.06.2018-01.06.2024 tarihleri arasında T.C Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servisine toplama mantar yeme sonrası zehirlenme semptomu ile başvuran ve İç Hastalıkları Kliniğine mantar zehirlenmesi tanısıyla yatırılan veya semptomatik tedavi sonrası acil servisten taburcu edilen hastalar ve yaş, cinsiyet yönünden toplama mantar zehirlenmesi ile takip edilen hastalar ile benzer özelliklere sahip sistemik hastalık tanısı olmayan sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzerinde olmak
- Hasta grubu; toplama mantar yeme sonrası mantar zehirlenmesi tanısı almak
- Kontrol grubu; sistemik hastalık ya da düzenli ilaç kullanım öyküsü olmamak

Hariç tutma kriterleri:

- 18 yaş altı olmak
- Aktif enfeksiyonu olan olgular
- Malignite tanısı olan olgular
- Bilinen ciddi hematolojik, romatolojik, endokrinolojik ve nefrolojik hastalık tanısı olan olgular
- Gebelik durumu olan olgular
- Kültür mantarı tüketim sonrası acil başvurusu olan olgular
- Verilerine ulaşılamayan hastalar

Çalışmaya alınan hastaların i. yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, medeni durum, eğitim durumu gibi sosyodemografik verileri, ii. komorbid hastalıkları, kullandığı ilaçlar, başvuru şikayetleri gibi tıbbi hikayeleri, iii. kan tetkikleri, iv. tedavi şekli (ayaktan/yatarak), v. hemoperfüzyon tedavisi alıp almadığı, vi. yoğun bakım ünitesi yatışı, vii. taburcu şekli, viii. komplikasyonlar gibi parametreler hastane bilgi yönetim sistemi (HBYS) üzerinden incelenerek kaydedildi.

Herhangi bir nedenle iç hastalıkları polikliniğine başvuran ve çalışma verilerimizi içeren kan tetkikleri yapılmış olan, hasta grubu ile benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip sağlıklı kişiler kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. i. Yaş, cinsiyet, yaşadığı yer, medeni durumu gibi sosyodemografik verileri, ii. kan tetkikleri HBYS üzerinden incelenerek kaydedildi.

Tüm hasta ve kontrol grubunun başvuru anındaki CRP/Albümün Oranı (CAO), tam kan sayımından elde edilen Nötrofil/Lenfosit Oranı (NLO), Monosit/Lenfosit Oranı (MLO) ve Platelet/Lenfosit Oranı (PLO) hesaplanarak kaydedildi. Hasta grubunda inflamatuvar paremetreler ile mantar zehirlenmesi klinik özellikleri, kan tetkikleri, tedavi yaklaşımları gibi parametreler arasında karşılaştırmalar yapıldı. Hasta grubunun inflamatuvar parametreleri ve klinik özellikleri ile kontrol grubu arasında karşılaştırmalar yapıldı. Elde edilen verilerle istatistiksel analizler yapılmıştır.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için IBM SPSS25 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ve Shapiro-Wilk testi değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Independent T testi, normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fisher’s Exact testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3.3. ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 26.06.2024 tarih ve 2024/210 sayısı ile onay alınmıştır (Bkz. Ek 2).

4. BULGULAR

Çalışmaya 01.06.2018-01.06.2024 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil servisine toplama mantar yeme sonrası semptomu ile başvuran ve İç Hastalıkları Kliniğine mantar zehirlenmesi tanısıyla yatırılan veya semptomatik tedavi sonrası hastanemiz acil servisinden taburcu edilen 100 hasta, hasta grubu olarak ve İç Hastalıkları Polikliniğine rutin kontrol amaçlı başvuran yaş ve cinsiyet yönünden hasta grubu ile benzer özelliklere sahip 100 kişi, kontrol grubu olarak dahil edilmiştir.

Hasta grubunun yaş ortalaması 44,74±14,64 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 44,51±10,34 yıldır. Hasta grubunun %58'i (n=58) kadın, %42'si (n=42) erkekti. Kontrol grubunun cinsiyet oranı hasta grubuna benzer seçildiğinden cinsiyet oranı aynı idi. İki grubun yaşlarında ve cinsiyetlerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 4)

Tablo 4. Hasta grubu ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta Grubu (n=100)	**Kontrol Grubu (n=100)**	**p**
Yaş (yıl)	44,74±14,64 [a]	44,51±10,34 [a]	0,898 [b]
Cinsiyet (n,%)			
Kadın	58 (%58)	58 (%58)	1,000 [c]
Erkek	42 (%42)	42 (%42)	
Medeni durumu (Evli)	78 (%78)	81 (%81)	0,599 [c]

a: Ortalama±Standart Sapma, b: Independent T test, c: Chi-Square test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Hasta grubunun komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde; 50 (%50) hastada komorbid hastalık olduğu, 25 (%25) hastada hipertansiyon, 16 (%16) hastada diyabetes mellitus, 11 (%11) hastada koroner arter hastalığı, 8 (%8) hastada dislipidemi ve 3 (%3) hastada astım olduğu saptandı. (Tablo 5)

Tablo 5. Hasta grubu komorbid hastalıkları

	Hasta Grubu (n=100)
Komorbid Hastalığı Olanlar	50 (%50)
-Hipertansiyon	25 (%25)
-Diyabetes Mellitus	16 (%16)
-Koroner Arter Hastalığı	11 (%11)
-Dislipidemi	8 (%8)
-Astım	3 (%3)

Hasta grubunun başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde; 98 (%98) hastanın şikayetinin olduğu, 84 (%84) hastada bulantı, 72 (%72) hastada kusma, 31 (%31) hastada karın ağrısı, 31 (%31) hastada ishal ve 9 (%9) hastada baş dönmesi olduğu saptandı. (Tablo 6) Hastaların 53'ünde (%53) ailesinde semptom olduğu ve 48'inde (%48) aile bireylerinden mantar zehirlenmesi nedeniyle hastane yatışı olduğu saptandı.

Tablo 6. Hasta grubunun başvuru şikayetleri

	Hasta Grubu (n=100)
Semptomatik Olanlar	98 (%98)
Bulantı	84 (%84)
Kusma	72 (%72)
Karın ağrısı	31 (%31)
İshal	31 (%31)
Baş dönmesi	9 (%9)
Ailesinde semptomu olan hasta sayısı	53 (%53)
Aile bireylerinden yatışı olan hasta sayısı	48 (%48)

Hasta grubunun başvuru şikayetleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde; başvuru şikayeti varlığı, bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal ve baş dönmesi açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 7)

Tablo 7. Hasta grubunun cinsiyete göre başvuru şikayetleri

	Kadın Hastalar (n=58)	**Erkek Hastalar (n=42)**	**p**
Semptomatik olanlar	58 (%100)	40 (%95,2)	0,171 [a]
Bulantı	46 (%79,3)	38 (%90,5)	0,133 [b]
Kusma	45 (%77,6)	27 (%64,3)	0,144 [b]
Karın ağrısı	15 (%25,9)	16 (%38,1)	0,192 [b]
İshal	18 (%31)	13 (%31)	0,993 [b]
Baş dönmesi	7 (%12,1)	2 (%4,8)	0,296 [a]

a: Fisher's Exact Test, b: Chi-Square Test.

Hasta grubunun klinik durumları değerlendirildiğinde; 89 (%89) hastanın hastaneye yatırıldığı ve bunların tamamının taburcu edildiği saptandı. Hastalarda mortalite ve yoğun bakım ihtiyacı gelişmediği saptandı. Hastaların ortanca yatış süresi 2 [1-3] gündü. (Tablo 8)

Tablo 8. Hasta grubunun klinik durumun değerlendirilmesi

	Hasta Grubu (n=100)
Hastaneye yatırılarak tedavi edilen	89 (%89)
Şifa ile taburcu	89 (%100)
Hastane yatış süresi (gün)	2 [1-3] [a]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark

Hasta grubunun komplikasyon durumları değerlendirildiğinde; 34 (%34) hastada komplikasyon geliştiği saptandı. Hastaların 10'unda (%10) hepatoselüler hasar, 10'unda (%10) elektrolit bozukluğu, 9'unda (%9) trombositopeni, 7'sinde (%7) hiperbilirubinemi (total bilirubin>1,2 mg/dL), 7'sinde (%7) akut böbrek hasarı ve 7'sinde (%7) koagülopati (INR>1,5) saptandı. (Tablo 9)

Tablo 9. Hasta grubu komplikasyonlarının değerlendirilmesi

	Hasta Grubu (n=100)
Komplikasyonu olan	34 (%34)
Hepatoselüler hasar	10 (%10)
Hiperbilirubinemi (total bilirubin>1,2 mg/dL)	7 (%7)
Koagülopati (INR>1,5)	7 (%7)
Trombositopeni	9 (%10)
Akut böbrek hasarı	7 (%7)
Elektrolit bozukluğu	10 (%10)

Hasta grubunun komplikasyonları cinsiyete göre değerlendirildiğinde; hepatoselüler hasar, elektrolit bozukluğu, trombositopeni, akut böbrek hasarı ve koagülopati açısından anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 10)

Mantar zehirlenmesi olan hastaların komplikasyonları cinsiyete göre değerlendirildiğinde; komplikasyon varlığı ve hiperbilirubinemi açısından anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). (Tablo 10)

Erkek mantar zehirlenmesi hastalarında komplikasyon varlığı ve hiperbilirubinemi oranı, kadın mantar zehirlenmesi hastalarına göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,014, p=0,002**). (Tablo 10)

Tablo 10. Hasta grubunun cinsiyete göre komplikasyonların değerlendirilmesi

	Kadın Hastalar (n=58)	**Erkek Hastalar (n=42)**	**p**
Komplikasyon gelişenler	14 (%24,1)	20 (%47,6)	**0,014** [a,*]
Hepatoselüler hasar	3 (%5,2)	7 (%16,7)	0,090 [b]
Hiperbilirubinemi (total bilirubin>1,2 mg/dL)	0 (%0)	7 (%16,7)	**0,002** [b,*]
Koagülopati (INR>1,5)	5 (%8,6)	2 (%4,8)	0,696 [b]
Trombositopeni	5 (%8,6)	4 (%9,5)	1,000 [b]
Akut böbrek hasarı	3 (%5,2)	4 (%9,5)	0,449 [b]
Elektolit bozukluğu	4 (%6,9)	6 (%14,3)	0,314 [b]

a: Chi-Square Test, b: Fisher's Exact Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Hasta grubunun tedavileri değerlendirildiğinde; hastaların tamamında hidrasyon tedavisi uygulandığı saptandı. Hastaların 53'ünde (%53) hemoperfüzyon tedavisi yapıldığı ve ortanca seans sayısı 2 [2-3] olarak saptandı. Hastaların 36'sına (%36) N-asetilsistein tedavisi, 14'üne (%14) penilisin G tedavisi ve 4'üne (%4) aktif kömür tedavisi uygulandığı saptandı. (Tablo 11)

Tablo 11. Hasta grubunun tedavilerinin değerlendirilmesi

	Hasta Grubu (n=100)
İntravenöz Hidrasyon	100 (%100)
Hemoperfüzyon tedavisi	53 (%53)
Hemoperfüzyon seans sayısı	2 [2-3] [a]
N-Asetilsistein tedavisi	36 (%36)
Penisilin G tedavisi	14 (%14)
Aktif kömür tedavisi	4 (%4)

Hasta grubunun ortanca sodyum düzeyi 139 [137-141] mEq/L, ortalama potasyum düzeyi 4,28±0,43 mEq/L, ortalama kalsiyum düzeyi 9,47±0,53 mg/dl, ortalama düzeltilmiş kalsiyum düzeyi 8,98±0,45 mg/dl, ortanca LDH düzeyi 218,50 [180,25-257] U/L, ortanca CK (Kreatin kinaz) düzeyi 113,50 [79-143,75] U/L, ortanca ALP (Alkalen fosfataz) düzeyi 77,50 [60-92] U/L, ortanca GGT (Gama glutamil transferaz) düzeyi 17 [11,25-31,75] U/L, ortanca direkt bilirubin düzeyi 0,15 [0,09-0,21] mg/dl, ortanca total bilirubin düzeyi 0,42 [0,26-0,61] mg/dl, ortanca amilaz düzeyi 60 [50-87,50] U/L, ortanca lipaz düzeyi 31 [23-44,97] U/L, ortanca INR düzeyi 1,03 [0,98-1,09], ortanca PT (Protrombin zamanı) düzeyi 13,25 [12,70-14,40] saniye, ortanca aPTT (Aktive parsiyel tromboplastin zamanı) düzeyi 27,20 [25,35-29] saniye olarak saptandı. (Tablo 12)

Tablo 12. Hasta grubunun biyokimyasal parametrelerinin değerlendirilmesi

	Hasta Grubu (n=100)
Sodyum (mEq/L)	139 [137-141] [a]
Potasyum (mEq/L)	4,28±0,43 [b]
Kalsiyum (mg/dl)	9,47±0,53 [b]
Düzeltşlmiş Kalsiyum (mg/dl)	8,98±0,45 [b]
LDH (U/L)	218,50 [180,25-257] [a]
CK (U/L)	113,50 [79-143,75] [a]
ALP (U/L)	77,50 [60-92] [a]
GGT (U/L)	17 [11,25-31,75] [a]
D. Bilirubin (mg/dl)	0,15 [0,09-0,21] [a]
T. Bilirubin (mg/dl)	0,42 [0,26-0,61] [a]
Amilaz (U/L)	60 [50-87,50] [a]
Lipaz (U/L)	31 [23-44,97] [a]
INR	1,03 [0,98-1,09] [a]
PT (saniye)	13,25 [12,70-14,40] [a]
aPTT (saniye)	27,20 [25,35-29] [a]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma. PT: Protrombin Zamanı, aPTT: Aktif Parsiyel Tromboplastin Zamanı

Hasta grubu ile kontrol grubunun biyokimyasal ve hemogram parametreleri karşılaştırıldığında; ALT, kreatinin, GFR (Glomerüler filtrasyon hızı), albümin, lenfosit, hemoglobin, hematokrit ve trombosit düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). (Tablo 13)

Hasta grubu ile kontrol grubunun biyokimyasal ve hemogram parametreleri karşılaştırıldığında; AST, glukoz, üre, lökosit, nötrofil, monosit ve CRP düzeylerinde anlamlı fark saptandı (**$p<0,05$**). (Tablo 13)

Hasta grubunun AST, glukoz, üre, lökosit, nötrofil, monosit ve CRP düzeyleri, kontrol grubuna göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001, p<0,001, p=0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,004, p<0,001**). (Tablo 13)

Tablo 13. Hasta grubu ile kontrol grubunun biyokimyasal ve hemogram parametrelerin karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=100)	**Kontrol Grubu (n=100)**	**p**
ALT (IU/L)	20,55 [14-28] [a]	19,25 [13,52-27] [a]	0,329 [c]
AST (IU/L)	21,90 [16,80-27] [a]	17,45 [14,32-21] [a]	**<0,001 [c,*]**
Glukoz (mg/dl)	110,50 [97-132,75] [a]	95,20 [89,32-104] [a]	**<0,001 [c,*]**
Üre (mg/dl)	30 [23,13-39] [a]	25 [21-31] [a]	**0,001 [c,*]**
Kreatinin (mg/dl)	0,78 [0,68-0,92] [a]	0,75 [0,66-0,91] [a]	0,477 [c]
GFR (ml/dl/1,73 m^2)	101,62 [84,08-113,93] [a]	103,13 [90,18-110,97] [a]	0,467 [c]
Albümin (gr/dl)	4,60±0,40 [b]	4,55±0,27 [b]	0,273 [d]
Lökosit (10^3/µL)	9,67 [7,99-13,19] [a]	7,16 [6,25-8,12] [a]	**<0,001 [c,*]**
Nötrofil (10^3/µL)	6,26 [4,99-9,21] [a]	3,99 [3,52-4,76] [a]	**<0,001 [c,*]**
Lenfosit (10^3/µL)	2,30±0,90 [b]	2,36±0,64 [b]	0,602 [d]
Monosit (10^3/µL)	0,48 [0,39-0,64] [a]	0,42 [0,35-0,51] [a]	**0,004 [c,*]**
Hemoglobin (gr/dl)	13,88±1,94 [b]	13,94±1,67 [b]	0,785 [d]
Hematokrit (%)	41,33±5,28 [b]	41,64±4,22 [b]	0,647 [d]
Trombosit (10^3/µL)	265,73±75,82 [b]	251,41±51,66 [b]	0,120 [d]
CRP	2,53 [1,01-9,31] [a]	1,31 [0,67-2,49] [a]	**<0,001 [c,*]**

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Mann-Whitney U Test, d: Independent T test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Hasta grubu ile kontrol grubunun inflamatuvar parametreleri karşılaştırıldığında; PLO'da anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 14)

Hasta grubu ile kontrol grubunun inflamatuvar parametreleri karşılaştırıldığında; CAO, NLO ve MLO parametrelerinde anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). (Tablo 14)

Hasta grubunun CAO, NLO ve MLO parametreleri, kontrol grubuna göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p<0,001, p<0,001, p=0,001**). (Tablo 14)

Tablo 14. Hasta grubu ile kontrol grubunun inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu (n=100)	**Kontrol Grubu (n=100)**	**p**
CRP / Albümin Oranı	0,56 [0,20-1,94] [a]	0,30 [0,14-0,53] [a]	**<0,001 [c,*]**
Nötrofil / Lenfosit Oranı	2,83 [2-5,35] [a]	1,77 [1,42-2,18] [a]	**<0,001 [c,*]**
Monosit / Lenfosit Oranı	0,22 [0,16-0,31] [a]	0,18 [0,15-0,22] [a]	**0,001 [c,*]**
Trombosit / Lenfosit Oranı	116,92 [85,31-156,41] [a]	109,82 [85,51-133,13] [a]	0,154 [c]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Mann-Whitney U Test, d: Independent T test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

Hasta grubunun inflamatuvar parametreleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde; CRP, CAO, NLO ve PLO parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 15)

Hasta grubunun inflamatuvar parametreleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde; albümin ve MLO'da anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). (Tablo 15)

Erkek hasta grubunda albümin ve MLO değerleri, kadın hasta grubuna göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,002, p=0,043**). (Tablo 15)

Tablo 15. Hasta grubunun cinsiyete göre inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Kadın Hastalar (n=58)	**Erkek Hastalar (n=42)**	**p**
CRP	2,50 [0,98-9,61] [a]	2,61 [0,96-5,76] [a]	0,769 [c]
Albümin (gr/dl)	4,50±0,37 [b]	4,75±0,39 [b]	**0,002 [d,*]**
CAO	0,58 [0,20-2,13] [a]	0,52 [0,19-1,33] [a]	0,750 [c]
NLO	3,70 [2,25-6,51] [a]	2,47 [1,89-4,69] [a]	0,098 [c]
MLO	0,20 [0,16-0,28] [a]	0,24 [0,17-0,36] [a]	**0,043 [c,*]**
PLO	116,92 [94,01-165,78] [a]	108,92 [78,01-152,52] [a]	0,117 [c]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Ortalama±Standart Sapma, c: Mann-Whitney U Test, d: Independent T test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05). CAO: CRP Albümin Oranı, NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, PLO: Trombosit Lenfosit Oranı

Hasta grubunun inflamatuvar parametreleri komorbid hastalıklara göre değerlendirildiğinde; CAO, NLO, MLO ve PLO parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 16)

Tablo 16. Hasta komorbid hastalık varlığına göre inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Komorbid Hastalığı Olanlar (n=50)	**Komorbid Hastalığı Olmayanlar (n=50)**	**p**
CAO	0,65 [0,33-2,04] [a]	0,47 [0,15-1,82] [a]	0,169 [b]
NLO	2,85 [2,11-5,57] [a]	2,72 [1,79-5,25] [a]	0,381 [b]
MLO	0,21 [0,16-0,29] [a]	0,23 [0,16-0,34] [a]	0,664 [b]
PLO	123,73 [93,07-165,05] [a]	113,29 [80,91-146,09] [a]	0,123 [b]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Mann-Whitney U Test. CAO: CRP Albümin Oranı, NLO: Nötrofil Lenfosit Oranı, MLO: Monosit Lenfosit Oranı, PLO: Trombosit Lenfosit Oranı

Hasta grubunun inflamatuvar parametreleri hastaneye yatış durumuna göre değerlendirildiğinde; CAO, NLO, MLO ve PLO parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 17)

Tablo 17. Hasta grubunun hastaneye yatış durumuna göre inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Ayaktan Takip Edilenler (n=11)	**Hastaneye Yatırılarak Tedavi Olanlar (n=89)**	**p**
CAO	0,48 [0,04-2,50] [a]	0,57 [0,22-1,93] [a]	0,505 [b]
NLO	2,44 [2,05-4,43] [a]	2,83 [1,99-5,90] [a]	0,770 [b]
MLO	0,21 [0,11-0,28] [a]	0,22 [0,16-0,32] [a]	0,454 [b]
PLO	113,49 [81,41-181,57] [a]	117,77 [85,44-154,91] [a]	0,770 [b]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Mann-Whitney U Test.

Hasta grubunun inflamatuvar parametreleri hemopefüzyon tedavisi durumuna göre değerlendirildiğinde; CAO, NLO, MLO ve PLO parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 18)

Tablo 18. Hasta grubunun hemopefüzyon tedavisi durumuna göre inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Hemoperfüzyon Tedavisi (n=53)	**Hemoperfüzyon Tedavisi Uygulanmayanlar (n=47)**	**p**
CAO	0,53 [0,27-1,24] [a]	0,57 [0,13-2,30] [a]	0,975 [b]
NLO	2,66 [1,89-5,90] [a]	3,11 [2,05-5,04] [a]	0,722 [b]
MLO	0,22 [0,16-0,30] [a]	0,22 [0,16-0,32] [a]	0,931 [b]
PLO	115,64 [84,32-153,08] [a]	117,77 [87,20-167,88] [a]	0,475 [b]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Mann-Whitney U Test.

Hasta grubunun inflamatuvar parametreleri komplikasyon durumuna göre değerlendirildiğinde; CAO ve PLO parametrelerinde anlamlı fark saptanmadı (p>0,05). (Tablo 19)

Hasta grubunun inflamatuvar parametreleri komplikasyon durumuna göre değerlendirildiğinde; NLO ve MLO parametrelerinde anlamlı fark saptandı (**p<0,05**). (Tablo 19)

Komplikasyon gelişen hasta grubunun NLO ve MLO değerleri, komplikasyon gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olup istatistiksel olarak anlamlıydı (**p=0,007, p=0,001**). (Tablo 19)

Tablo 19. Hasta grubunun komplikasyon durumuna göre inflamatuvar parametrelerinin karşılaştırılması

	Komplikasyon Gelişenler (n=34)	**Komplikasyon Gelişmeyenler (n=66)**	**p**
CAO	0,60 [0,22-2,17] [a]	0,52 [0,17-1,92] [a]	0,595 [b]
NLO	4,34 [2,25-7,21] [a]	2,51 [1,80-4,23] [a]	**0,007 [b,*]**
MLO	0,25 [0,22-0,43] [a]	0,19 [0,15-0,26] [a]	**0,001 [b,*]**
PLO	131,20 [92,48-196,03] [a]	114,91 [80,91-149,48] [a]	0,089 [b]

a: Ortanca [Çeyrekler Arası Fark], b: Mann-Whitney U Test. * İstatistiksel olarak anlamlı (p<0,05)

5. TARTIŞMA

Mantar zehirlenmeleri, dünya genelinde halen sık karşılaşılan ve ölüm riski taşıyan ciddi bir sağlık problemidir. Türkiye, ekolojik şartların elverişli olması sayesinde oldukça geniş bir mantar çeşitliliğine sahiptir. Mantar zehirlenmeleri, daha çok ilkbahar ve sonbahar dönemlerinde düşük sosyoekonomik kesimlerin gıda olarak tüketimine bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Pratikte toksikolojik inceleme yapılamaması nedeniyle mantar zehirlenmesi tanısını anamnez ve klinik bulgularla konulmaktadır. Çalışmamızda, mantar zehirlenmesi olgularında inflamatuvar parametrelerin klinik ve laboratuvar bulgularıyla ilişkisini ve bu parametrelerin klinik seyri öngörmedeki potansiyel değerini araştırmak hedeflenmiştir.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz mantar zehirlenmesi olan hasta grubumuzun yaş ortalaması 44,74±14,64 yıl olup %58'i (n=58) kadın, %42'si (n=42) erkekti. Hong Kong Zehir Bilgi Merkezi tarafından 2005-2015 tarihleri arasında bildirilen 67 mantar zehirlenmesi hastasının %57'si kadın, %43'ü erkek ve medyan yaş 47 tespit edilmiştir (62). Şengüldür ve ark. 2010-2015 yılları arasında acil servise başvuran 471 mantar zehirlenmesi vakası üzerinde yaptıkları çalışmada %59'u kadın, ortanca yaşı 46 olarak tespit etmişlerdir (63). 1993-2006 yılları arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) İlaç ve Zehir Danışma Merkezi'ne (ZDM) bildirilen 799 mantar zehirlenmesi olgularının 518'i erişkin olup %57,9'u kadın, erişkin yaş ortalaması 39±0,7 yıl tespit edilmiştir (64). Çalışma grubumuza dahil ettiğimiz hastaların cinsiyet yönünden kadın oranının daha fazla olması literatürle uyumlu olup hastaların yaş ortalaması benzerlik göstermektedir. Kadınlarda mantar zehirlenmelerinin daha sık görülmesi hem sosyokültürel hem de biyolojik faktörlerle açıklanabilir. Sosyokültürel açıdan, özellikle kırsal bölgelerde mantar toplama ve evde yemek hazırlama süreçlerinde kadınların daha aktif rol alması, risk maruziyetini artırmaktadır. Biyolojik açıdan ise kadınların vücut kompozisyonundaki farklılıklar (daha düşük kas kitlesi, daha az toplam vücut suyu), toksinlerin dağılım hacmini etkileyerek klinik belirtilerin daha belirgin olmasına yol açabilir. Bu nedenle, kadınlarda mantar zehirlenmelerinin hem daha sık bildirilmesi hem de klinik seyir açısından daha dikkat çekici olması, biyolojik duyarlılık ve toplumsal rollerin birleşik bir sonucu olarak değerlendirilebilir.

Çalışmamızda hasta grubunun 98 (%98)'inin semptomu vardı; 2'si ise aile bireylerinde mantar zehirlenmesi tanısı olması nedeniyle acil servise başvurmuştu. 84 (%84) hastada bulantı, 72 (%72) hastada kusma, 31 (%31) hastada karın ağrısı, 31 (%31) hastada ishal ve 9 (%9) hastada baş dönmesi olduğunu saptadık. Başvuru şikayetleri cinsiyete göre değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı. Ş. Kızıltaş ve ark. tarafından İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları kliniğine Ocak 2004 ile Ocak 2007 tarihleri arasında başvuran 84 mantar zehirlenmesi hastası retrospektif olarak incelenmiş ve hastaların başlıca başvuru semptomları bulantı-kusma (%80), diyare (%64), karın ağrısı (%40), ve sersemlik (%20) olarak tespit edilmiştir (65). Yardan ve ark.'nın 2002-2007 tarihleri arasında acil servise başvuran 317 mantar zehirlenmesi vakası ile yaptığı çalışmada başlıca başvuru semptomları bulantı (%86,8), kusma (%79,8) ve ishal (%21,1) tespit edilmiştir (66). En sık başvuru semptomları literatürle uyumlu olarak tespit edilmiş olup hastaların çoğunun gastrointestinal semptomlar ile geldiğini söyleyebiliriz. Mantar zehirlenmelerinde en sık görülen semptomların gastrointestinal sistem bulguları olması, toksinlerin oral yolla alındıktan sonra gastrointestinal mukozada doğrudan iritasyona yol açmasıyla açıklanabilir. Ayrıca muskarinik etkili toksinler motiliteyi artırarak diyareye, hepatotoksik amatoksinler ise metabolik stres ile bulantı-kusmaya neden olmaktadır. Bu nedenle mantar zehirlenmelerinde ilk klinik tablonun çoğunlukla gastrointestinal semptomlarla olması beklenen bir durumdur (7,19,24).

Çalışmamızda hastalarımızın 53'ünde aile bireylerinde de semptom olduğu ve 48'inde aile bireylerinden mantar zehirlenmesi nedeniyle hastane yatışı olduğu saptandı. Toplama mantar zehirlenmelerinde aynı kaynaktan tüketim çok sık olduğu için aile bireylerinin de etkilenmesi beklenen bir durumdur. Özellikle kırsal bölgelerde mantarların toplu halde hazırlanıp tüketilmesi, semptomların birden fazla kişide ortaya çıkmasını kolaylaştırır. Literatürde mantar zehirlenmesi vakalarında aynı anda birden fazla kişinin etkilendiğini gösteren çalışmalar sınırlıdır. Mevcut veriler, aile bireylerinde yüksek oranda etkilenme olduğunu göstermekte ve literatüre katkı sağlayacak niteliktedir.

Çalışmamızda 100 hastanın 89'u hastaneye yatırılarak, 11 hasta ise ayaktan takip edildiği gözlendi. Hastalarımızda yoğun bakım ihtiyacı gelişmemişti ve mortalite görülmedi. Hastalarımızın 2'sinde karaciğer transplantasyon açısından ileri merkeze sevki planlanarak sevk süreci başlatıldı ancak sevk aşamasının uzaması sürecinde hastalarımızda iyilik hali gözlenerek şifa ile taburcu edildi. Hong Kong'da yapılan çalışmada 67 mantar zehirlenmesi hastasının 64 (%95,5)'ü taburcu edilmiş, 1 (%1,5)'i kaybedilmiş, 2 (%3)'sine karaciğer transplantasyonu yapılmıştır (62). Badsar ve ark.'nın yaptığı çalışmada incelenen 102 hastada mortalite görülmemiş, tüm hastalarda iyileşme saptanmış (8). Altuntaş ve ark.'nın yaptığı çalışmada 420 hastanın 200'ü şifa ile, 19'u hali ile, 170'i kendi isteği ile olmak üzere 389'u taburcu olmuş, 2'si exitus olmuş ve 10 hasta karaciğer transplantasyon için sevk edilmiş (67). Çalışmamızda mortalite saptanmamış olup, bu durum Hong Kong ve Altuntaş'ın serilerinde bildirilen mortalite vakalarından farklıdır. Bununla birlikte Badsar ve arkadaşlarının çalışması ile benzer şekilde tüm hastalarda iyileşme gözlenmiştir. Transplantasyon açısından ileri merkeze yönlendirilen iki hastamızın klinik tablosunun sevk sürecinde düzelmiş olması, erken tanı ve yoğun destek tedavinin transplantasyon ihtiyacını azaltabileceğini düşündürmektedir. Literatürde bildirilen mortalite oranlarındaki farklılıklar, başvuru zamanı, alınan mantar miktarı, toksin tipi ve destek tedavinin başlanma süresi gibi değişkenlerle ilişkili olabilir. Çalışmamızdaki düşük mortalite oranı, erken başvuru oranlarının yüksekliği ve etkin medikal destek uygulamalarının sonucu olarak değerlendirilebilir. Bu sonuçlar, mantar zehirlenmelerinde erken başvuru, yakın takip ve uygun destek tedavinin prognoz üzerinde belirleyici rol oynadığını göstermektedir.

Çalışmamızda hastaların tamamına intravenöz hidrasyon, %53'üne hemoperfüzyon (ortanca seans sayısı 2 [2-3]), %36'sına N-asetilsistein, %14'üne penisilin G ve %4'üne aktif kömür tedavisi uygulandığı saptandı. Ş. Kızıltaş ve ark.'nın çalışmasında 36 (%42,8) hastaya penisilin G, 23 (%27,3) hastaya semptomatik tedavi, 25 (%29,7) hastaya ise hemoperfüzyon eşliğinde penisilin G uygulandığı saptanmıştır. Çalışmalarında hemoperfüzyon tedavisi ile ALT, AST, PT, INR ve BUN düzeylerinde anlamlı düşüş görülürken kreatinin düzeylerinde anlamlı bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (65). Yardan ve ark.'nın çalışmasında 314 hastaya (%99,1) hidrasyon, 276 hastaya (%87,1) aktif kömür, 186 hastaya (%58,7)

gastrik lavaj, 11 hastaya (%3,5) penisilin G, 4 hastaya (%1,3) hemodiyaliz ve 1 hastaya (%0,3) silibinin verildiği saptanmıştır (66). Şengüldür ve ark.'nın çalışmasında hastaların %67'sine aktif kömür, %42,7'sine gastrik lavaj, %22,1'ine N-Asetilsistein, %11,9'una Penisilin G ve %5,9'una silibinin tedavisi uygulanırken 5 hastaya da hemodiyaliz uygulandığı saptanmıştır (63). Aji ve ark.'nın yaptığı çalışmada amanita phalloides zehirlenmesi ile yatırılan 3 hastanın tamamına hemoperfüzyon tedavisi uygulandığı ve hastaların 10. günde serumda alfa-amanitin tespit edilmediği, hastaların tamamının hayatta kaldığı ve karaciğer enzimlerinin en yüksek seviyesinin 2. ve 3. gün görüldükten sonra kademeli olarak düştüğü saptanmıştır (68). Mantar zehirlenmelerinde standart bir tedavi protokolü bulunmadığını belirterek çalışmamızda literatürden farklı olarak, hastaların yarısından fazlasına hemoperfüzyon tedavisi uygulandığını söyleyebiliriz. Literatürde bazı merkezlerde hemoperfüzyonun çok sınırlı uygulanmasının sebebi, yüksek maliyet, cihaz erişim zorluğu ve toksin eliminasyonundaki kanıt düzeyinin düşük olmasıdır. Ancak bizim serimizde yüksek oranda uygulanmış olması, kurumumuzda bu tedaviye erişimin görece kolay ve hekimlerin tercih etme eğiliminin yüksek olduğunu göstermektedir. Çalışmamız, hemoperfüzyonun bu alanda daha kapsamlı araştırmalara konu edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda komplikasyon durumları değerlendirildiğinde; 34 (%34) hastada komplikasyon geliştiği saptandı. Hastaların 10'unda (%10) hepatoselüler hasar, 10'unda (%10) elektrolit bozukluğu, 9'unda (%9) trombositopeni, 7'sinde (%7) hiperbilirubinemi, 7'sinde (%7) akut böbrek hasarı ve 7'sinde (%7) koagülopati saptandı. Ş. Kızıltaş ve ark. tarafından yapılan çalışmada %64,5 (n= 54) karaciğer fonksiyon bozukluğu, %39,3 (n=33) böbrek fonksiyon bozukluğu ve %45,2 (n=38) oranında pıhtılaşma bozukluğu saptanmıştır (65). Şengüldür ve ark.'nın yaptığı çalışmada INR artışı ve bilirubin yüksekliği karaciğer yetmezliği olarak kabul edilmiş ve 471 hastanın 16'sında (%3,4) karaciğer yetmezliği geliştiğini ve bunlardan 2'sinde (%12,5) hepatik ensefalopati geliştiği saptanmıştır. Çalışmalarında PSS (Zehirlenme Şiddet Skoru) kullanmış olup şiddetli veya yaşamı tehdit eden semptomları olanlar PSS-III kabul edilmiş ve bu grupta BUN (Kan Üre Azotu) ve amilaz değerlerinin diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu saptamışlar (63). Literatürdeki çoğu çalışmanın özellikle mantar zehirlenmesinin

komplikasyonları arasında karaciğer yetmezliği üzerine yoğunlaşmış olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızda INR ve bilirubin yüksekliğini doğrudan hepatoselüler hasar tanımına dahil etmedik. Çünkü bu parametrelerde bozulma görülen bazı olgularda karaciğer enzimlerinin normal seyrettiğini saptadık. Bulgularımız, mantar zehirlenmelerinin klinik yelpazesinin geniş olduğunu ve toksin türleri, coğrafi faktörler ile başvuru zamanının komplikasyon profilini belirlemede önemli rol oynadığını düşündürmektedir. Ayrıca çalışmamızda komplikasyon varlığı ve özellikle hiperbilirubinemi oranının erkek hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulunması dikkat çekicidir. Bu durum erkeklerde daha fazla mantar tüketimi, toksin metabolizmasındaki farklılıklar, hepatik enzim aktivitesindeki cinsiyete bağlı varyasyonlar veya başvuru zamanındaki gecikme gibi etkenlerle açıklanabilir. Diğer komplikasyonlarda cinsiyetler arasında anlamlı fark izlenmemesi ise toksin tipi, maruziyet dozu ve bireysel metabolik farklılıkların cinsiyet etkisini dengelemiş olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda hasta grubu ile kontrol grubunun biyokimya ve hemogram parametreleri karşılaştırıldığında AST, glukoz, üre, lökosit, nötrofil, monosit ve CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanırken; ALT, kreatinin, GFR, albümin, lenfosit, hemogram, hematokrit ve trombosit düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı. Akman ve ark.'nın 33 mantar zehirlenmesi hastası ve 33 kontrol grubu ile yaptığı çalışmada AST ve glukoz değerleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptanırken INR ve direkt bilirubin kontrol grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır (69). Kızıltaş ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ALT 47 olguda (%56), AST 54 olguda (%64,3), PT 38 olguda (%45,2), INR 35 olguda (%41,7), üre 33 olguda (%39,3) ve kreatinin 32 olguda (%38,1) üst normal sınırların üzerinde olduğunu ve hastane başvurusunda bu değerlerin yüksek görüldüğü hastaların yatış süresinin daha uzun olduğu saptanmıştır (65). Badsar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastaların %28,4'ünde lökositoz, %100'ünde trombositopeni, %5,9'unda ALT artışı, %9,8'inde AST artışı izlenmiştir. Hastaların hiçbirinde böbrek fonksiyon bozukluğu veya elektrolit bozukluğu gelişmediği saptanmıştır (8). Çalışmamız literatürle karşılaştırıldığında elde edilen bulgular bazı parametrelerde paralellik gösterirken, diğerlerinde farklılıklar ortaya çıkmıştır. Bu farklılıkların, hasta populasyonlarının özellikleri,

hasta sayısı, başvuru zamanı, toksin maruziyeti, coğrafi farklılıklar ve kontrol grubu seçim yöntemlerinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda lökosit, nötrofil, monosit ve CRP düzeylerinin hasta grubunda anlamlı yüksekliği, inflamatuvar yanıtın belirginliğini ortaya koymaktadır. Toksik mantar bileşikleri (örneğin amatoksinler) DNA'ya bağımlı RNA polimeraz-II'yi inhibe ederek etki gösterir (20,21). mRNA seviyesinin tükenmesiyle protein sentezi azalır ve etkilenen hücrelerde nekroz ve apopitoz meydana gelir (22,23). Ölen hücrelerden Damage-Associated Molecular Patterns (DAMP'ler) açığa çıkar; bu moleküller (örn: Nükleik asitler, ATP, HMGB1 gibi), DAMP algılayan reseptörler tarafından tespit edilir ve inflamatuar sinyal yollarının aktivasyonunu, inflamatuar sitokinlerin üretimini veya kemokinlerin salgılanmasını teşvik ederek inflamasyona ve bağışıklık hücrelerinin katılımına yol açar (70). Makrofajlar, monositler ve nötrofiller toplanır (71). Mantar zehirlenmesi vakalarında inflamasyon üzerine literatür bilgisi kısıtlı olması nedeniyle çalışmamız, literatüre önemli katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızda hasta grubunun CAO, NLO ve MLO parametreleri kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken PLO değerinde anlamlı fark saptanmadı (**p<0,001, p<0,001, p=0,001**, p=0154). Doğan ve ark.'ları tarafından yapılan 48 mantar zehirlenmesi hastası bulunan çalışmada NLO, kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Aynı çalışmada NLO ile hastanede yatış süresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (72). Osmanlı ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 107 hasta ve 107 kontrol grubu dahil edilmiş ve hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla NLO, PLO ve Sİİ (Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi) parametreleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır. Yine bu çalışmada NLO düzeyleri ile şikâyet başlama zamanı, servis ve yoğun bakım yatışı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmazken PLO düzeylerinde şikayet başlama zamanı ve yoğun bakım yatışı arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır. Geç başvurularda erken başvurulara göre ve yoğun bakım yatışı olanlarda yoğun bakım yatışı olmayanlara göre PLO düzeyi daha yüksek saptanmıştır (73). Çalışmamızda hasta grubunda NLO değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı yüksek saptanması

literatürle paralellik göstermektedir. Çeşitli araştırmalarda yüksek NLO değerlerinin IL-6 (İnterleukin-6) ile CRP düzeylerinde artışla ilişkili olduğu saptanmış ve bu nedenle NLO'nun sistemik inflamasyon ile stresin bir göstergesi olabileceği düşünülmüştür (74). Buna karşılık çalışmamızda PLO değerlerinde anlamlı fark bulunmaması, Osmanlı ve ark.'nın bulgularından ayrışmaktadır. Bu farklılığın, hasta populasyonundaki heterojenlik, toksin türleri, başvuru zamanı veya trombosit yanıtındaki bireysel değişkenliklerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, PLO'nun daha çok geç başvurularda ve yoğun bakım ihtiyacı olan olgularda yükseldiğinin bildirilmiş olması, bizim çalışmamızda PLO'nun farklı çıkmasını açıklayabilecek bir etken olabilir.

CAO parametresi başlangıçta onkolojik, cerrahi ve kritik hastalarda incelenmiş ve tek başına CRP ya da albümin kullanımına göre kötü prognoz açısından daha güçlü bir belirteç olduğu gösterilmiştir (75-81). Yeni bir inflamatuvar biyobelirteç olan MLO; COVID-19 (Coronavirus Disease 2019) pnömonisi gibi tabloların hem tanısında hem de prognozunun değerlendirilmesinde önemli rol üstlenmektedir (82,83). Ayrıca yüksek MLO değerlerinin, periferik arteriyel tıkanıklığı bulunan hastalarda ciddi ekstremite iskemisi ve ek vasküler olayların artışıyla bağlantılı olduğu saptanmıştır (56). Aynı şekilde, PCI (Perkütan Koroner Girişim) yapılan STEMI (ST-Elevation Myocardial Infarction) olgularında da MLO yüksekliğinin olumsuz hastane sonuçlarıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir (84). Literatürde mantar zehirlenmesi hastalarında inflamatuvar parametrelerin değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır hatta CAO ve MLO ile ilgili çalışmaya rastlanamamıştır. Çalışmamız bu yönüyle literatüre önemli bir katkı sağlamaktadır.

Çalışmamızda bu parametrelerin mantar zehirlenmesi grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanması, CAO ve MLO'nun bu hasta grubunda da inflamatuvar yanıtı değerlendirmede potansiyel biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir. Mantar zehirlenmelerinde CAO, NLO, MLO ve PLO'nun inflamatuvar parametre olarak klinik kullanıma katkısının netleşebilmesi için daha geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda inflamatuvar parametreler ile hastaneye yatış durumu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde NLO ve PLO gibi oranların hastalık şiddetiyle ilişkili bulunabildiği bildirilmiş olsa da (72,73), bizim bulgumuz bu parametrelerin tek başına klinik yatış kararını öngörmede yeterli olmadığını düşündürmektedir. Bu durum hasta grubumuzun homojen özellik göstermesi, yatış kriterlerinin yalnızca laboratuvar değerlerine değil klinik bulgulara ve merkezin yaklaşımına göre belirlenmiş olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca inflamatuvar yanıtın erken dönemde yükselmesine karşın, hastaneye yatış ihtiyacının daha çok klinik seyir ve komplikasyon gelişimine bağlı olması da bu farklılığın nedeni olabilir. Dolayısıyla inflamatuvar parametrelerin sistemik inflamasyonu göstermekte yararlı olduğunu kabul etmekle birlikte yatış gerekliliğini öngörmede tek başına belirleyici olmadığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda mantar zehirlenmesi olan hastaların komorbid hastalıkları değerlendirildiğinde 50 (%50) hastada en az bir komorbid hastalık olduğu; bunların 25'inde (%25) hipertansiyon, 16'sında (%16) diyabetes mellitus, 11'inde (%11) koroner arter hastalığı, 8'inde (%8) dislipidemi ve 3'ünde (%3) astım bulunduğu saptandı. Komorbiditesi olan (n=50) ve olmayan (n=50) mantar zehirlenmesi hastalarında inflamatuvar parametreler kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Çalışmamızda komorbidite varlığı ile inflamatuvar parametreler arasında anlamlı bir fark bulunmaması, literatürde kronik hastalıkların (örneğin HT, DM, KAH) bağımsız olarak inflamatuvar belirteçleri yükselttiğinin bilindiği göz önüne alındığında şaşırtıcı görünmektedir. Ancak bu durum, farklı komorbiditelerin etkilerinin birbirini dengelemesi, hasta sayısının sınırlı olması veya bazı komorbiditelerin inflamatuvar yanıtı belirgin şekilde etkilememesiyle açıklanabilir. Dolayısıyla, mantar zehirlenmesi hastalarında inflamatuvar parametreler üzerine komorbid hastalıkların bağımsız etkisini net olarak ortaya koyabilmek için, daha geniş örneklemli, alt grup analizlerine izin veren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Bizim bulgularımız, komorbiditelerin varlığının tek başına inflamatuvar belirteçleri belirleyici olmayabileceğini, asıl etkinin zehirlenmenin kendisinden kaynaklandığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda inflamatuvar parametreler komplikasyon gelişimine göre değerlendirildiğinde NLO ve MLO değerleri komplikasyon gelişen olgularda anlamlı olarak daha yüksek saptandı (**p=0,007, p=0,001**). NLO'nun artışı, nötrofil hakimiyetini ve akut inflamatuvar yanıtın şiddetini gösterir. Nötrofiller, toksin maruziyetinde ilk aktive olan hücrelerdir ve oksidatif stres, sitokin salınımı ile doku hasarına katkıda bulunur. MLO ise monosit aracılı inflamasyonu yansıtır. Monositlerin makrofaja dönüşerek sitotoksik ve fibrotik süreçlere katkısı vardır. Bu nedenle komplikasyon gelişen hastalarda MLO yüksekliği, uzamış inflamatuvar süreç ve organ disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Buna karşılık CAO ve PLO değerleri komplikasyon gelişimine göre değerlendirildiğinde anlamlı fark izlenmedi. CAO, daha çok kronik inflamasyon veya sistemik stresin uzun süreli biyobelirteci olarak öne çıkmaktadır. Mantar zehirlenmesinde komplikasyonların genellikle akut gelişen süreçler (hepatik yetmezlik, böbrek hasarı, koagülopati vb.) ile ilişkili olması, CAO'nun bu tabloda belirleyici olmamasını açıklayabilir. PLO ise trombosit yanıtı ve immün aktiviteyle ilişkilidir, ancak mantar zehirlenmesinde trombosit yanıtı heterojen seyredebilir. Bazı hastalarda toksin etkisiyle trombositopeni gelişirken bazılarında normal kalabilir. Bu değişkenlik, PLO'nun komplikasyon öngörüsünde anlamlı fark yaratmamasına yol açmış olabilir. Bu sonuçlar, inflamatuvar parametrelerin her birinin biyolojik yansımalarının farklı olmasına ve komplikasyon patogenezinde değişken roller üstlenmesine bağlanabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle retrospektif tasarım nedeniyle bazı laboratuvar parametreleri tüm olgularda değerlendirilememiştir. Çalışma tek merkezli olup, özellikle komorbidite alt gruplarındaki hasta sayısının sınırlı olması sonuçların genellenebilirliğini azaltmaktadır. Ayrıca hastaların tükettiği mantar türleri kesin olarak belirlenememiştir; bu durum klinik ve laboratuvar farklılıklarını etkileyebilecek önemli bir faktördür. Son olarak, takip süremiz yalnızca hastane yatışı ile sınırlı olduğundan uzun dönem prognoz hakkında yorum yapılamamaktadır. Bu nedenle elde edilen bulguların daha geniş örneklemli, çok merkezli ve prospektif çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda mantar zehirlenmesi olgularını sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak, inflamatuvar parametrelerin klinik ve laboratuvar bulgularıyla ilişkisini ve bu parametrelerin klinik seyri öngörmedeki potansiyel değerini araştırdık.

Çalışmamıza 100 mantar zehirlenmesi olgusu hasta grubu olarak ve benzer yaş ve cinsiyet özelliklerine sahip 100 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak, toplam 200 kişi dahil edilmiştir. Hasta grubunun yaş ortalaması 44,74±14,64 yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması ise 44,51±10,34 yıldı. Hasta ve kontrol grubunun %58'i (n=58) kadın, %42'si (n=42) erkekti. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel fark yoktu.

Hasta grubun en sık başvuru semptomları gastrointestinal sistem ilişkili semptomlardı. Başvuru semptomları hastaların; %84'ünde bulantı, %72'sinde kusma, %31'inde karın ağrısı, %31'inde ishal ve %9'unda baş dönmesiydi. Hastaların %53'ünde aile bireylerinde de semptom vardı ve hastaların %48'inin aile bireylerinden mantar zehirlenmesi nedeniyle hastane yatışı mevcuttu.

Tüm hasta grubunda hastaneye yatırılan hasta oranı %89'du. Hastalarımızda yoğun bakım ihtiyacı ve mortalite gelişmediği gözlendi. Hasta grubunun %34'ünde mantar zehirlenmesi ilişkili komplikasyon geliştiği gözlendi; hastaların %10'unda hepatoselüler hasar, %10'unda elektrolit bozukluğu, %9'unda trombositopeni, %7'sinde hiperbilirubinemi (bilirubin>1,2 mg/dl), %7'sinde akut böbrek hasarı ve %7'sinde koagülopati (INR>1,5) saptandı.

Hasta grubumuz, kontrol grubu ile kıyaslandığında; AST, glukoz, üre, lökosit, nötrofil, monosit ve CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanırken; ALT, kreatinin, GFR, albümin, lenfosit, hemogram, hematokrit ve trombosit düzeylerinde anlamlı fark saptanmadı **(p<0,001, p<0,001, p=0,001, p<0,001, p<0,001, p=0,004, p<0,001)**.

Hasta grubunun CAO, NLO ve MLO kontrol grubu ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı; PLO'da anlamlı fark saptanmadı (**p<0,001, p<0,001, p=0,001**, p=0,154). İnflamatuvar parametreler ile mantar

zehirlenmesi hastalarının hastaneye yatış durumu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Komplikasyon gelişen olgularda NLO ve MLO değerleri komplikasyon gelişmeyen olgulara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek saptandı **(p=0,007, p=0,001)**. CAO ve PLO değerlerinde komplikasyon ile ilişkili anlamlı fark izlenmedi.

Çalışmamızda mantar zehirlenmesi olgularını sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak, NLO, MLO ve PLO gibi inflamatuvar parametrelerin klinik ve laboratuvar bulgularıyla ilişkisini ve bu parametrelerin klinik seyri öngörmedeki potansiyel değerini araştırdık. CAO, NLO ve MLO parametrelerini hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptadık. Komplikasyon gelişen hasta grubunda kontrol grubuna göre NLO ve MLO parametrelerini istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk. Çalışmamızda rutin laboratuvar paremetrelerinden üretilen, basit ve ucuz yöntemler olan ve birçok hastalıkta hastalık şiddeti ve prognozu ile ilişkisi kanıtlanmış olan inflamatuvar paremetrelerle mantar zehirlenmesi klinik özellikleri, komplikasyonları ve laboratuvar özellikleri arasında anlamlı ilişki gösterdik. Literatürde mantar zehirlenmesi vakalarında inflamatuvar parametrelerin değerlendirilmesi üzerine kısıtlı veri bulunmaktadır. Bu yönüyle çalışmamızın literatüre katkı sağladığını düşünüyoruz. Gelecekte bu konuda yapılacak daha kapsamlı ve çok merkezli çalışmalarla daha kesin verilere ulaşılabilir.

.

KAYNAKLAR

1. Gonmori K, Yoshioka N. The examination of mushroom poisonings at Akita University. Leg Med (Tokyo). 2003;5(Suppl 1):S83-6.
2. Yardan T, Akdemir HU, Baydın A, Nural MS, Ecemiş O, Genç S, ve ark. Mantar zehirlenmesine bağlı gelişen akut pankreatit: Olgu sunumu. Fırat Tıp Dergisi. 2009;14:300-3.
3. Jo WS, Hossain MA, Park SC. Toxicological profiles of poisonous, edible, and medicinal mushrooms. Mycobiology. 2014;42(3):215-20.
4. Diaz JH. Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings. Crit Care Med. 2005;33(2):427-36.
5. Diaz JH. Evolving global epidemiology, syndromic classification, general management, and prevention of unknown mushroom poisonings. Crit Care Med. 2005;33(2):419-26.
6. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 12. baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2009. s.948-51.
7. Garcia J, Costa VM, Carvalho A, Baptista P, de Pinho PG, Bastos ML, et al. Amanita phalloides poisoning: mechanisms of toxicity and treatment. Food Chem Toxicol. 2015;86:41-55.
8. Badsar A, Rahbar Taramsari M, Amir Maafi A, Rouhi Rad M, Chatrnour G, Khajeh Jahromi S, et al. Mushroom poisoning in the southwest region of the Caspian Sea, Iran: a retrospective study. Iran J Toxicol. 2013;7(20):782-7.
9. Ambrosio EB, Lancellotti E, Franceschini A, Zotti M. Macrofungi in Abies alba Miller plantation in north-western Sardinia, Italy. Micologia Italiana. 2014;43:3-24.
10. Özer İ. Effects of omalizumab treatment on hematological parameters and total IgE levels in patients with chronic idiopathic urticaria. Mev Med Sci. 2021;1(2):37-41.
11. Ammirati E, Moroni F, Norata GD, Magnoni M, Camici PG. Markers of inflammation associated with plaque progression and instability in patients with carotid atherosclerosis. Mediators Inflamm. 2015;2015:718329.
12. Li B, Zhou P, Liu Y, Wei H, Yang X, Chen T, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio in advanced cancer: review and meta-analysis. Clin Chim Acta. 2018;483:48-56.
13. Wang X, Cui Z, Li H, Saleen AF, Zhang D, Miao B, et al. Nosocomial mortality and early prediction of patients with severe acute pancreatitis. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25(8):1386-93.
14. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Shibuya N, Kubota K, et al. Clinical significance of the C-reactive protein to albumin ratio for survival after surgery for colorectal cancer. Ann Surg Oncol. 2016;23(3):900-7.
15. Berger KJ, Guss DA. Mycotoxins revisited: part II. J Emerg Med. 2005;28:175–183.

16. Brent J, Kulig K. Mushrooms. In: Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, eds. Clinical management of poisoning and drug overdose. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1998. p.364-5.

17. Vetter J. Amatoxins: the most poisonous molecules in the mushroom world. Molecules. 2023;28:5932

18. Akers BP, Ruiz JF, Piper A, Ruck CAP. A prehistoric mural in Spain depicting neurotropic Psilocybe mushrooms? Econ Bot. 2011;65(2):121-8.

19. Tang S, Zhou Q, He Z, Luo T, Zhang P, Cai Q, et al. Cyclopeptide toxins of lethal Amanitas: compositions, distribution and phylogenetic implication. Toxicon. 2016;120:78-88.

20. Tsujikawa K, Mohri H, Kuwayama K, Miyaguchi H, Iwata Y, Gohda A, et al. Analysis of hallucinogenic constituents in Amanita mushrooms circulated in Japan. Forensic Sci Int. 2006;164(2-3):172-8.

21. Størmer FC, Koller GE, Janak K. Ibotenic acid in Amanita muscaria spores and caps. Mycologist. 2004;18:114–117.

22. Wong JH, Ng TB. Toxins from Basiodiomycete fungi (mushrooms): amatoxins, phallotoxins and virotoxins. In: Kastin AJ, editor. Handbook of biologically active peptides. San Diego: Elsevier; 2006. p.131-5.

23. Wieland T, Götzendörfer C, Zanotti G, Vaisius AC. The effect of the chemical nature of the side chains of amatoxins in the inhibition of eukaryotic RNA polymerase B. Eur J Biochem. 1981;117:161–164.

24. Diaz JH. Amatoxin-Containing Mushroom Poisonings: Species, Toxidromes, Treatments, and Outcomes. Wilderness Environ Med. 2018;29(1):111-118.

25. Saller R, Meier R, Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. Drugs. 2001;61:2035-63.

26. Flesch F, Saviuc P. Intoxications par les champignons: principaux syndromes et traitement. EMC Med. 2004;1:70–79.

27. Karlson-Stiber C, Persson H. Cytotoxic fungi—An overview. Toxicon. 2003;42:339-49.

28. Goldfrank L. Mushrooms. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Lewis R. Goldfrank. 10. Baskı. Philaldelphia MGH, 2015; 2463-2464.

29. Lheureux P, Penaloza A, Gris M. Pyridoxine in clinical toxicology: a review. Eur J Emerg Med. 2005;12(2):78-85.

30. Horowitz KM, Kong EL, Regina AC, Horowitz BZ. Gyromitra mushroom toxicity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2025 May 11]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470580/

31. Michelot D. Poisoning by Coprinus atramentarius. Nat Toxins. 1992;1(2):73-80.

32. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Nelson LS, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011.

33. Larsson E, Ryberg M, Moreau PA, Mathiesen ÅD, Jacobsson S. Taxonomy and evolutionary relationships within species of section Rimosae (Inocybe) based on ITS, LSU and mtSSU sequence data. Mycol Res. 2009;113(Pt 7):798-810. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2802730/ [cited 2025, Aug 31].

34. Vural N. Toksikoloji. Ankara: Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları; 2005. p.73.

35. Keller T, Schneider A, Regenscheit P, Dirnhofer R, Rücker T, Jaspers J, et al. Analysis of psilocybin and psilocin in Psilocybe subcubensis Guzmán by ion mobility spectrometry and gas chromatography–mass spectrometry. Forensic Sci Int. 1999;99(2):93-105.

36. Rapior S, Delpech N, Andary C, Huchard G, Andary C. Intoxication by Cortinarius orellanus: detection and assay of orellanine in biological fluids and renal biopsies. Mycopathologia. 1989;108(3):155-61.

37. Bouget J, Bousser J, Pats B, Ramee MP, Chevet D, Rifle G, et al. Acute renal failure following collective intoxication by Cortinarius orellanus. Intensive Care Med. 1990;16(7):506-10.

38. Danel VC, Saviuc PF, Garon D. Main features of Cortinarius spp. poisoning: a literature review. Toxicon. 2001;39(7):1053-60.

39. Blackman JR. Clinical approach to toxic mushroom ingestion. J Am Board Fam Pract. 1994;7(1):31-37.

40. Ahishali E, Boynuegri B, Ozpolat E, Surmeli H, Dolapcioglu C, Dabak R, et al. Approach to mushroom intoxication and treatment: can we decrease mortality? Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2012;36(2):139-45.

41. Albertson TE, Owen KP, Sutter ME, Chan AL. Gastrointestinal decontamination in the acutely poisoned patient. Int J Emerg Med. 2011;4:65.

42. Magdalan J, Ostrowska A, Piotrowska A, Gomułkiewicz A, Podhorska-Okolów M, Patrzałek D, et al. Benzylpenicillin, acetylcysteine and silibinin as antidotes in human hepatocytes intoxicated with alpha-amanitin. Exp Toxicol Pathol. 2010;62(4):367-73.

43. Enjalbert F, Rapior S, Nouguier-Soulé J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C, et al. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. J Toxicol Clin Toxicol. 2002;40(6):715-57.

44. Krenova M, Pelclova D, Navratil T. Survey of Amanita phalloides poisoning: clinical findings and follow-up evaluation. Hum Exp Toxicol. 2007;26:955-61.

45. Jander S, Bischoff J, Woodcock B.G. Plasmapheresis in the Treatment of Amanita Phalloides Poisoning: II. A Review and Recommendations. Ther Apher. 2000;4(4):308-12.

46. Nenov VD, Marinov P, Sabeva J, Nenov DS. Current applications of plasmapheresis in clinical toxicology, Nephrol Dial Transplant 2003; 18 (l5): 56-58.

47. Tan HK. Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS). Ann Acad Med Singap. 2004;33(3):329-35.

48. Shi Y, He J, Chen S, Zhang L, Yang X, Wang Z, et al. MARS: optimistic threapy method in fulminant hepatik failure secondary to cytotoxic mushroom poisoning-a case report. Liver. 2002;22(2):78-80.

49. Sorodoc L, Lionte C, Sorodoc V, Petris O, Jaba I. Is MARS system enough for Amanita phalloides-induced liver failure treatment? Hum Exp Toxicol. 2010;29(10):823-32.

50. Kakisaka K, Kataoka K, Onodera B, Suzuki A, Endo K, Tatemichi Y, et al. Alpha-fetoprotein: a biomarker for the recruitment of progenitor cells in the liver in patients with acute liver injury or failure. Hepatol Res. 2015;45(1):12-20.

51. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology. 1989;97(2):439-45.

52. Buonacera A, Stancanelli B, Colaci M, Malatino L. Neutrophil to lymphocyte ratio: an emerging marker of the relationships between the immune system and diseases. Int J Mol Sci. 2022;23(7):3636.

53. Azab B, Chainani V, Shah N, McGinn JT. Neutrophil-lymphocyte ratio as a predictor of major adverse cardiac events among diabetic population: a 4-year follow-up study. Angiology. 2013;64(6):456-65.

54. Register TC, Appt SE, Clarkson TB. Atherosclerosis and Vascular Biologic Responses to Estrogens: Histologic, Immunohistochemical, Biochemical, and Molecular Methods. Methods Mol Biol. 2016;1366:517-32.

55. Dentali F, Nigro O, Squizzato A, Gianni M, Zuretti F, Grandi AM, et al. Impact of neutrophil-to-lymphocyte ratio on major clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis of the literature. Int J Cardiol. 2018;266:31-7.

56. Gary T, Pichler M, Belaj K, Eller P, Hafner F, Gerger B, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio: a novel marker for critical limb ischemia in PAOD patients. Int J Clin Pract. 2014;68(12):1483-7.

57. Aktaş Karabay E, Demir D, Aksu Çerman A. Evaluation of monocyte to high-density lipoprotein ratio, lymphocytes, monocytes, and platelets in psoriasis. An Bras Dermatol. 2020;95(1):40-5.

58. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Mukanova U, Yessirkepov M, Kitas GD. Platelet-to-lymphocyte ratio as an inflammatory marker in rheumatic diseases. Ann Lab Med. 2019;39(4):345-57.

59. Zamora C, Cantó E, Nieto JC, Bardina J, Diaz-Torné C, Moya P, et al. Binding of platelets to lymphocytes: a potential anti-inflammatory therapy in rheumatoid arthritis. J Immunol. 2017;198(8):3099-108.

60. Marnell L, Mold C, Du Clos TW. C-reactive protein: ligands, receptors and role in inflammation. Clin Immunol. 2005;117(2):104-11.

61. Bernardi M, Angeli P, Clària J, Moreau R, Ginès P, Jalan R, et al. Albumin in decompensated cirrhosis: new concepts and perspectives. Gut. 2020;69(6):1127-38.

62. Chan CK, Lam HC, Chiu SW, Tse ML, Lau FL. Mushroom poisoning in Hong Kong: a ten-year review. Hong Kong Med J. 2016;22(2):124-30.

63. Şengüldür E, Demir M, Baydın A. Characteristics of patients presenting to the emergency department with mushroom poisoning and the role of laboratory parameters in determining prognosis. Value in Health Sciences. 2023;13(3):337-45.

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

65. Kızıltaş Ş, Derviş G, Yorulmaz E, Ergin H, Manga G, Ecder S, ve ark. Clinical, laboratory and prognosis evaluations of our mushroom poisoning cases. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi. 2013;22(1):45-51.

66. Yardan T, Baydın A, Eden AO, Akdemir HU, Aygün D, Acar E, et al. Wild mushroom poisonings in the Middle Black Sea region in Turkey: analyses of 6 years. Hum Exp Toxicol. 2010;29(9):767-71.

67. Altuntaş M. Acil servise mantar intoksikasyonu nedeni ile başvuran hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi [tıpta uzmanlık tezi]. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2013.

68. Aji DY, Calışkan S, Nayir A, Mat A, Can B, Yaşar Z, et al. Haemoperfusion in Amanita phalloides poisoning. J Trop Pediatr. 1995;41(6):371-4.

69. Akman Ö. Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi acil servisine başvuran mantar zehirlenmesi olgularının analizi [tıpta uzmanlık tezi]. Düzce: Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2017.

70. Gong T, Liu L, Jiang W, Zhou R. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. Nat Rev Immunol. 2020;20(2):95-112.

71. Vénéreau E, Ceriotti C, Bianchi ME. DAMPs from cell death to new life. Front Immunol. 2015;6:422.

72. Doğan M, Karahan I. Evaluation of complete blood count parameters, cell ratios, and cell volume indices in mushroom poisonings. Hum Exp Toxicol. 2019;38(10):1127-31.

73. Osmanlı E. Mantar zehirlenmeli hastalarda klinik şiddet ile hemogram parametreleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi [tıpta uzmanlık tezi]. Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2024.

74. Liu J, Liu X, Li Y, Quan J, Wei S, An S, et al. The association of neutrophil to lymphocyte ratio, mean platelet volume, and platelet distribution width with diabetic retinopathy and nephropathy: a meta-analysis. Biosci Rep. 2018;38(3):BSR20180172.

75. Miyazaki T, Yamasaki N, Tsuchiya T, Matsumoto K, Kunizaki M, Kamohara R, et al. Prognostic significance of the C-reactive protein to albumin ratio in resectable non-small cell lung cancer in elderly patients. Surg Today. 2017;47(7):836-43.

76. Wang W, Ren D, Wang CS, Li T, Yao HC, Ma SJ, et al. Prognostic efficacy of high-sensitivity C-reactive protein/albumin ratio in patients with acute coronary syndrome. Biomark Med. 2019;13(9):811-20.

77. Kalyoncuoglu M, Durmus G. Relationship between C-reactive protein to albumin ratio and extent of coronary artery disease in patients with non-ST elevation myocardial infarction. Coron Artery Dis. 2020;31(2):130-6.

78. Chien SC, Chen CY, Leu HB, Su CH, Yin WH, Tseng WK, et al. Association of low serum albumin concentration and adverse cardiovascular events in stable coronary heart disease. Int J Cardiol. 2017;241:1-5.

79. Qin G, Tu J, Liu L, Luo L, Wu J, Tao L, et al. Serum albumin and C-reactive protein/albumin ratio are useful biomarkers of Crohn's disease activity. Med Sci Monit. 2016;22:4393-400.

80. He Y, Tang J, Wu B, Yang B, Ou Q, Lin J, et al. Correlation between albumin/fibrinogen ratio, C-reactive protein/albumin ratio and Th17 cells in patients with rheumatoid arthritis. Clin Chim Acta. 2020;500:149-54.

81. Liu S, Qiu P, Luo L, Jiang L, Chen Y, Yan C, et al. Serum C-reactive protein/albumin ratio and mortality associated with peritoneal dialysis. Ren Fail. 2020;42(1):600-6.

82. Minutolo A, Petrone V, Fanelli M, Iannetta M, Giudice M, Ait Belkacem I, et al. High CD169 monocyte-to-lymphocyte ratio reflects immunophenotypic distortion and oxygen requirement in COVID-19 patients. Pathogens. 2021;10(12):1639.

83. Sener G, Bayrak T, Coskun C, Bayrak A. Neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio in COVID-19 patients. Clin Lab. 2022;68(1).

84. Kurtul A, Yarlioglues M, Celik IE, Duran M, Elcik D, Kilic A, et al. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with the no-reflow phenomenon in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Coron Artery Dis. 2015;26(8):706-12.