T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

MANTAR İNTOKSİKASYONUNDA PROGRESYONUN HEMOGRAM PARAMETRELERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet Numan Demir

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2017

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ, HAYDARPAŞA NUMUNE SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
İÇ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

MANTAR İNTOKSİKASYONUNDA PROGRESYONUN HEMOGRAM PARAMETRELERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ahmet Numan Demir

Tez Danışmanı: Prof.Dr. REFİK DEMİRTUNÇ

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2017

TEŞEKKÜR

Değerli bilgi birikimi, araştırmacı ve eğitimci kimliği ile çalışmalarıma yol gösteren danışmanım Prof. Dr. Refik Demirtunç‘a,

Veri toplama sürecinde yardımlarından dolayı tüm asistan arkadaşlarıma,

Yaşamımda ve eğitim hayatımda bana destek olan aileme,

Desteğinin yanında sabrını benimle paylaşan eşime

TEŞEKKÜR EDERİM...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR....iii
İÇİNDEKİLER....iv
KISALTMALAR....v
1.GİRİŞ VE AMAÇ....6
2.GENEL BİLGİLER....8
2.1Mantar Zehirlenmelerinin Nedenleri....8
2.2Mantarın Besin Değeri....8
2.3Mantarlardaki Zehirli Bileşikler....9
2.3.1 Siklopeptidler (Amatoksinler, Fallotoksinler, Virotoksinler)....9
2.3.2 Orellanin....10
2.3.3 Mono Metil Hidrazinler (Giromitrin) 10
2.3.4 Koprin (Disülfiram Benzeri Reaksiyon)....10
2.3.5 Muskarin 11
2.3.6 Psilosibin, Psilosin (Hasilünasyon Etkili İndoller) 11
2.3.7 Izoksazoller (İbotenik Asit ve Müsimol) 11
2.3.8 Diğer Bileşikler (Gastrointestinal İrritanlar) 11
2.4Mantar Zehirlenmelerinde Klinik Tanı....12
2.4.1 Erken Başlangıçlı Mantar Zehirlenmeleri 12
2.4.2 Geç Başlangıçlı Mantar Zehirlenmeleri 15
2.4.3 Gecikmiş Başlangıçlı Mantar Zehirlenmeleri 18
2.5Mantar Zehirlenmelerinde Tedavi....19
2.5.1 Genel Prensipler....19
2.5.2 İlaç Tedavileri 19
2.5.3 Toksinlerin Ekstrakorporeal Olarak Uzaklaştırılması....22
2.5.4 Karaciğer Transplantasyonu 23
2.6Enflamasyonda Hemogram Parametreleri....24
3.MATERYAL VE METOD....26
3.1 İstatiksel Analiz Yöntemleri....26
4.BULGULAR....27
5.TARTIŞMA....33
6.ÖZET....37
7.ABSTRACT....39
8.KAYNAKLAR....41

KISALTMALAR

GI:Gastrointestinal sistem
KT:Karaciğer Transplantasyonu
FKY:Fulminant Karaciğer Yetmezliği
KCK: King's College Kriterleri
HD: Hemodiyaliz
HP: Hemoperfüzyon
PL: Plazmaferez
HT:Hipertansiyon
İKH:İskemik kalp hastalığı
DM:Diyabetes Mellitus
KBY:Kronik böbrek yetmezliği
ABH: Akut böbrek hasarı
KKY: Konjestif kalp yetmezliği
KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
SVO: Serebrovasküler olay
MI:Miyokard infarktüsü
ark.:arkadaşları
WBC:Beyaz kan hücresi, lökosit
RBC:Kırmızı kan hücresi, eritrosit
Hb: Hemoglobin
Hct:Hematokrit
MCV: Ortalama eritrosit hacmi
MCH: Ortalama eritrosit Hb
MCHC: Ortalama eritrosit Hbkonsantrasyonu
MPV:Ortalama trombosit hacmi
RDW:Eritrosit dağılım genişliği
NLO:Nötrofil/Lenfosit oranı
PLO:Platelet/Lenfosit oranı
Plt:Platelet, trombosit
AST: Aspartat aminotransferaz
ALT: Alanin aminotransferaz
BUN: Kan üre azotu
Cr: Kreatinin
CPK: Kreatin Fosfokinaz
INR: InternationalNormalizedRatio
PT: Protrombin Time
PTT: ParsiyelTromboplastin Time
Alb:Albumin
CRP: C-reaktif protein
gr: Gram
dl: Desilitre
mg: Miligram
mmol: Milimol
U: Ünite
IU:Internasyonel ünite
µg: Mikrogram

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Mantarların çeşitli nedenlerle tüketimi dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaygındır. Mantar tüketimine bağlı intoksikasyonlara bu nedenle oldukça sık rastlanılmaktadır. Bu konuda araştırmalar yapılmasına rağmen yine de tanı ve tedavide etkin bir yol bulunduğu söylenemez. Mantar zehirlenmesinde tanı koymak oldukça zordur. Hasta mantar yeme öyküsü vermiyorsa tanı konulamayabilir. Çünkü klinik belirtiler oldukça değişken ve geneldir.

Mantar zehirlenmeleri tüm dünyada sıkça görülen, önemli bir halk sağlığı sorunudur. Türkiye 'de yapılan çalışmalarda tüm zehirlenmeler içinde, mantar zehirlenmesi oranının çocuklarda %2,8, erişkinlerde ise %2,5 olduğu bildirilmiştir(1,2). Bir diğer kaynakta ise erişkinlerde mantar zehirlenmeleri, tüm akut zehirlenme vakalarının yaklaşık %7'si olarak bildirilmiştir(3). Mantar zehirlenmeleri bitkisel kaynaklı zehirlenmelerin sebep olduğu ölümlerin %50'sini oluşturmaktadır(4). Klinik, mantarın cinsine göre hafif bir bulantı kusmadan, akut fulminant karaciğer yetmezliğine kadar değişmektedir.

Yeryüzünde 3000-5000 kadar şapkalı mantar türü olduğu bilinmektedir. Bunlardan yalnızca 70-100 kadarı insanlar için toksiktir(5-7). Ülkemizde mantarlar pişirilerek tüketildiği için sadece ısıya dayanıklı toksinleri olan birkaç tür ile zehirlenmeler görülmektedir(8). Bu toksik türlerle meydana gelen ölümlerin çoğundan ısıya dayanıklı toksini olan *Amanita phalloides* sorumludur(9). Daha önce yapılmış bazı çalışmalarda *A. phalloides* zehirlenmelerinde ölüm oranı %10-20 olarak bildirilmiştir(10,11). Ölüme yol açan neden genellikle ciddi karaciğer hücre nekrozudur.

Mantar zehirlenmesinde tanı, mantar yeme öyküsünün varlığı, belirti ve bulguların değerlendirilmesi ile konulur. Mantar örneğinin makroskopik ya da mikroskopik incelemesiyle mantarın türü saptanabilir ancak, bu yöntem zordur ve zaman kaybına yol açar. Hastaneye mantar yeme sonrası zehirlenme şikayeti ile başvuran hastaların birçoğunun başvuru sırasında muayenesi ve laboratuar bulguları normal saptanır. Ancak hastalar karaciğer ve böbrek yetmezliğine gidebileceği için hastaneye yatırılıp tedavi edilmeli ve 24-72 saat klinik ve biyokimyasal takibe alınmalıdır. Hangi hastaların karaciğer ve böbrek yetmezliğine gideceği net olarak önceden kestirilememektedir. Buna karşın tedaviye başlama zamanı hastalar için hayati önem taşımaktadır. Literatürde de erken hemodiyalize başlamanın ve uygun vakalarda zamanında yapılan karaciğer naklinin hayat kurtarıcı olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur. Ancak her hastanın hemodiyalize alınması, yatırılarak takip ve tedavi edilmesi önemli bir zaman,iş gücü ve maddi gelir kaybına sebep olmaktadır.

Ortalama trombosit volümü(MPV), tam kan sayımı analizörlerinde, rutin tam kan sayımı testinin bir parçası olarak çalışılmaktadır ve trombosit fonksiyon ve aktivasyonunu göstermek için kullanılan yaygın bir belirteç konumundadır(68,69). Son yıllarda MPV'nin farklı enflamatuar hastalıklarda, enflamasyon belirteci olarak da kullanılabileceği bildirilmiştir. Literatürde MPV' nin enflamatuar aktivite ile pozitif ya da negatif korelasyon gösterdiğini bildiren farklı çalışmalar mevcuttur (70-71).

Nötrofiller ve lenfositlerin enflamasyondan sorumlu olduğu bilinmektedir. Son çalışmalar trombositlerin de enflamasyonda önemli rol oynadığını göstermektedir. Trombosit ve kanser arasındaki yakın ilişki, kanserlerin prognozunu belirlemede trombositlerin biyolojik belirteç

olarak kullanımına yol açmıştır. Ortalama trombosit hacmi(MPV), artmış trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olup tam kan sayımı analizi ile periferik kandan kolayca tespit edilebilir. Trombosit lenfosit oranı(PLO), tam kan sayımında ölçülen trombosit sayısının, lenfosit sayısına bölünerek kolaylıkla ve kesin olarak hesaplanabilen bir başka parametredir. Aynı şekilde Nötrofil lenfosit oranı(NLO) da bir başka hesaplanabilen parametredir. Patogenezinde enflamasyonun olduğu kanserlerde, trombosit, nötrofil ve lenfositlerden türetilen biyomarkerların prognostik faktör olabileceğini çalışmalar göstermektedir. Örneğin, MPV değerleri, hepatosellüler kanser, over kanseri, kolon kanseri ve akciğer kanserinde prognostik faktör olarak kullanılmıştır. Ayrıca PLO; over, kolorektal ve akciğer kanseri gibi kanserlerde değerleri güvenilir ve kullanımı kolay bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır(72).

Bu çalışmada son 6 yılda Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne mantar yeme sonrası bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı gibi zehirlenme şikayetleri ile başvuran hastalardan, dahiliye kliniğine yatırılarak takip ve tedavi edilen hastalar, ilk başvuru sırasındaki laboratuar parametrelerinden, hospitalizasyon ihtiyacının, karaciğer ve böbrek yetmezliğine gidişatın öngörülebilir olup olmadığına dair retrospektif olarak taranmıştır. Bu sayede hem mortalitesi yüksek hastalar tespit edilip tedavilerinde daha agresif davranılarak mortalite oranını düşürmek, hem de gereksiz hastane yatışları ile oluşacak iş gücü ve zaman kaybı ile maddi yükü azaltmak amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

Mantarlar klorofil taşımayan, parazit veya saprofit olarak yaşayan ve sporla üreyen canlı organizmalardır. Sporlar rüzgarla çevreye dağılırlar ve toprakta yıllarca yaşayabilirler. İklim şartları, yani toprağın ve havanın ısısı ve nemi, uygun olduğunda bu sporlar çimlenerek bir fruktifikasyon verirler. Bu nedenle yenebilen ve zehirli mantarlar yanyana yetişirler.

Bazı mantarlar alglerle sembiyotik bir hayat kurarak likenleri meydana getirirler. Bazılarının tıbbi etkisi vardır ve ilaç etken maddesi elde edilmesinde kullanılır: ergo alkaloitlerini veren Claviceps purpurea. Bazıları antibiyotik meydana getirirler: Penicillium türleri gibi. Taşıdıkları enzimlerden dolayı alkolik fermentasyon yapanlar alkollü içki hazırlanmasında kullanılırlar: Saccharomyces türleri gibi. Bazıları ise hayvanlarda ve bitkilerde hastalık yaparlar: örneğin Candida Albicans(12).

Kolayca görülebilen büyüklükte gösterişli fruktifikasyonlar meydana getiren yüksek mantarlar arasında gıda olarak kullanılanlar vardır. Genellikle şapkalı mantar olarak isimlendirilen bu mantarlar orman altlarında veya çayırlarda yetişirler. Bazılarının taşıdığı zehirli bileşikler bir takım hastalık belirtilerine neden olurlar ve bu belirtiler mantar zehirlenmesi olarak tanımlanır. Yeryüzünde bulunan birkaç bin mantar türü içinde zehirli olanların sayısı 100 civarındadır. Öldürücü zehirlenmelere yol açanların sayısı ise 10 u geçmez(13).

2.1.Mantar Zehirlenmelerinin Nedenleri

Türkiye de mantar zehirlenmelerinin başlıca nedeni, halk arasında, özellikle kırsal kesimde, ormanlardan veya çayırlardan mantar toplayıp yeme alışkanlığının oldukça yaygın olmasıdır. Bazı yörelerde toplanan yabani mantarlar pazarlarda satılmaktadır. Yenen mantarlar ve zehirli mantarlar yan yana yetişirler ve bazıları birbirine çok benzer. Bunlar ancak bir mikolog tarafından incelenerek ayırdedilebilir. Bu nedenle, mantarları iyi tanımayan toplayıcılar tarafından kolaylıkla karıştırılabilirler(14).

Mantarın besin değeri hakkındaki yanlış bilgiler ve halk arasında yenen ve zehirli mantarları birbirinden ayırt etmeye yaradığı iddia edilen bazı yanlış inanışlarda zehirlenmelerde rol oynamaktadır. Bu yanlış inanışlardan bazıları: mantar koparılınca zehirli ise iç kısmının rengi hemen mavileşir, mantar gümüş bir kaşık ile kaynatıldığında zehirli ise gümüşün kararması, zehirli mantarların yabani hayvanlar tarafından yenmemesi, pişirmenin mantarın zehirliliğini ortadan kaldırdığı gibi. İleri sürülen bu inanışların hiçbir bilimsel değeri yoktur(15).

2.2 Mantarın Besin Değeri

Mantarın çok önemli bir besin değeri olmadığı, hazmının güç olduğu ve gastrointestinal sistemden sindirilmeden atıldığı bilinmektedir(16). Yenen bir tür olan Agaricus campestris (çayır mantarı) üzerinde yapılan bir araştırmada, bu türün %88-90 su, %3.8 protein, %0.3 yağ, %4.9 karbonhidrat, %1.2 kül(kalsiyum, fosfor, demir, vs.) eser miktarda A vitamini ve B1, B2, B5 vitaminlerini içerdiği saptanmıştır(17). Etin protein miktarının %18-20 olduğu gözönüne alınırsa, halk arasında inanıldığının aksine etin yerini tutacak bir protein kaynağı olmadığı ortadadır. Şükrü Kaymakçalan 1968 yılında yaptığı bir yayında mantarın protein miktarının patatesinkinden daha fazla olmadığını ve hazmedilemeyen lif kısmının oldukça fazla olduğunu belirtmektedir(18).

2.3 Mantarlardaki Zehirli Bileşikler

2.3.1 Siklopeptidler (Amatoksinler, Fallotoksinler, Virotoksinler)

Kimyasal yapı

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

-Amatoksinler

-Fallotoksinler

-Virotoksinler

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

2.3.1.1 Amatoksinler

Kimyasal yapısı

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

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

Toksisitesi:

Sitotoksik etkilidir. Karaciğer ve böbreklerde nekroz yapar, Phalloides sendromuna neden olur. α-Amanitin'in letal dozu 0,1 mg/kg vücut ağırlığıdır (19).

2.3.1.2 Fallotoksinler

Kimyasal yapısı

Bisiklik heptapeptit yapısındadır, su ve metanolde çözünen, renksiz, kristalize ve termostabil bileşiklerdir.

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

Toksisitesi

Sitotoksik etkilidir. Parenteral yolla verildiğinde karaciğerde nekroz yapar. Ancak oral yolla etki etmezler. Yapılan hayvan deneylerinde mideden emilmediklerinin gösterilmesiyle, zehirlenmede rolü olmadığı anlaşılmıştır (19).

2.3.1.3 Virotoksinler

Kimyasal yapısı

Monosiklik heptapeptitlerdir.

Virotoksin içeren türler: *Amanita virosa*

Toksisitesi

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

2.3.2 Orellanin

Kimyasal yapı

3,3',4,4'-tetrahidroksi-2,2'-bipiridil yapısında renksiz, polar ve mavi fluoresans gösteren bir bileşiktir(19).

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

Toksisitesi

Böbrekler üzerine etki ederek glomerüler filtrasyonu azaltır. Orellanus Sendromuna neden olur. Taze mantarın insandaki letal dozu 100-200 g/kg' dır (19).

2.3.3 Mono Metil Hidrazinler (Giromitrin)

Kimyasal yapı

Bir metilhidrazin türevidir. Asetaldehitin N-metil N-formilhidrazonudur. Oda ısısında uçucu, renksiz yağlı bir sıvıdır (19).

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

Toksisitesi

Gyromitra sendromuna yol açar. Giromitrin ve homologlarının mide asidinde parçalanmasıyla açığa çıkan hidrazinler karaciğerde nekroz yapar. Giromitrin'in letal dozu çocuklarda 10-30 mg/kg, yetişkinlerde 20-50 mg/kg'dır (19).

2.3.4 Koprin (Disülfiram Benzeri Reaksiyon)

Kimyasal yapısı

Koprin, glutamin ve siklopropanonun kondensasyonuyla meydana gelmiş, renksiz, kristalize bir bileşiktir (19).

Koprin içeren türler: *Coprinus atramentarius.*

Toksisitesi

Coprinus sendromuna yol açar. Vücutta alkolün yıkımını inhibe ederek asetaldehit safhasında durdurur.

Tanınması

Rutin çalışmalarda koprin varlığını saptayacak bir analiz metodu henüz bulunamamıştır.

2.3.5 Muskarin

Kimyasal yapısı

Bir kuarterner amonyum bileşiğidir (19).

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

Toksisitesi

Santral sinir sistemine etkilidir. Muskarin sendromuna neden olur. Muskarinin letal dozu 180-300 mg civarındadır (19).

2.3.6 Psilosibin, Psilosin (Hasilünasyon Etkili İndoller)

Kimyasal yapısı

4-sübstitüe indol türevi bileşiklerdir (19).

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

Toksisitesi

Psilosibin sendromuna yol açar. Santral sinir sistemine etkilidir, halusinasyonlara neden olur. Ağız yoluyla alınan psilosibin vücutta alkalen fosfataz etkisiyle psilosine hidroliz olur. Psilosibin çok düşük dozlarda etkilidir. 4 mg hafif bir zehirlenmeye, 6-20 mg ise önemli psikotrop değişikliklere neden olur (19).

2.3.7 Izoksazoller (İbotenik Asit ve Müsimol)

Kimyasal yapısı

İzoksazol türevi olan ibotenik asit 145° C'de eriyen renksiz kristalize bir bileşiktir. Mantarda yalnızca ibotenik asit bulunur, kurutma sırasında bu bileşiğin dekarboksilasyonu veya fotokimyasal reaksiyon ile musimol ve muskazon oluşur.

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

Toksisitesi

Pantherina sendromuna yol açar. Her iki bileşik de santral sinir sistemi üzerine etkilidir. Musimol ibotenik asitten 5 kez daha aktiftir. Kimyasal yapısı GABA (gama-aminobutirik asit)' e benzediğinden santral sinir sistemi hücrelerinde GABA reseptörlerini stimüle edebilir ve dolayısıyla GABA benzeri etki gösterir. Müsimolün toksik dozu 109 μg/kg'dır (19,20).

2.3.8 Diğer Bileşikler (Gastrointestinal İrritanlar)

Gastrointestinal sistemde irritasyona neden olan mantar türleri farklı yapıda bileşikler içerirler. Bu bileşiklerin farmakolojisi hakkında henüz yeterli bilgiler yoktur. Bu bölümde gastrointestinal sendroma ya da istenmeyen etkilere yol açan veya zehirliliği şüpheli olan mantar türleri ve bunlardan izole edilen bileşiklerin adları verilmiştir (19,20).

- *Amanita citrina*: Bufotenin
- *Armillaria mellea*: Melleolid
- *Boletus satanas*: Kserokomik asit, Variegatik asit
- *Dermocybe sanguinea*: Dermosibin, Dermorubin

- *Hebeloma crustiliniforme*: Krustilinol
- *Hygrocybe türleri*: Higro-aurinler
- *Hypholoma fasciculare*: Fasikulol E, Nematolin
- *Lactarius helvus*: Stearilvelutinal, Nekatoron
- *Lyophyllum connatum*: Konnatin, Liofillin
- *Omphalatus olearinus*: Illudin S

2.4 Mantar Zehirlenmelerinde Klinik Tanı

Mantar zehirlenmeleri klinik olarak üç evreye ayrılmaktadır. Birinci (erken) evre çoğunlukla gastrointestinal ve allerjik belirtilerin görüldüğü, mantar yendikten sonraki ilk 6 saatlik evredir. İkinci (geç) evre hepatotoksisite, nefrotoksisite ve eritromelaljinin görüldüğü 6-24. saatler arasındaki evredir. Üçüncü (gecikmiş) evre gecikmiş nefrotoksisite, nörotoksisite ve rabdomiyolizin görülebildiği 24 saatten sonraki evredir(21-23). Bu başvuru zamanlarına göre mantar zehirlenmesinin neden olduğu 14 majör sendrom tanımlanmıştır. Erken evrede 8 sendrom tanımlanmıştır (4 nörotoksik, 2 GI, 2 allerjik). Geç evrede 3 sendrom tanımlanmıştır (hepatik, akselere nefrotoksisite, eritromelalji). Gecikmiş evrede de 3 sendrom tanımlanmıştır (gecikmiş nefrotoksisite, gecikmiş nörotoksisite, rabdomyoliz) (22).

2.4.1 Erken Başlangıçlı Mantar Zehirlenmeleri

Bu evrede daha önce de belirtildiği gibi 8 sendrom tanımlanmıştır. Klinik olarak gürültülü seyredebilir. Şikayetler mantarı yedikten sonraki 6 saat içerisinde başlar. Ancak genel olarak ölüme yol açmazlar ve destekleyici tedavi ile tablo düzelir. Şimdi bu evrede görülen 8 sendrom ayrı ayrı ele alınacaktır.

2.4.1.1 Periferal Kolinerjik Nörotoksisite

Muskarin kuaterner yapılı bir amonyum bileşiğidir ve tanımlanmış ilk mantar toksinidir(22,24,25). Yapısal olarak asetilkolin‘e benzemektedir ve bu nedenle periferik muskarinik kolinerjik reseptörleri stimüle edebilmektedir. Muskarin, nikotinik kolinerjik reseptörleri stimüle edemez ve kan beyin bariyerini geçemez. Bu nedenle santral kolinerjik sendroma yol açmaz(22,25). Muskarin içeren birçok mantar türü vardır. Ancak *Amanita* mantarları (*A.muscaria*, *A.pantherina*) gibi az miktarda muskarin içerenler muskarinik kolinerjik etki gösteremezler. Sadece *Clitocybe* ve *Inocybe* mantarları, alındıktan sonraki 0,5-2 saat içinde akut periferal kolinerjik sendroma yol açabilecek yeterli miktarda muskarin içermektedirler. Muskarin içeren mantar zehirlenmelerinin tipik klinik özellikleri şöyledir: Tükürük ve gözyaşı salgısında artma, sık idrar çıkma, abdominal kramplar, diyare ve bulantı. Sıklıkla myozis, bronkorea ve bronkospazm eşlik eder. Asetilkolinin aksine muskarin plazma asetilkolinesteraz‘ı tarafından hidrolize edilemez ve periferik kolinerjik etkileri mantar yendikten birkaç saat sonra sonlanır. Toksini ısıya dayanıklıdır(22,24,25).Pişirilmiş mantarda da etkisini gösterir. Bu nedenle ülkemizde de görülür.

Toksisitesi genellikle ölüme yol açmadığından ve kendi kendine sınırlandığından tedavisi öncelikle destekleyici tedavidir; hidrasyon, anti-emetikler ve sekresyonların kontrolü için atropin bolus şeklinde 0.01-0.02 mg/kg. Atropin dışında başka spesifik antidotu yoktur ve genellikle vücut sıvılarında muskarin saptamaya çalışmak gereksizdir(22).

2.4.1.2 Glutaminerjik Nörotoksisite

Parlak renkli (kırmızı, pembe, altın renkli, mavi) *Amanita* mantarlarının çoğu (*A.muscaria, A.pantherina*) bu gruba girer. Bunlar Alis Harikalar Diyarında gibi çocuk kitaplarında dikkat çekici şekilde resimlenen ve sıklıkla parlak renkleri nedeniyle çocuklar tarafından kazara, yetişkinler tarafından da halüsinojenik etkileri nedeniyle yenilen mantarlardır(22,24,26). Bu mantarların *isoxazol'den* türeyen bileşikleri olan *ibotenik asid* ve *musimol*, bunların stimülatör ve halüsinojenik etkilerinden sorumludur. İbotenik asid yapısal olarak glutamik aside benzer ve santral glutaminerjik reseptörleri stimüle edebilir(22,26). Musimol ise yapısal olarak gamma aminobutirik asid (GABA)'e benzemektedir ve santral GABA reseptörlerini stimüle edebilir(22,26).Mantarın alınmasından 0,5-2 saat sonra erişkinlerde daha çok musimolün GABAerjik etkileri aracılığıyla oluşan sersemlik hissi, somnolans, deliryum, disfori ve halüsinasyon gibi belirtiler ortaya çıkmaya başlar. Diğer yandan çocuklarda daha çok glutaminerjik eksitatör etkiler ortaya çıkmaktadır(22). İbotenik asid zehirlenmesinin IV benzodiazepinler ile düzeltilebilen eksitatör etkileri şöyledir; hiperaktivite, hiperrefleksi, myoklonus ve konvülziyonlar. Tedavisinde destekleyici tedavi ve benzodiyazepinler kullanılır.

2.4.1.3 Gyromitrin İle İlişkili Epileptojenik Nörotoksisite

Gyromitrin içeren mantarlar (*Gyromitra brunnea, G. californica, G. esculenta, G. infula*) Amerika'da nadiren, Avrupa ve İskandinavya'da ise sıklıkla, yenebilen bir tür olan *Morchella esculenta* ile sık karıştırıldığı için, mantar zehirlenmesine neden olurlar. *Gyromotrin* suda çözünen ve çok uçucu bir madde olduğu için mantarın kaynatılmasıyla kaybolur ve böylece mantar zehirlenmeye yol açmaz. Bu nedenle bu tür mantar zehirlenmesi ülkemizde pek görülmez. Daha çok mantarların çiğ olarak da tüketildiği Avrupa ve İskandinavya'da görülür(22,27).

Gyromitrin içeren mantar zehirlenmesi olguları kliniğe daha çok GI belirtiler ile başvururlar. Tipik belirti ve bulguları; kendi kendine sınırlanan baş ağrısı, güçsüzlük, bulantı, kusma, abdominal kramplar ve diyaredir. Bu belirtiler mantar yendikten 4-6 saat sonra başlamaktadır. Bu subakut dönemi nadiren vertigo, deliryum, nöbetler, stupor ve koma ile birlikte gidebilen epileptojenik nörotoksisite dönemi izleyebilir. Bu nörolojik belirtiler özellikle yaşlı insanlar ve tüberküloz tedavisi veya profilaksisi için izoniyazid (INH) kullanan hastalarda görülür(22). Epileptojenik nörotoksisiteye yol açan aktif primer nörotoksik metabolit, *gyromitrinlerin* faz 1 hidrolizi ile açığa çıkan, *monometilhidrazin'*dir. Bu madde tıpkı INH gibi pridoksin'i inhibe eden bir *glutamik asid dekarboksilaz* kofaktörüdür. Aynı zamanda bir santral inhibitör nörotransmitter olan *GABA'nın* da üretimini azaltırlar(22,27).

Hepatosellüler hasar nörolojik bulgulardan sonra, büyük ihtimalle serbest metil radikalleriyle olmaktadır. Önce transaminazlar yükselir ve hiperglisemi gelişir. Bunu rebound hipoglisemi dönemi izler. Hepatosellüler hasar geliştikten 1-3 gün sonra methemoglobinemi ile birlikte intravasküler hemoliz meydana gelebilir ve bu renal hasara yol açabilir. *Gyromitrin* zehirlenmesine bağlı fulminan hepatik yetersizlik ve ölüm nadiren görülür(22,27).Tanı için spesifik bir test yoktur. Ancak *monometilhidrazin* ve onun nörotoksik metabolitleri kromotografi ve kütle spektrometri yöntemleri ile saptanabilmektedir(22,27).

Tedavisinde öncelikle GI dekontaminasyon için aktif kömür 1 g/kg ve nöbetlerin kontrolü için benzodiyazepinler (İV titre edilerek) ve spesifik bir monometilhidrazin antidotu olan *pridoksin* (tekrarlayan IV boluslar ile 25 mg/kg) kullanılır(22,27).

2.4.1.4 Halüsinojenik Nörotoksisite

Akut halüsinojenik veya diğer ismiyle *psilosin* sendromu, *liserjik asid dietilamid* (LSD)'ye bağlı halüsinasyonlara benzemektedir ve ataksi, halüsinasyon ve hiperkinezi ile karakterizedir. *Psilosin* içeren mantarlardan yaygın olarak bulunanlar şunlardır: *Psilocybe cubensis, P. cyanescens, P. semilanceata, Conocybe cyanopus*, *Gymnopilus sepctabili* ve *Psathyrella foenisecii*. *Psilosibin* içeren mantarlar ile olan zehirlenmeler yaygındır. Çünkü bunlar çok popüler halüsinojenlerdir. Psilosibin in vivo olarak hızlıca psilosin'e hidrolize olur. Serotonin, psilosin ve psilosibin yapısal olarak birbirlerine çok benzemektedirler ve muhtemelen etkilerini 5-HT2 resptörleri üzerinden gösterirler(22,27).

Mantar alındıktan sonraki bir saat içinde MSS üzerine olan etkileri ortaya çıkmaya başlar: Ataksi, hiperkinezi, görsel illüzyonlar ve halüsinasyonlar. Bazı hastalarda anksiyete, taşikardi, tremor, ajitasyon ve midriyazis de görülebilir. Hastalar 6-12 saat içinde normal hallerine dönerler. Tedavi genellikle destekleyici tedavidir. Bazen MSS etkileri nedeniyle benzodiazepinleri kullanmak gerekebilir.

2.4.1.5 İmmunhemolitik Sendrom

Paxillus sendromu (immunhemolitik sendrom) potansiyel olarak fatal olabilen nadir bir sendromdur. İmmunoallerjik reaksiyon çok yaygın olarak tüketilen, ancak yenmez mantarlardan olan *Paxillus involutus, Boletus luridus* ve *Clitocybe claviceps* gibi mantarların alınmasından sonra başlar(22). *Paxillus* sendromu sıklıkla *Paxillus involutus'un* tekrar tekrar alınmasından sonra ortaya çıkmaktadır ve mantarın alınmasından itibaren 0,5-3 saat içinde akut başlayan bulantı, kusma, epigastrik ağrı ve diyare ile karakterizedir. Ardından hemoglobinüri, oligüri, anüri ile birlikte olan akut immun kompleks aracılı hemolitik anemi ve immun kompleks nefritine bağlı akut böbrek yetersizliği gelişebilir. Bu reaksiyon büyük olasılıkla *Paxillus* ve Boletus'un yaygın bir antijenik proteini olan *involutin'e* karşı oluşan bir alerjik yanıt şeklinde başlamaktadır(22). Nekahat döneminde akut Paxillus sendromlu birçok hastada hemaglutinasyon inhibisyon testi ile serumda involutin'e karşı IgG antikorları saptanmaktadır. Tedavisinde genel destekleyici tedavi, hemoperfüzyon veya hemodiyaliz kullanılır. Nadiren ölümle sonlanır(27).

2.4.1.6 Allerjik Pnömonik Sendrom (Likoperdonosis)

Likoperdonosis mikotoksin üretimi ile ilişkili olmayan bir akut allerjik bronkoalveolit tablosudur. Gerçek bir zehirlenme tablosu değildir. Lycoperdon türlerinin sporlarının inhalasyonu sonucu gelişir. Buna yol açan *Lycoperdon* türleri *L. gemmatum, L. perlatum* ve *L. pyriforme'dir*. Likoperdonosis akut başlayan bulantı, kusma ve direkt radyografide diffüz retikülonodüler infiltrasyon şeklinde görülen bir inflamatuvar pnömoni ile karakterizedir. Tedavisinde steroidler ve amfoterisin B gibi anti fungaller kullanılır. Bazı vakalarda solunum yetersizliği nedeniyle mekanik ventilasyon gerekebilir(22).

2.4.1.7 Disulfiram Reaksiyonu

Birçok *Coprinus* türü, özellikle *C. Atramentarius,* aldehit dehidrogenaz'ı inhibe eden bir amino asid toksini olan *koprin* içermektedirler. Aslında bu enzimi inhibe eden koprin'in in vivo oluşan primer metaboliti olan *l-aminosiklopropranol* veya büyük ihtimalle sekonder bir hidrolitik metabolit olan *siklopropanon hidrat'tır*. Mantarla birlikte veya mantar yendikten

48-72 saat sonra alkol alındığı takdirde disulfiram benzeri reaksiyon oluşur. Toksinleri ısıya dayanıklıdır(22,26).

Klinik olarak alkol alımını takiben 0.5-2 saat içinde hastada taşikardi, flashing, bulantı ve kusma ile karakterize disulfiram reaksiyonu gelişir. Birkaç saat içinde kendiliğinden sonlanır. Tedavi semptomatik yaklaşımdır(26).

2.4.1.8 Tek Başına Gastrointestinal Toksisitenin Görüldüğü Çeşitli Mantar Zehirlenmeleri

Tüm dünyada en çok görülen mantar zehirlenmesi tipi, çeşitli yenebilen veya yenmez mantarların alınmasından 0.5-3 saat sonra başlayan halsizlik, epigastrik ağrı, bulantı, kusma ve diyarenin görüldüğü bir sendromdur. GI toksin içeren birçok tür mantar vardır. Bunlardan bazıları: *Boletus, Chlorophyllum, Entoloma, Lactarius, Omphalotus* ve *Tricholoma*(22,26). Gerçekte tanımlanmış GI toksinler yoktur. Bazı araştırmacıların spekülasyonlarına göre klinik bulgular allerji veya malabsorbsiyon nedeniyle ortaya çıkmaktadır(22,26). Semptomlar 6-24 saat içinde hızla geriler. Tedavi semptomatiktir.

2.4.2 Geç Başlangıçlı Mantar Zehirlenmeleri

Bu grupta yer alan mantar zehirlenmelerinde belirtiler, mantar yenildikten sonraki 6-24 saat içinde ortaya çıkar. Bu evrede 3 klinik sendrom tanımlanmıştır; amatoksik hepatotoksisite, akselere akut böbrek yetersizliği ve eritromelalji. Şimdi bu sendromlar ayrı ayrı ele alınacaktır.

2.4.2.1 Amatoksinlerle Olan (Siklopeptid İçeren) Mantar Zehirlenmeleri:

Tüm dünyada mantarlara bağlı ölümlerin çok büyük bir kısmından siklopeptid içeren 3 majör mantar cinsi sorumludur:

1. *Amanita* (*A. bisporigera, A. hygroscopia, A. ocreata,* ***A. phalloides,*** *A. subalbiacea, A. tenuifolia, A. verna, A. virosa*)

2. *Galerina* (*G. autumnalis, G. marginata, G. venenata*)

3. *Lepiota* (*L. brunneoincarnata*, *L. chlorophyllum*, *L. helveola*, *L. josserandii*) [23,25,34].

En çok ölüme yol açan ve bu nedenle halk arasında batıda "ölüm meleği"(22), ülkemizde ise "*köygöçüren*, *evcikkıran"*(33) olarak adlandırılan *A. phalloides* 15-20 çeşit siklopeptid içermektedir. Bunlardan en bilinenleri; *amatoksinler* (*siklik oktapeptidler*), *fallotoksinler* (*siklik heptapeptidler*) ve *virotoksinler* (*siklik heptapeptidler*) dir. Asıl fallotoksin olan *falloidin* hızlı etkili bir toksindir. Falloidin aktin polimerizasyonunu engeller ve hücre membranının fonksiyonlarını bozar. Ancak oral alındığında absorbsiyonu sınırlı olduğundan GI belirtilerle sınırlı minimal bir toksisiteye yol açar. *Virotoksinler* ise insanda toksisiteye yol açmaz.

Zehirlenmelerden esas sorumlu olan siklopeptid amatoksin'dir. İnsanlarda asıl toksik olan amatoksin ise karaciğer, böbrek ve MSS hasarına yol açan *α-amanitindir*.

Kuru *A.phalloides* mantarının 1 gramından yaklaşık 1.5-2.5 mg *amanitin* elde edilebilir. Bazı *Lepiota* türlerinden ise 3.5 mg/g *amanitin* elde edilebilir. İnsanlar için öldürücü

olabilecek amanitin dozu 0.1 mg/kg'dır ve bu, sadece 20 g'lık bir tane mantar bile yemenin insanı öldürebileceği anlamına gelmektedir(22,26,27).

α -amanitin ökaryotik hücrelerde RNA polimeraz II enzimini dolayısıyla da DNA transkripsiyonunu inhibe eder. Bu nedenle toksine hedef olan organlar hızlı hücre turn-over'ı olan GI traktus epiteli, karaciğer ve böbreklerdir. Amanitin GI traktustan az miktarda, ancak hızlıca emilir ve enterohepatik dolaşıma katılır(22,26,27). Toksinler insanlarda oral alımdan 90-120 dk sonra idrarda gösterilmiştir(27). Plazma proteinlerine pek bağlanmazlar ve 24-48 saat sonra plazmada düşük konsantrasyonlarda saptanırlar(26). Yapılan deneysel çalışmalarda toksine ait bir metabolit saptanmamıştır(27). En önemli atılım yolu böbreklerdir. Renal ekskresyonu 2-3 gün sürebilir. Zehirlenmenin erken evrelerinde idrardaki toksin konsantrasyonu plazmanın 10-100 katına çıkmaktadır. Yaklaşık 6 saatte toksinin %80'i elemine olmaktadır(27). Toksin birkaç gün süreyle feçeste de saptanır. Bunun enterohepatik dolaşımdan mı gelen, yoksa emilmeyen toksin mi olduğu tam anlaşılamamıştır(27). Yapılan çalışmalarda karaciğer ve böbrek dokularında oral alımdan en geç 9 ve 22 gün sonra amatoksinler gösterilmiştir. Toksik seviyeler daha çok böbreklerde saptanmıştır(27).

Amatoksinler kaynatmakla bozulmazlar ve uzun süre saklanmış mantarlarda da bulunurlar (7-8 ay dondurulduktan sonra yenen *A. phalloides'* e bağlı bir ölüm vakası bildirilmiştir) (34).

Klinikte rutin olarak serumda amatoksin analizi gerekmemektedir. Ülkemizde zehirlenmelerin en sık neden olan Amanita türlerinin amatoksinlerinin saptanması birkaç yöntemle mümkündür: 1. *Wieland* (*Meixner*) testi: Alımından itibaren 15 saat süresince bu yolla saptanabilir. Asid ortamda amatoksinin linyinle reaksiyon vererek oluşan renk reaksiyonu (mavi renk) esasına dayanır. 2. İnce tabaka *kromotografi*, 3. *Radioimmunoassay* (RIA) metodu: Serum, mide sıvısı ve idrarda 90–120 dakika içinde saptanabilir. 4. Yüksek basınçlı sıvı kromotografi metodu (*HPLC*). Acil durumlarda radioimmunoassay (RIA) metoduyla idrarda amatoksinler bakılabilmektedir. Ancak 36. Saatten sonra idrarda toksin saptanmaması tanıyı dışlamaz(27). Toksin serum, idrar, feçes ve kusmukta ve hepatorenal biyopsi örneklerinde kromatografi, RIA ve enzim-bağımlı immunosorbent assay yöntemleri ile saptanabilir(22,27).

Amatoksin zehirlenmeleri klinik olarak üç evrede incelenebilir(22,26). Bu klinik özelliğinden dolayı tanı koymak zor değildir. Bazı kaynaklar ilk 6-8 saatlik latent peryodu birinci evre kabul ederek kliniği 4 evreye ayırırlar(35). Birinci evrede; mantar yendikten 6-24 saat sonra bulantı, kusma, abdominal kramplar ve kolera benzeri şiddetli bir diyarenin görülebildiği bir gastroenterit tablosu vardır(22,26,27,36). Bu evre semptomatik tedavi ile bir günde düzelir. İkinci evrede belirgin bir semptom olmadığından hasta iyileştiği düşünülerek eve bile gönderilebilir. Ancak bu evrede asemptomatik karaciğer enzim yükselmesi başlamıştır ve biyokimyasal tetkik yapılmadan hastanın eve gönderilmesi veya tetkik yaptırmak üzere uygun zamanda kontrole çağrılmaması çok üzücü sonuçlara yol açabilir. Hasta sarılıkla veya ensefalopati tablosu ile hastaneye dönebilir. Bu asemptomatik evre 1-2 gün hatta daha fazla sürebilir (22,26,27,36).

Hepatorenal faz olarak da isimlenen üçüncü evre mantarın alımından 2–6 gün sonra ortaya çıkar. Ağrılı ve hızlı karaciğer büyümesi görülür. Karaciğer ve böbrek işlevleri bozulur ve hastalar yoğun tedaviye ve karaciğer transplantasyonuna (KT) rağmen 1-2 hafta içinde kaybedilebilir(22,26,27,37). Tabloya sıklıkla akut pankreatit de eşlik eder(36,37).

Hepatotoksisite kendini transaminaz ve bilirubin yüksekliği ile gösterir. Hipoglisemi gelişir. Anti-trombin III, protein C, protein S, faktör II, V, VII ve VIII aktivitesi ve serum fibrinojen düzeyleri düşer. Bunun sonucunda protrombin zamanı (PT) ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) uzama görülür(38). Hiperamonyemi ve metabolik asidoz gelişir. Daha sonra hepatik ensefalopati gelişir(22,26,27). Koagulasyon bozukluğunun sonucu olarak ciddi kanamalar görülebilir ve şok ile birlikte multiorgan yetersizliği gelişebilir. KT yapılmadığı takdirde mortalitesi epey yüksektir. Özellikle INR değeri ile mortalite arasında ilişki olduğu düşünülmektedir.

Anamnezde mantar yeme öyküsü ve klinik belirtiler ile tanı koymak zor değildir. Gerekirse toksikolojik testler yapılabilir. Karaciğer enzimlerinin (ALT, AST), LDH ve serum bilirubin düzeylerinin yükselmesi karaciğer hasarını gösterir. Karaciğer enzimlerindeki yükselme genellikle 60–72. saatte pik yapar ve karaciğer nekrozu gelişince düşmeye başlar. Bu sırada karaciğer sentez fonksiyonunu gösteren koagulasyon testleri bozulmaya başlar.

Tedavi geciktikçe mortalite artacağı için erken tanı son derece önemlidir. Bu nedenle Amatoksin zehirlenmesi düşünülen bir hastada karaciğer enzimleri saatler içerisinde yükselebileceği için günde en az iki kez bakılmalıdır. Özellikle erken başvuran hastalarda idrarda RIA yöntemi ile toksinin saptanması daha hiçbir biyokimyasal bozukluk gelişmeden tanı koydurabilir. Ancak, özellikle ülkemizde, klinikte bunu yapmak pek mümkün olmamaktadır maalesef.

2.4.2.2 Akselere Akut Böbrek Yetersizliği

Bu gruptaki mantarlardan *Amanita smithiana* nisbeten yeni tanımlanmıştır. Çoğunlukla yenebilir bir mantar olan *Tricholoma magnivelare* ile karıştırıldığı için insanlar tarafından yenir. Bu mantarlar 2 toksin içerir: *allenic norleucine* (*amino-hexadienoic asid*) ve *L-2-amin-4-pentynoic asid*. İn vitro olarak *allenic norleucine* ile muamele edilen renal epitelyal dokuda hastalarda tanımlanana benzer bulgular ortaya çıkmıştır(26,28). Toksinleri ısıya dayanıklıdır. Kaynatmakla yok olmazlar(22). Amerika‘ da *A. smithiana’ya* bağlı, Avrupa‘da ise daha çok *A. proxima’*ya bağlı zehirlenmeler görülür.

Klinik olarak belirtiler mantar alındıktan sonra 0,5-12 saat sonra ortaya çıkar. Önce GI belirtiler görülür; iştahsızlık, bulantı, kusma, amdominal kramplar ve diyare. Halsizlik, terleme ve sersemlik hissi eşlik edebilir. Akut böbrek yetersizliği (ABY) 4-6 gün sonra ortaya çıkar(26,28).

Tedavide nefrotoksinler için bilinen bir antidot yoktur. Erken GI belirtilerin görüldüğü dönemde aktif kömür ve destekleyici tedavi, ciddi ABY geliştiğinde de hemodiyaliz (HD) uygulanır. Her hastada HD gerekmez(26,28).

2.4.2.3 Eritromelalji

Eritromelalji el ve ayaklarda ödem ve kızarıklık ile giden, şiddetli yanma tarzında ağrı ile birlikte olan, sıklıkla sıcakta artan ve soğuk ile rahatlayan inflamasyon ile karakterize bir durumdur. Geçici eritromelalji bromokriptin, verapamil ve nifedipin gibi reçete edilen birçok oral ilaçtan sonra görülebilir. İlaca bağlı eritromelaljide cilt biyopsisinde vaskülit olmaksızın perivasküler mononükleer infiltrasyon ve belirgin perivasküler dermal ödem görülür(22).

Mantara bağlı eritromelalji ilk olarak Japon *Ichimura* tarafından 1918‘de tanımlanmıştır. Zehirlenmeye yol açan mantar yenen mantarlardan olan *Lepista inversa* zannedilerek yenen

Clitocybe acromelalga dır(22). Avrupa'da ise ilk defa 2001'de Saviuc ve arkadaşları tarafından Fransa'dan 7 olgu içeren bir seri şeklinde bildirilmiştir(22,29). Hastaların hepsinde mantarları yedikten bir gün sonra ortaya çıkan el ve ayak parmaklarında uyuşma, yanıcı ağrı, parastezi ve kırmızı ödem görülmüştür. Hastalarda GI belirtiler, serum elektrolitlerinde ve karaciğer enzimlerinde anormallik saptanmamıştır. Çoğu hastada ağrı geceleri ve sıcak ile artmaktaymış ve soğuk uygulamayla azalmaktaymış. Tablo 8 gün ile 5 ay arasında bir sürede tamamen düzelmektedir(22,29). Eritromelaljinin tedavisinde asetilsalisilik asid, opioidler ve başka analjezikler kullanılır. Klonazepam ve klomipramin de kullanılabilir(22,29). Erirtromelaljinin oluşum mekanizması tam olarak bilinmiyor. Ancak periferik glutamat ağrı reseptörlerinin akromegalik asidler (N-metil-D-aspartat, amino-5-metil-4-isoxazole-propionic asid) ile aktivasyonu sonucu oluşabileceğini bildiren araştırıcılar vardır(22,29).

2.4.3 Gecikmiş Başlangıçlı Mantar Zehirlenmeleri

2.4.3.1 Gecikmiş Böbrek Yetersizliği

Cortinarius mantarlarından *C. speciosissimus* ve *C. orellanus* türleri yaygın olarak Avrupa'da, *C. rainierensis* ise daha çok Kuzey Amerika'da görülür(22,26). Bu mantarlarda bir nefrotoksik *bipiridin N-oksid* olan *orellanine* bulunur. *Orellanine* protein sentezini inhibe eder, serbest oksijen radikalleri oluşmasına yol açar ve tubulo-interstisyel nefrite yol açar(27,30).

Klinik, mantarın yenmesinden 24-36 saat sonra tipik olarak iştahsızlık, baş ağrısı, bulantı; kusma, epigastrik ağrı ve titreme şeklinde ortaya çıkar. Çoğu hastada günler veya haftalar sonra interstisyel nefrit ve tubuler nekroza bağlı oligürik böbrek yetersizliği gelişir(28,30). Tek laboratuvar bulgusu hematüri, piyüri ve proteinüri olabilir(26). Hastaların %40-60'ında kronik böbrek yetersizliği gelişebilir ve kronik HD veya renal transplantasyon gerekebilir(30).

Tanı için spesifik bir test yoktur. *A.smithiana* zehirlenmesinden ayırmada en önemli yardımcı GI toksisitenin ve onu takip eden nefrotoksisiteni başlangıç zamanıdır. Eğer mantarın alınmasından sonraki 6 saat içinde GI yakınmalar başlamışsa ve takip eden 24-36 saatte nefrotoksisite gelişmişse *A.smithiana* zehirlenmesi olarak değerlendirilebilir(27,28). GI yakınmalar 24-36 saat sonra başlarsa ve onu takip eden nefrotoksisite günler veya haftalar sonra gelişirse bu durumda *Cortinarius* zehirlenmesi olarak kabul edilmelidir(30).

2.4.3.2 Gecikmiş Merkezi Sinir Sistemi Hasarı

1990'larda Almanya'da tanımlanmıştır. *Hapalopilus rutilans* mantarlarının bir *dihidroorotat dehidrogenaz* inhibitörü olan *poliporik asid* isimli toksini ile ortaya çıkar. Mantar yendikten 24 saat sonra görmede azalma, somnolans, yorgunluk ve azalmış motor aktivite ortaya çıkar(31). Tedavisi genel destekleyici tedavilerdir. Gastrik lavaj ve ilk 6 saatte başvurmuşsa multipl dozlarda aktif kömür uygulanır. Sıvı elektrolit dengesi izlenir ve düzeltilir. ABY gelişirse HD gerekebilir(31).

2.4.3.3 Gecikmiş Rabdomiyoliz

1992 ile 2003 yılları arasında Fransa'dan bildirilen 12 mantar zehirlenmesi olgusu bildirilmiştir(32). Bu hastalar yenen sarı mantarlardan olan *Tricholoma equestre*'yi, pişirerek en az 3 öğün art arda tüketmişlerdi. Mantarların yenmesinden 24-72 saat sonra yorgunluk, kas güçsüzlüğü ve proksimal miyalji ortaya çıkmış. Takip eden 4 günde tüm hastalarda özellikle quadrisepslerde şiddetli yorgunluk, fasial eritem, kusma olmadan bulantı ve ateş olmadan aşırı

terleme gelişmiştir. Tüm hastalar hastanede yatırılmış ve ciddi rabdomiyoliz bulguları saptanmıştır (maksimum CPK değeri kadınlarda 22,067 U/L, erkeklerde 34,786 U/L). Elektromiyografide periferik sinir hasarı olmayan kas hasarı gösterilmiştir ve yine quadriseps kas biyopsisinde direkt kas hasarı gösterilmiştir(32). 12 hastadan 3'ü yoğun bakımda izlenmelerine rağmen kaybedilmiş. Ölen hastalarda 42°C'ye ulaşan hipertermi, istirahatte dispne, akut miyokardit ve ciddi asidoz olmaksızın QRS kompleksinde genişleme görülmüş(32). Yaşayan 9 hastada CPK seviyeleri 2 haftada normal dönmüş, ancak kas güçsüzlüğü birkaç hafta sürmüş(32).

2.5 Mantar Zehirlenmelerinde Tedavi

2.5.1 Genel Prensipler

Mantar zehirlenmelerinin tedavisinde öncelikli yaklaşım mantarın uzaklaştırılması ve sıvı elektrolit tedavisidir. Olgunun hemen kusturulması, midesinin yıkanması ve emilimin engellenmesi için aktif kömür verilmesi gereklidir. Kusturma ve midenin yıkanması mantar alımını takip eden ilk 4–5 saatte etkilidir. Aktif karbon verilmesi (başlangıçta 1 g/kg, takibinde 0.5 g/kg, 2-4 saatte bir 3 gün süreyle) amatoksinlerin ilk 36 saatteki enterohepatik siklusunu engelleyerek etki gösterir(26,27,39), ancak bunun klinik yararı kesin olarak gösterilememiştir. Mantar alındıktan 60 saat sonra bile gastroduodenal sıvılarda amatoksinler gösterilmiştir. Yine amatoksinlerin atılımı böbrekler aracılığı ile olduğundan idrar çıkışı 3–6 ml/kg/saat olacak şekilde diürez sağlanması gerektiğini bildiren araştırıcılar vardır. Ancak forse diürezin amatoksin eleminasyonunu arttırdığı gösterilememiştir. Amatoksinlerin daha serumda saptanamazken idrarda saptanabilmesi nedeniyle, proksimal tubullerden reabsorbe olmadığı ve tubuler sekresyonunun olmadığı düşünülmektedir.

Hipoglisemi gelişebileceği için Dextroz'lu sıvılar verilmeli. Koagulasyon bozukluklarının tedavisi için 3 gün art arda 10 mg/gün parenteral K vitamini verilmelidir. Gerekirse Taze Donmuş Plazma ve Antitrombin III verilebilir. Ensefalopati profilaksisi için oral laktuloz ve/veya neomisin verilebilir(40,41).

2.5.2 İlaç Tedavileri

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

2.5.2.1 β-Laktam Antibiyotikler

Penisilin G ve seftazidim gibi β-laktam antibiyotiklerin amatoksin zehirlenmelerinde hepatoprotektif etkileri olduklarına inanılmaktadır(26,39). Yapılan bir çalışmada izole sıçan karaciğerinde penisilin G infüzyonunun α-amanitin toksinini güçlü bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. Bununla birlikte β-laktam antibiyotiklerin çoğu izole hepatositlerin uptake için kullandığı birçok taşıyıcı sistemi inhibe eder. Penisilin G'nin antitoksik etkisini açıklamak için birçok teori geliştirilmiştir. Bunlardan biri penisilin G'nin amatoksini bağlı olduğu albuminden ayırdığını iddia etmektedir(26). Ancak daha önce de anlatıldığı gibi amatoksinler plazma proteinlerine neredeyse hiç bağlanmazlar. Bir diğer teoriye göre; penisilin G, GABA üreterek hepatik ensefalopati gelişmesine katkıda bulunan bağırsak bakterilerini azaltmaktadır.

İnsan kaynaklı ökaryotik hücre kültürlerinde β-laktam antibiyotiklerin, DNA replikasyon sistemlerini etkilemek suretiyle, anti-proliferatif etkisi gösterilmiştir. β-laktamların intrasellüler olarak etkilediği enzim replikatif enzim polimeraz I'dir. Amatoksinler ise, özellikle α-amanitin, DNA bağımlı RNA polimeraz II enzimini selektif olarak bloke ederler(22,26,27). Bu nedenle β-laktam antibiyotiklerin amatoksinlerin bu enzimi bloke etmesini engelleyebileceği düşünülmüştür(26).

Ne yazık ki penisilin G sıklıkla allerjik reaksiyona yol açmaktadır (%1-10). Ayrıca ilaçla birlikte bol miktarda verilen sodyum iyonları da elektrolit dengesizliğine yol açabilir. Yüksek doz penisilin G'ye bağlı ciddi granülositopeni de gelişebilmektedir. Kemik iliği supresyonu yaparak tüm hücre serilerini de etkileyebilir. Özellikle nörolojik hastalığı olanlarda, böbrek yetersizliği olanlarda veya serebral ödem gelişmekte olanlarda konvülziyonlara yol açabilmektedir.

Her ne kadar etki mekanizması tam bilinmese de ve yüksek dozlarda ciddi istenmeyen etkileri olsa da yapılan klinik çalışmalar penisilin G'nin tedavide etkili olduğunu ve sürviye etki edebileceğini göstermiştir. Literatürde bildirildiği kadarıyla amatoksin zehirlenmelerinde şimdiye kadar en çok kullanılan ilaçtır. Önerilen dozu 300.000-1.000.000 U/kg/gün'dür. Penisilin G amatoksin zehirlenmesi için FDA onayı almamıştır(22,26).

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

2.5.2.2 Silimarin Kompleksi

Silimarin Meryemana Dikeni (*milk thistle*) de denilen, 30-100 cm yükseklikte, gövdesi köşeli, seyrek tüylü, 1-2 yıllık otsu bir bitki olan *Silybum marianum'*un tohumundan elde edilen doğal, hepatoprotektif bir komplekstir. Akdeniz ülkeleri, Güney Rusya ve Kuzey Afrika'da yaygın olan, *Silybum marianum* Türkiye sahil şeridinde özellikle Ege ve Marmara Bölgelerinde çok yaygındır. Yerel isimleri: *Deve dikeni, Akkız, Kenger otu, Akdiken'*dir. Etken bileşikleri silimarin ismi verilen *Flavonolignan* karışımıdır. Flavonolignan grubunun üç izomeri vardır: *silydianin*, *silychristin* ve majör izomer olan *silibin*(42). *Silimarin* enterohepatik dolaşıma girer ve karaciğer hücrelerindeki konsantrasyonu serumdakinden fazladır(11). Silimarin'in *A.phalloides* ekstreleri ile zehirlenen deney hayvanlarının sürvisini uzattığı gösterilmiştir. *Silimarin, α-amanitin'in* hepatosite bağlanmasını inhibe ederek toksinin enterohepatik dolaşımını engeller. Kendisi hepatosit plazma membranına sıkıca bağlanarak membranı stabilize eder. Alkalen fosfataz aktivitesinin devamını sağlar, lipid peroksidasyonunu inhibe eder(42,44). Karaciğerin rejenerasyon yeteneğini artırır.

Sıçan Kupffer hücrelerinden izole edilen silibinin araşidonik asid metabolizmasında rol alan *siklooksijenaz* ve *5-lipooksijenaz* enzimlerini inhibe ettiği ve böylece *lökotrien-B4* ün sentezini inhibe ettiği gösterilmiştir(42,45). Lenfosit proliferasyonunu, interferon gamma, IL-4 ve IL-10 düzeylerini artırır(11). Silimarin ayrıca güçlü bir şekilde lökosit migrasyonunu da inhibe eder. Silimarin erken ve ileri evre sekonder biliyer sirozda kollajen birikimin geciktirerek antifibrotik aktivite gösterir(42). Ayrıca anti-enflamatuvar etkileri de vardır.

Silimarinin oral ve İV verilmesinden sonra kan ve idrarda silimarin komponenetleri düşük seviyelerde saptanmıştır. Silimarinin üç izomeri de (*silibin*, *silydianin* ve *silychristin*)

esas olarak safra ile serbest halde veya sülfat ve glukuronid konjugatları şeklinde ekskrete edilir. Verilen dozun %75-90'ı glukuronid ve sülfat ile konjuge edilir(,42). Silibin zehirlenmenin ilk 60 saatinde verildiği takdirde karaciğer fonksiyon testlerinde düzelme sağlamaktadır. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda *silibin fosfatildilkolin* ile kobine edilerek kullanılmaktadır. Oluşan lipofilik kompleks *silipide* (IdB1016) olarak isimlendirilmektedir. Bu şekilde silibinin biyoyararlanımının arttığı gösterilmiştir. Yapılan klinik çalışmalarda *silibin* ve penisilin G kombinasyonunun en faydalı kombinasyon olduğu gösterilmiştir.

Önerilen *silibin dihemisüksinat* dozu; 5 mg/kg İV bolustan 1 saat sonra 20 mg/kg/gün dozunda sürekli infüzyon şeklinde 6 gün süreyle transaminazlar normale dönene kadar verilmesidir. Amerika'da İV silimarin olmadığından FDA için herhangi bir başvuru da olmamıştır. Ciddi bir yan etkisi yoktur. Bulantı, epigastrik rahatsızlık, diyare; artralji, baş ağrısı, kaşıntı, ürtiker ve vertigo gibi yan etkiler bildirilmiştir(42). Yapılmış klinik çalışma olmadığından 12 yaşından küçük çocuklara verilmesi önerilmemektedir. Ancak kar-zarar dengesi gözetilerek ve risk göze alınarak verilebilir. *Legalon* ismiyle piyasada bulunan oral silimarin parenteral silimarine alternatif olabilir. Oral alımdan sonra pik plazma düzeyine 4-6 saat sonra ulaşır. 6 saatlik yarılanma ömrü vardır(42).

2.5.2.3 Tioktik Asid (a-lipoic acid;1,2-dithiolane-3-pentanoic acid)

Serbest radikal temizleyiciliği yaparak etkili olur. Etkili metaboliti *dihidrothioktik asid*dir. Vitamin C rejenrasyonuna direkt, vitamin E'ninkine indirekt olarak yardımcı olur ve hücre içi glutatyon miktarını artırır. Majör yan etkisi *hipoglisemidir*. Glukoz infüzyonuyla birlikte verilmelidir.

Önerilen dozu bazı kaynaklarda 4 doza bölünmüş halde 300 mg/kg/gün, bazı kaynaklarda ise 50-150 mg/kg/gün şeklindedir. Alerjik cilt reaksiyonları görülebilir. Işığa ve ısıya duyarlı olduğundan infüzyon seti ve solüsyon şişesi alüminyum folyo ile sarılmalıdır.

Birçok araştırıcı tioktik asidin fatal sonuçlarla ilişkili olabileceğini öne sürerek tedavi protokolünden çıkarılmasının savunmaktadır. Diğer bazı araştırıcılar ise etkili olup olmadığını kesin gösteren araştırmalar yapılan kadar tedavide kullanılması taraftarıdırlar. Kullanımının zararsız olduğu fakat faydalı olmadığı görüşü hakimdir(39).

2.5.2.4 Antioksidan İlaçlar

2.5.2.4.1 L-askorbik asid (Vitamin C)

Lipid peroksidasyonunu inhibe eder ve karbon tetraklorür (CCl_4) ile parasetamol zehirlenmelerinde karaciğer hasarını önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Etkisi kanıtlanmamıştır. Kullanılması hastayı takip eden hekimin inisiyatifindedir.

2.5.2.4.2 Simetidin

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

2.5.2.4.3 N-Asetil Sistein (NAC)

Glutatyonun doğal kaynakları tükendiğinde (özellikle parasetamol zehirlenmesinde) bir glutatyon kaynağı olarak antioksidan etki gösterir. Amatoksin zehirlenmesi de parasetamol zehirlenmesine çok benzediğinden tedavide kullanılması önerilmiştir.

2.5.3 Toksinlerin Ekstrakorporeal Olarak Uzaklaştırılması

Eksojen toksinlerin ekstrakorporal teknikle vücuttan uzaklaştırılabileceğini, bir salisilat zehirlenmesi olgusu dolayısıyla, ilk kez 1951 yılında Doolan ve ark. bildirmiştir.(46) Schreiner 1958 yılında akut zehirlenmelerde hemodiyalizin rolünü vurgulamış ve diyalizabl 15 toksin bildirmiş(47) bu sayı zamanla artmıştır(48-50). Mantar zehirlenmesi olgularında ekstrakorporal tedaviningerçek yerini ortaya koyan bir çalışma olmamakla birlikte(51), ABD Zehir Kontrol Merkezleri Birliği'nin 1985-1994 arasını içeren verileri, tüm zehirlenme olgularının %0.15-0.22'sine ekstrakorporal tedavi uygulandığını göstermektedir(52). En ölümcül mantar zehirlenmeleri siklopeptid içeren Amanita (Amanita phalloides, Amanita verna, Amanita ocreata) ve Gallerina türleri ile oluşmaktadır(53). Amanita phalloides tüm mantar zehirlenmelerinin %50 sinden, tüm Amanita türleri ise toplam mortalitenin %95 inden sorumludur(54). Siklopeptid grubunun toksinleri heptapeptid yapıdaki "phalloidinler", oktapeptid yapıdaki "amatoksinler" ve "virotoksinler"dir(55). Phalloidin deney hayvanlarına parenteral uygulandığında fatal zehirlenmelere yol açarken, oral biyoyararlanımının düşük olması nedeniyle, insan zehirlenmelerinde rol oynamaz(56). Amatoksinler içinde en zehirli olan alfa-amanitin ve beta-amanitin hepatorenal sendromdan sorumlu tutulurlar(57).

Amatoksinlerin enterohepatik dolaşıma girmeleri ve renal reabsorbsiyon nedeniyle toksisiteleri yüksektir(58). Alfa-amanitin'in ortalama yarı ömrü 22 saattir, altı saat içinde %85'i idrarla atılır(59). Amatoksinler gebede plasental bariyerden geçemezler.

2.5.3.1 Hemodiyaliz, Hemoperfüzyon ve Plazmaferez

Amatoksinler 48 saat kadar kanda saptanabilmektedirler. Ekstrakorporeal eliminasyon yöntemi olarak hemodiyaliz (HD), hemoperfüzyon (HP) ve plazmaferez (PL) kullanılmaktadır. Amatoksinler serumda serbest halde dolaşan 900 Dalton ağırlığında moleküllerdir. Bu nedenle HD ve HP ile kolayca uzaklaştırılırlar. Amatoksinlerin karbona karşı yüksek bir afinitesi vardır. Bu nedenle HD ve HP‘de karbon filtrelerin kullanılması toksinlerin eliminasyonunu belirgin olarak artırır(11).

HP 1978‘den bu yana amatoksin zehirlenmesi tedavisinde kullanılmaktadır. İlk 24 saatte başlanabilirse çok daha etkili olmakla birlikte 36-48.saatlarde de kullanılabilir. Yapılan çalışmalar HP‘nin sürviyi artırdığını göstermiştir(11). HP nörotropik ve nörotoksik amino asidleri ve merkaptanları da uzaklaştırarak hepatik ensefalopati tablosunun düzelmesine katkıda bulunur. HP sıklıkla HD ile kombine edilir ve bu şekilde tedavinin etkinliği artırılır(39).

HP‘nin majör yan etkisi kanama riskini arttıran trombositopenidir. Bunun dışında komplikasyon olarak volüm kaybına bağlı hipotansiyon, hipoglisemi ve hipokalsemi görülebilir. Komplikasyonları önlemek için yakın takip gereklidir.

Plazmaferez tedavide ilk olarak 1970‘lerde kullanılmıştır. Tek başına veya HD/HP ile kombine kullanılabilir. Mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir(11,61,62). PL ile hastanın 1-3 L kadar plazması, taze donmuş plazma ile değiştirilmektedir(61). PL‘nin avantajları: Plazma

proteinlerine bağlı toksin var ise onları da uzaklaştırır, ayrıca α-amanitinin yaptığı hücre hasarı sonucu oluşan endojen toksik maddeler de uzaklaştırılmış olur. Zehirlenmenin ilk 36 saatinde uygulanırsa daha faydalı olur(61,62).

Üç yöntem için de geçerli olan komplikasyonlar: Sekonder infeksiyonlar, koagulasyon bozuklukları ve özellikle HD ile olan kramplar ile dolaşım kollapsıdır. PL ile komplikasyonlar daha az görülür ve en az HD kadar etkilidir (61,62).

2.5.3.2 MARS (Molecular Adsorbent Recirculating System- Karaciğer Destek Ünitesi)

MARS albumin ile yapılan karaciğer diyalizidir. Klasik HD temel alınarak geliştirilmiştir. HD'de hastanın kanı vücut dışına alınarak hemodiyalizerden geçirilip, toksik veya zararlı maddeler difüzyon kurallarına uygun şekilde uzaklaştırıldıktan sonra, vücuda geri verilir. Diyalizat olarak bikarbonatlı sıvı kullanılır. MARS'ta ise 2 pompa kullanılır. Birincisinde karaciğere toksik olabilecek maddeleri yakalamak üzere albuminli diyalizat vardır. İkinci pompa ise bikarbonatlı diyalizatın olduğu klasik HD pompasıdır. Bir seansta 600 ml %20 albumin solüsyonu kullanılır. Bir seans 10 saati aşmamalıdır. Çünkü albumin ilerleyen saatlerde iyi bir mikrobiyal kültür ortamı olmaya başlar. Birinci pompadaki kan akış hızı 150-200 ml/dk, ikinci pompada ise 200-500 ml/dk'dır(63,64).

MARS'ın fulminant karaciğer yetersizliğinde biyokimyasal parametrelerde düzelme sağladığı gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada standart medikal tedaviye MARS'ın eklenmesi ile 30 günlük sağkalımda artış ve plazma bilirubin ve safra asitlerinde belirgin azalma saptanmıştır. Özellikle nakil bekleyen hastalarda efektif olduğu gösterilmiştir(64,65).

2.5.4 Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu (KT) fulminant karaciğer yetersizliğinin (FKY) en önemli tedavisidir ve mortaliteyi %60-80 azalttığı gösterilmiştir(66). FKY sarılığın başlamasından itibaren 2 hafta içinde ensefalopati görülmesi olarak tanımlanmaktadır. Ensefalopati 2-12 hafta sonra ortaya çıkarsa subfulminant, 8-24 hafta sonra ortaya çıkarsa geç başlangıçlı karaciğer yetersizliği olarak tanımlanmaktadır. Akut karaciğer yetersizliğinin %2-5'inden toksinler sorumludur ve en önemli toksin de *A.phalloides*'in *α-amanitin* toksinidir(40,41).

Karaciğer transplantasyonunun en zor kısmı KT'nin zamanlamasına karar vermektir. FKY çok hızlı seyreder ve nakil kararı verilmiş hastaların ancak %50-85'i organ bulunana kadar yaşayabilmektedir. Multiorgan yetersizliği, serebral ödem veya renal yetersizlik ortaya çıktıktan sonra çok geç olabilir. Buna karşın bu bulguların öncesinde karar vermek çok erken olabilir. Bu nedenle prognoza bakılarak KT endikasyonu için kriterler geliştirmek amacıyla birçok çalışma yapılmıştır(11). Ancak henüz üzerinde anlaşılmış bir kılavuz yoktur. Birçok grup King's College kriterlerini (KCK) kabul etmektedir. KCK'de parasetamol dışındaki zehirlenmelerde şu kriterler kullanılmaktadır: PT>100 sn, INR>6,7 veya, aşağıdakilerden herhangi üçünün buluması; viral ve ilaç dışı etyoloji olması, sarılık ve ensefalopati başlangıcı arasındaki sürenin 7 günden fazla olması, <10 yaş veya >40 yaş olması, total bilirubin>17,4 mg/dl olması(40,41).

Buna karşın, özellikle amatoksin zehirlenmelerinde, serum kreatinin değerinin bilirubin değerinden daha fazla prognostik değeri olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Almanya'dan Ganzert ve arkadaşları 2005 yılında yaptıkları bir çalışmada 198 amatoksin zehirlenmesi vakasını, prognostik faktörleri belirlemek amacıyla, retrospektif olarak incelemişler. Serum

kreatinin düzeyi ve Protrombin indeksinin birlikte değerlendirilmesinin prognozu belirlemede en uygun yöntem olduğu sonucuna varmışlardır. Zehirlenmenin üçüncü gününde PT indeksi <%25 ve serum kreatinin değeri >106 µmol/L (>1,2 mg/dl) ise, bu zehirlenmenin ölümle sonlanacağını en doğru şekilde öngördürür (sensitivite %100, %95 güvenlik aralığında 87-100; spesifite %98, %95 güvenlik aralığında 94-100)(10).

Diğer yandan Escuide ve arkadaşlarının 27 *A. phalloides* vakasını retrospektif olarak değerlendirdikleri bir çalışmada KCK ve Ganzert kriterleri karşılaştırılmış ve KCK'nin Ganzert kriterlerine göre prognozu öngörmede istatistiksel olarak daha başarılı olduğu sonucuna varılmıştır(67).

KT başarısını etkileyen en önemli faktör pretransplant morbiditedir. Henüz ciddi komplikasyonlar gelişmeden KT yapılan hastaların yaşama şansı daha fazladır. KT'yi kısıtlayan en önemli etken uygun zamanda donör bulma zorluğudur(41).

2.6. Enflamasyonda Hemogram Parametreleri

Tam kan sayımı ile çalışılan parametrelerin immun cevap ve mortaliteyi öngörmede etkili olduğu son yapılan çalışmalarda ortaya konmaktadır. Özellikle trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi(MPV), eritrosit dağılım genişliği(RDW), nötrofil-lenfosit oranı(NLO) ve platelet-lenfosit oranı(PLO) bu çalışmalara konu olmaktadır. Erişkinlerde kabul edilen tam kan sayımı referans değerleri tablodadır.

Yetişkinde tam kan sayımı değerleri	
WBC: 4,5 – 11,0 x 10^3/µL	RBC: 3,5-5,5 x 10^6/µL
Nötrofil: % 40-80 (2-7 x 10^3/µL)	Hemoglobin:E(13,8-17,2), K(12-15,6gr/dl)
Lenfosit: % 20-40 (1-3 x 10^3/µL)	Hematokrit: E(%42-52), K (%36-46)
Monosit: % 2-10 (200-1000/µL)	MCV (Mean Corpusculer Volume): 80-100 fl
Eosinofil: % 1-6 (20-500/µL)	MCH (Mean Corpuscular Hb): 27-34 pg
Bazofil: % 1-2 (20-1000/µL)	MCHC(Mean Corpuscular Hb kons): 31-36 g/dL
Platelet: 150-450 x10^6/µL	MPV (Mean Platelet Volume): 7,5-11,5 fl
	RDW (Red Cell Distribution Width): % 11,5-14,5

2.6.1 Trombositler

Trombositler, 5-9 gün yaşam süresine sahip, kemik iliğinde megakaryositlerden oluşan, çekirdeği olmayan 1-6 µm boyutunda küçük fragmanlardır. Periferik kanda normal konsantrasyonu 150-450x10^9/L'dir

2.6.2 Ortalama Trombosit Hacmi

Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit büyüklüğünün en yaygın olarak kullanılan ölçüsüdür, trombosit reaktivitesinin potansiyel bir işaretidir. Normal trombosit volümü 7,5-11,5 fL arasındadır. MPV'yi ölçmek için kesin metodoloji konusunda hala belirsizlik olmasına rağmen, nispeten düşük bir maliyetle yatarak veya ayakta tedavi ortamında rutin olarak bakılabilmektedir. Daha büyük trombositler metabolik olarak ve enzimatik olarak daha aktiftir ve daha fazla protrombik potansiyele sahiptir . MPV artışı; trombosit agregasyonu artışı, artmış tromboksan sentezi ve β-tromboglobulin salınımı ve artan adezyon moleküllerinin ekspresyonu gibi platelet aktivitesinin diğer belirteçleriyle ilişkilidir. Ayrıca

diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara içimi ve obezitesi olan hastalarda daha yüksek MPV değerleri görülür ve bu faktörlerin otak bir mekanizma ile kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı düşündürmektedir.(73)

Yapılan çalışmalarda, AMİ ile başvuran hastalarda ve koroner anjiyoplasti sonrası restenoz gelişen hastalarda MPV'nin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Artan MPV, MI sonrası yüksek mortalite ile de ilişkilidir. Bu bulgular kardiyovasküler hastalığın altında yatan patofizyolojide MPV'nin potansiyel önemi hipotezini arttırmaktadır.(73)

Yine yapılan çalışmalarda Tip 2 diyabetli hastalarda MPV'nin, diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu, Tip 2 diyabetik hastalar arasında da MPV' nin, mikrovasküler komplikasyonları olanlarda (retinopati veya mikroalbüminüri) daha yüksek olduğu bildirilmiş.(74)

Yapılan çalışmalarda, MPV'de artış ile tromboz riski arasında bir korelasyon olduğunu düşündürmektedir. Yüksek MPV, kardiyovasküler bozukluklar ve serebrovasküler bozukluklar ve arteriyel ve venöz trombozlara eğilim gibi düşük dereceli inflamatuar koşullarla ilişkilidir. Aktif romatoid artrit veya ailevi Akdeniz ateşi atakları gibi yüksek derecede iltihaplı hastalıklar, antiinflamatuar terapi sırasında tersine dönen düşük MPV seviyeleri ile kendini gösterir.(75)

2.6.3 Nötrofil Lenfosit Oranı, Platelet Lenfosit Oranı

NLO (nötrofil-lenfosit oranı) ve PLO (platelet-lenfosit oranı) inflamatuar aktivite hakkında kolaylıkla hesaplanabilen biyobelirteçlerdir. Patogenezinde enflamasyonun olduğu kanserlerde, trombosit, nötrofil ve lenfositlerden türetilen biyomarkerların prognostik faktör olabileceğini çalışmalar göstermektedir. PLO; over, kolorektal ve akciğer kanseri gibi kanserlerde değerleri güvenilir ve kullanımı kolay bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır.(72) NLO ve PLO nin mortalite ve inflamatuar süreci öngörme de etkili olduğu düşünülse de yapılan çalışma sayısı azdır ve daha çok çalışmaya itiyaç vardır.

2.6.4 Retikülosit Dağılım Hacmi (RDW)

Red Cell Distribution Width (RDW) tıpkı MPV gibi hemogram ölçümlerindeki parametrelerden biridir ve kırmızı hücre dağılımını gösterir. RDW**,** eritrositlerdeki hacim (büyüklük) değişikliklerinin nicel (kantitatif) ölçümüdür. Normalin üst sınırını aşan değerler eritrosit büyüklüklerindeki heterojenliği yansıtır *(anizositoz)* ve mikroskopik incelemeyi davet eder.

Günümüzde artık RDW de inflamasyonu gösterme de önerilen bir parametredir(83). Rdw nin kan düzeyinin biyobelirteç olarak kullanılması ile ilgili; böbrek yetmezliği, inme, kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsünde yapılmış çalışmalar mevcuttur(84,85). Kardiyovascüler hastalıklar ve kalp yetmezliği ile ilgili çalışmalarda mortalite ile RDW yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Patel ve ark. yayınladıkları metaanalizde nedenden bağımsız olarak %14 ün üzerindeki RDW değerlerinin yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu saptamıştır(86,87).

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 01.01.2011 – 01.02.2017 tarihleri arasında S.B.Ü. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine mantar yeme sonrası bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı gibi zehirlenme şikayetleriyle başvuran ve İç Hastalıkları kliniği tarafından yatırılarak takip ve tedavi edilen hastalar üzerine retrospektif olarak yapıldı. Çalışmaya HNEAH KAEK 2017/33 karar numarası ile 27.03.2017 tarihli Etik Kurul onayı alındıktan sonra başlandı. ICD Kodlamasında "T62.0 Mantar Yemenin Toksik Etkisi" tanı kodu girilmiş ve mantar zehirlenmesi ön tanısıyla İç Hastalıkları Servisi' ne yatırılarak tedavi ve takip edilmiş 136 hasta protokol numaraları ile tarandı. Çalışmaya dahil olma kriterleri: bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı gibi zehirlenme şikayetleri ile başvurma, mantar yeme hikayesinin pozitif olması, hastanemiz İç Hastalıkları Kliniği'nde yatırılarak takip edilme ve 18 yaş üstü olma şeklinde belirlendi. Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri olarak ise; 18 yaş altı olma, mantar yeme sonrası zehirlenme şikayeti ile başvursa da iç hastalıkları kliniğinde yatırılarak takip ve tedavi edilmeme olarak belirlendi.

Hastaların Akut karaciğer hasarı gelişmiş olarak kabul edilmesi için: karaciğer enzimlerinin normalin 5 katı veya daha fazla yükselmesi veya orta derecede koagülopati [uluslararası normalize edilmiş oranı (INR)> 2.0] olması gerektiği kabul edildi.(81)

Akut böbrek hasarı tanısı için, 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde ≥0.3 mg/dl artış olması ya da son 7 gün içerisinde ortaya çıktığı bilinen ya da tahmin edilen serum kreatinin düzeyinde bazale göre ≥1.5 kat artış olması şartı aranmıştır.

Standart veri toplama formu oluşturuldu. Hastaların yaşı, cinsiyeti, yedikleri mantarın cinsi, komorbid hastalık varlığı, hastaneye başvuru sırasındaki serum Hb(g/dl), Hct(%), WBC(hücre/µL), nötrofil(hücre/µL), lenfosit(hücre/µL), platelet (hücre/µL), MPV(fl), RDW(%), INR, BUN(mg/dl), Cr(mg/dl), albumin(g/dl) , total-direkt bilirubin(mg/dl), ALT-AST(U/L) değerleri kaydedildi. Hastaya uygulanan tedavi yöntemleri , akut karaciğer ve böbrek hasarı gelişip gelişmediği, transplantasyon ihtiyacı olup olmadığı kaydedildi. Hastane verilerinde mevcut yatışında İç Hastalıkları kliniği ve devir olduysa hastanemiz Anestezi Reanimasyon kliniğinde ölüm bilgileri kaydedildi ve dış merkeze sevk olanlar içinse Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi Veri Tabanı kullanılarak mortalite belirlendi.

3.1 İstatiksel Analiz Yöntemleri

Sürekli değişkenleri tanımlamak için deskriptif istatistikler kullanılmıştır. (ortalama, standart sapma, minimum, medyan, maksimum) Bağımsız ve normal dağılan iki sürekli değişkenin karşılaştırması Student t testi ile, bağımsız ve normal dağılıma uygunluk göstermeyen iki değişkenin karşılaştırması Mann Whitney u testi ile yapılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla Ki-Kare (ya da uygun yerlerde Fisher Exact test) kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak belirlenmiştir. Analizler MedCalc Statistical Software version 12.7.7 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; http://www.medcalc.org; 2013) Programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

4.BULGULAR

4.1 DEMOGRAFİK DAĞILIM

		N	%
Cinsiyet	**Erkek**	68	50,0
	Kadın	68	50,0
	Toplam	136	100,0

Çalışmaya katılan hastaların 68'i (%50) erkek, 68'i (%50) kadındır.

	N	Ort.	Medyan	St.Sapma	Min.	Maks.
Yaş	136	39,5	38,5	14,8	18	75

Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 39,5±14,8 yıldır. Hastaların en büyüğü 75 en küçüğü 18 yaşındaydı.

4.2 PARAMETRELERİN DAĞILIMI

EŞLİK EDEN HASTALIKLAR-UYGULANAN TEDAVİLER-AKUT KARACİĞER VEYA BÖBREK HASARI GELİŞENLER- MORTALİTE-YENİLEN MANTARIN CİNSİ

		N	%
Diabetes Mellitus	**Yok**	127	93,4
	Var	9	6,6
Hipertansiyon	**Yok**	121	89,0
	Var	15	11,0
Kronik Böbrek Yetmezliği	**Yok**	135	99,3
	Var	1	0,7
İskemik Kalp Hastalığı	**Yok**	133	97,8
	Var	3	2,2
Kronik Obstruktif Ac Hastalığı -Astım	**Yok**	132	97,1
	Var	4	2,9
Malignite	**Yok**	134	98,5
	Var	2	1,5
Tiroid Hastalığı	**Yok**	131	96,3
	Var	5	3,7
Hemoperfüzyon	**Yok**	100	73,5
	Var	36	26,5

Penislin G	**Yok**	110	80,9
	Var	26	19,1
Silmarin	**Yok**	133	97,8
	Var	3	2,2
Akut Karaciğer Hasarı	**Yok**	126	92,6
	Var	10	7,4
Akut Böbrek Hasarı	**Yok**	133	97,8
	Var	3	2,2
Mortalite	**Yok**	133	97,8
	Var	3	2,2
Mantar Cinsi	**Toplama**	68	50,0
	Kültür	27	19,9
	Bilinmeyen	41	30,1

Çalışmaya katılan 136 hastanın; %6,6 sı Diabetes Mellitus, %11'i Hipertansiyon, %0.7'si Kronik Böbrek Yetmezliği, %2,2 si İskemik Kalp Hastalığı, %2,9 u Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı-Astım, %1,5 i Malignite, %3,7 si Tiroid Hastalığı'na sahipti.

Hastaların 36 tanesine (%26,5) Hemoperfüzyon uygulanmıştır. 26 tanesine (%19.1) Penisilin G tedavisi, 3 tanesine (%2,2) Silmarin tedavisi uygulanmıştır. Geri kalan hastalara destek tedavisi verilmiştir.

Hastalardan 10 tanesinde(%7,4) Akut Karaciğer Hasarı gelişmiştir. 3 tanesinde ise (%2,2) Akut Böbrek Hasarı gelişmiştir. Hastaların 3 tanesi(%2,2) tüm müdahalelere rağmen ex olmuştur.

Hastaların 68 i (%50) toplama mantar yemiştir. 27 si (%19) kültür mantarı yemiştir. 41 hastanın anamnezinde yediği mantarın türü kayıt edilmemişti.

LABORATUAR BULGULARI

	N	Ort.	Medyan	St.Sapma	Min.	Maks.
Beyaz Küre (10^3/µL)	136	11393,6	10550	4271,0	4190	25000
Nötrofil (10^3/µL)	136	8596	7565	4171,2	2200	22400
Lenfosit(10^3/µL)	136	1961,8	1795	1038,5	300	5690
Hemoglobin(gr/dl)	136	13,9	13,9	1,76	9,4	18,6
Hematokrit(%)	136	41,8	41,8	4,9	28,1	55,6
MCV (fl)	136	87,5	88,4	5,5	65,7	95,8
MPV (fl)	136	7,7	7,5	1,1	5,8	11,3
RDW (%)	136	17,1	15,4	6,2	12,7	48,0
Trombosit (10^6/µL)	136	234952,2	227500	70261,8	65600	455000
NLO	136	6,4	4,1	5,9	0,9	34,1
PLO	136	162,3	123	115,4	34,2	653,3
BUN (mg/dl)	136	15,5	14	6,1	4	45
Kreatinin (mg/dl)	136	0,8	0,77	0,2	0,5	1,9
ALT (U/L)	136	34,5	22	61,2	6	395
AST (U/L)	136	33,2	21	46,2	10	361

INR	136	1,1	1,02	0,9	0,8	11,7
Total Bilirubin (mg/dl)	136	0,8	0,6	0,8	0,2	6,5
Direkt Bilirubin (mg/dl)	136	0,3	0,2	0,2	0,1	1,47

4.3 AKUT KARACİĞER HASARI GELİŞİMİNE GÖRE PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

	Yok	**Var**	
	Ort±Std.Sapma Med. (Min.-Maks.)	**Ort±Std.Sapma Med. (Min.-Maks.)**	**p**
Beyaz Küre (10^3/µL)	11337,4±4317,3 10400 (4190-25000)	12102±3760,9 10700 (7390-19100)	0,445
Nötrofil (10^3/µL)	8539,8±4227,7 7545 (2200-22400)	9304±3485,3 8135 (5270-15900)	0,357
Lenfosit(10^3/µL)	1963±1061,8 1810 (300-5690)	1947±721,2 1730 (1320-3500)	1,00
Hemoglobin(gr/dl)	13,9±1,7 13,9 (9,4-17,8)	15,4±1,7 15,3 (12,7-18,6)	**0,013**
Hematokrit(%)	41,6±4,8 41,4 (28,1-53,7)	45,5±5,5 44,1 (37,7-55,6)	0,056
MCV (fl)	87,4±5,6 88,1 (65,7-95,8)	87,9±5,6 89,4 (77,1-93,6)	0,626
MPV (fl)	7,6±1,02 7,5 (5,8-11,3)	8,8±1,1 8,8 (7,3-10,6)	**<0,05**
RDW(%)	16,5±4,8 15,4 (12,7-41,9)	24,3±13,7 16,9 (14,9-48)	**0,034**
Trombosit (10^6/µL)	234146,8±68363,6 227500 (65600-455000)	245100±94955,5 230500 (118000-395000)	0,835
NLO	6,5±6,1 4,1 (0,9-34,1)	5,3±2,4 4,7 (1,8-8,5)	0,683
PLO	164,7±118,7 119,6 (34,2-653,3)	131,7±54,1 136,7 (62,8-232,3)	0,780
BUN (mg/dl)	15,3±5,7 14 (4-45)	17,7±10,4 13 (7-36)	0,828
Kreatinin(mg/dl)	0,8±0,3 0,8 (0,5-1,9)	1±0,4 0,9 (0,6-1,7)	0,140
ALT (U/L)	31,5±41,3 20 (6-394)	139,9±142,7, 73,5 (11-395)	**<0,001**
AST(U/L)	25,7±20,6 20 (10-189)	128±123,7 87,5 (15-361)	**<0,001**
INR	1,04±0,1 1,02 (0,8-1,5)	2,08±3,4 1,02 (0,9-11,7)	0,831
Total Bilirubin(mg/dl)	0,78±0,6 0,6 (0,2-5,7)	1,6±1,8 0,9 (0,4-6,5)	**0,049**
Direkt Bilirubin(mg/dl)	0,3±0,1 0,2 (0,1-0,75)	0,47±0,4 0,3 (0,2-1,5)	**0,036**

Fulminant Karaciğer Yetmezliğine göre Hemoglobin dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U p=0,013)

Fulminant Karaciğer Yetmezliğine göre MPV dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U p<0,05)

Fulminant Karaciğer Yetmezliğine göre RDW dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U p=0,034)

4.4AKUT KARACİĞER HASARI GELİŞİMİNE GÖRE YENİLEN MANTAR CİNSLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

		Yok	Var	
		N (%)	**N (%)**	**p**
Mantar	**Toplama**	60 (47,6)	8 (80,0)	0,118
	Kültür	27 (21,4)	0 (0,0)	
	Bilinmeyen	39 (31,0)	2 (20,0)	

Akut Karaciğer Hasarı gelişimine göre Mantar dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. (Fisher's Exact p=0,118) Akut Karaciğer Hasarı gelişen 10 hastanın 8 i toplama mantar yemişti. Karaciğer yetmezliği gelişen hiçbir hasta kültür mantarı yememişti. Yetmezlik gelişen 2 hastanın ise yediği mantarın türü anamnez dosyasına kayıt edilmemişti.

4.5 AKUT BÖBREK HASARINA GÖRE PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

	Yok	Var
	Ort±Std.Sapma Med. (Min.-Maks.)	**Ort±Std.Sapma Med. (Min.-Maks.)**
Beyaz Küre (10^3/µL)	11282,2±4230,4 10400 (4190-25000)	16333,3±3572,6 17600 (12300-19100)
Nötrofil (10^3/µL)	8489,9±4139,7 7550 (2200-22400)	13300±3078,9 14100 (9900-15900)
Lenfosit (10^3/µL)	1966,5±1049,7 1800 (300-5690)	1756,7±106,9 1700 (1690-18809)
Hemoglobin (gr/dl)	13,9±1,7 13,9 (9,4-17,8)	15,5±3,05 15,4 (12,5-18,6)
Hematokrit (%)	41,8±4,8 41,8 (28,1-53,7)	44,5±11,6 45,5 (32,5-55,6)
MCV (fl)	87,5±5,6 88,2 (65,7-95,8)	87,8±3,4 89 (84-90,4)
MPV (fl)	7,7±1,08 7,5 (5,8-11,3)	8,1±0,6 7,9 (7,7-8,8)
RDW (%)	17,1±6,2 15,4 (12,7-48)	16,2±1,3 16,7 (14,7-17,1)

Trombosit (10^6/µL)	23490,2±68926,9 227000 (65600-455000)	251000±138827 240000 (118000-395000)
NLO	6,4±5,9 4,06 (0,9-34,1)	7,5±1,4 8,3 (5,9-8,5)
PLO	162,6±116,2 121,9 (34,2-653,3)	145,7±84,8 142 (62,8-232,3)
BUN (mg/dl)	15,1±5,7 14 (4-45)	30,7±7,6 34 (22-36)
Kreatinin (mg/dl)	0,8±0,2 0,8 (0,5-1,9)	1,4±0,5 1,6 (0,7-1,7)
ALT (U/L)	36,8±54,0 22 (6-395)	160,3±195 84 (15-382)
AST (U/L)	30,3±36,2 21 (10-325)	163,7±176,9 111 (19-361)
INR	1,03±0,1 1,02 (0,8-1,5)	4,65±6,07 1,2 (1,08-11,7)
Total Bilirubin (mg/dl)	0,8±0,6 0,64 (0,16-5,7)	2,6±3,4 0,7 (0,5-6,5)
Direkt Bilirubin (mg/dl)	0,3±0,1 0,2 (0,1-0,7)	0,6±0,7 0,3 (0,2-1,5)

4.6 AKUT BÖBREK HASARINA GÖRE YENİLEN MANTAR TÜRLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

		Yok	**Var**
		N (%)	**N (%)**
Mantar	**Toplama**	65 (48,9)	3 (100,0)
	Kültür	27 (20,3)	0 (0,0)
	Bilinmeyen	41 (30,8)	0 (0,0)

Akut Böbrek Hasarı gelişen 3 kişi olduğundan (n sayısı düşük) p değeri hesaplanamamıştır. Akut Böbrek Hasarı gelişen 3 hastanın tamamı toplama mantar yemişti.

4.7 MORTALİTEYE GÖRE PARAMETRELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

	Yok	Var
	Ort±Std.Sapma Med. (Min.-Maks.)	**Ort±Std.Sapma Med. (Min.-Maks.)**
Beyaz Küre (10^3/µL)	12298,1±4230,1 10500 (4190-25000)	15626,7±4776,2 17600 (10180-19100)
Nötrofil (10^3/µL)	8507,6±4140,7 7560 (2200-22400)	12516,7±4394,4 14100 (7550-15900)
Lenfosit (10^3/µL)	1965,9±1049,8 1800 (300-5690)	1780±91,6 1760 (1700-1880)
Hemoglobin (gr/dl)	13,9±1,7 13,9 (9,4-17,8)	16,4±1,9 15,4 (15,3-18,6)
Hematokrit (%)	41,7±4,9 41,8 (28,1-53,7)	48,5±6,2 45,5 (44,4-55,6)
MCV (fl)	87,5±5,6 88,2 (65,7-95,8)	88,6±1,9 89 (86,5-90,4)
MPV (fl)	7,7±1,05 7,5 (5,8-11,3)	8,7±1,6 7,9 (7,7-10,6)
RDW (%)	16,9±5,8 15,4 (12,7-48)	25,8±15,5 17,1 (16,7-43,7)
Trombosit (10^6/µL)	234259,4±68793,5 227000 (65600-455000)	25666,7±139407,1 284000(118000-395000)
NLO	6,4±5,9 4,06 (0,88-34,1)	7,01±2,36 8,29 (4,29-4,46)
PLO	162,5±116,2 121,9 (34,2-653,3)	152,2±85,2 161,4 (62,8-232,3)
BUN (mg/dl)	15,2±5,7 14 (4-45)	28,7±11,0 34 (16-36)
Kreatinin (mg/dl)	0,82±0,2 0,8 (0,5-1,9)	1,44±0,4 1,6 (0,9-1,7)
ALT (U/L)	35,8±53,3 22 (6-395)	201,7±158,6 139 (84-382)
AST (U/L)	29,4±35,1 21 (10-325)	201,7±138,4 133 (111-361)
INR	1,04±0,1 1,02 (0,8-1,5)	4,6±6,1 1,08 (1,08-11,7)
Total Bilirubin (mg/dl)	0,8±0,6 0,6 (0,2-5,7)	2,6±3,3 0,7 (0,7-6,5)
Direkt Bilirubin (mg/dl)	0,3±0,1 0,2 (0,1-0,7)	0,7±0,7 0,3 (0,3-1,5)

5.TARTIŞMA

Mantar zehirlenmesi tüm dünyada yaygın olarak karşılaşılan bir sağlık problemi olmasına rağmen, sıklıkla zehirlenme durumunda klinik tablo açık değildir. Zehirlenmeye neden olan mantarın cinsi çoğunlukla belirlenemez ve gastroenterit bulguları olan hastada genellikle mantar zehirlenmesinden şüphe edilmez. Trestrail ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada vakaların ancak %3,4' ünde sorumlu mantarın cinsi tanımlanabilmiştir(76). Çalışma verilerimizde olguların hiçbirinde sorumlu mantarın cinsi belirlenmemiştir. Etkenin cinsi anamnez, aile öyküsü ve spesifik klinik bulgulara göre tahmin edilmiştir. Mantar yeme öyküsü ve bununla ilişkilendirilen klinik şikayetleri olan bütün hastalar yatırılarak mantar intoksikasyonu tedavi protokolü uygulanmıştır. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde bu protokol acil serviste nazogastrik yıkama, aktif karbon uygulaması, damar yolunun açılarak sıvı desteğinin verilmesi, acil servis şartlarında hepatik, renal ve nörolojik fonksiyonların değerlendirilmesi, müteakiben hastanın iç hastalıkları kliniğine yatırılarak, kliniğinin yakından takip edilmesini, genel destek tedavisini, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanmasını, karaciğer-böbrek fonksiyonları, koagülasyon testleri, hemogram sayımı ve elektrolit düzeylerinin sıkı bir şekilde monitorize edilmesini, uygun dozda ve yeterli sürede kristalize penisilin, silimarin, n-asetil sistein uygulamasını, K vitamini desteğini, gerektiği durumlarda ekstrakorporal detoksifikasyona gidilmesini ve gereken hastalara reanimasyon-yoğun bakım desteğinin sağlanmasını içermektedir.

Mantar zehirlenmesine ait klinik tablonun ortaya çıkabilmesi için, toksinin az bir miktarının alınması bile yeterli olabilir. Amanita Phalloides her 1 gram kuru ağırlığı başına 2-3 mg amatoksin içerir. Yaklaşık 50 gram Amanita Phalloides yendiğinde fatal sonuçlar ortaya çıkabilir(77). Bu nedenle mantar yeme sonrası klinik şikayetleri ortaya çıkan hastalara ivedilikle tanı ve tedavi prosedürlerinin uygulanması hayat kurtarıcı olmaktadır. Pişirme, tuzlama veya yıkama tüm mantar toksinlerini inaktive etmez. Tehlikeli türlerde pişirme sırasında çıkan duman bile zehirlenmeye neden olabilir. Ülkemizde genel olarak pişmiş mantar tüketimi ön plandadır. Aynı aileden birden fazla kişinin birlikte, zehirlenme nedeniyle hastanemize başvurduğunu gördük. Bu durum bize mantar zehirlenmesinin önemli bir toplum ve halk sağlığı problemi olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda olguların cinsiyet dağılımında fark bulunmamıştır.(Hastaların 68'i (%50) erkek, 68'i (%50) kadındır).

Çalışmamızda olguların yaş ortalaması 39,5 yıl olarak bulunmuştur (En yüksek 75, en düşük 18).

Mantar zehirlenmelerinde semptomların başlama zamanı alınan mantarın cinsine göre değişiklik gösterebilmektedir. Kısa latent periyot(30-180dakika), gastrointestinal etkili mantarlarla (muskarin, psiloycibin ve coprin içeren) olabilmektedir. Uzun latent periyot (>6 saat) amatoksinler, orellanus ve gyromitrin zehirlenmelerinde olabilmektedir: bunlarda kısa bir latent periyot alışılmış bir durum değildir. Sonuçta semptomların erken başlaması prognozun iyi olacağını gösterir(78-80). Çalışmamız retrospektif olarak dosyaların incelenmesi şeklinde yapıldığı için, hastaların başvurusu sırasında alınan anamnezler

incelenmiştir. Birçok hastanın semptomlarının başlama süresi dosyalara kayıt edilmediği için çalışmamızda bu açıdan inceleme yapılamamıştır.

Çalışmaya katılan 136 hastanın; %6,6 sı Diabetes Mellitus, %11'i Hipertansiyon, %0.7'si Kronik Böbrek Yetmezliği, %2,2 si İskemik Kalp Hastalığı, %2,9 u KOAH-Astım, %1,5 i Malignite, %3,7 si Tiroid Hastalığına sahipti.

Hastaların 36 tanesine (%26,5) Karbon Filtreli Hemoperfüzyon uygulanmıştır. 26 tanesine (%19.1) penisilin tedavisi, 3 tanesine (%2,2) Silimarin tedavisi uygulanmıştır. Geri kalan hastalara destek tedavisi verilmiştir.

Hastalardan 10 tanesinde(%7,4) Akut Karaciğer Hasarı gelişmiştir. 3 tanesinde ise (%2,2) Akut Böbrek Hasarı gelişmiştir. Hastaların 3 tanesi(%2,2) tüm müdahalelere rağmen ex olmuştur.

Hastaların 68 i (%50) toplama mantar yemiştir. 27 si (%19) kültür mantarı yemiştir. 41 hastanın anamnezinde yediği mantarın türü kayıt edilmemişti.

Çalışmamızda incelenen 136 hastanın 36 tanesine Karbon Filtreli Hemoperfüzyon uygulanmıştır. Bunların 33 tanesi tedavi sonrası sekelsiz iyileşmiştir. 3 tanesi ise tüm müdahalelere rağmen ex olmuştur.

Akut Karaciğer Hasarı'na göre Mantar türü dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. (Fisher's Exact p=0,118) Karaciğer Hasarı gelişen 10 hastanın 8 i toplama mantar yemişti. Karaciğer Hasarı gelişen hiçbir hasta kültür mantarı yememişti. 2 hastanın ise yediği mantarın türü anamnez dosyasına kayıt edilmemişti.

Akut Böbrek Hasarı olan 3 kişi olduğundan (n sayısı düşük) p değeri hesaplanamamıştır. Akut Böbrek Hasarı gelişen 3 hastanın tamamı toplama mantar yemişti.

Ex olan 3 kişi olduğundan (n sayısı düşük) p değeri hesaplanamamıştır. Ex olan hastaların tamamı toplama mantar yemişlerdi.

Ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit büyüklüğünün en yaygın olarak kullanılan ölçüsüdür, trombosit reaktivitesinin potansiyel bir işaretidir. Normal trombosit volümü 7,5-11,5 fL arasındadır. MPV'yi ölçmek için kesin metodoloji konusunda hala belirsizlik olmasına rağmen, nispeten düşük bir maliyetle yatarak veya ayakta tedavi ortamında rutin olarak bakılabilmektedir. Daha büyük trombositler metabolik olarak ve enzimatik olarak daha aktiftir ve daha fazla protrombik potansiyele sahiptir . MPV artışı; trombosit agregasyonu artışı, artmış tromboksan sentezi ve β-tromboglobulin salınımı ve artan adezyon moleküllerinin ekspresyonu gibi platelet aktivitesinin diğer belirteçleriyle ilişkilidir. Ayrıca diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, sigara içimi ve obezitesi olan hastalarda daha yüksek MPV değerleri görülür ve bu faktörlerin ortak bir mekanizma ile kardiyovasküler hastalık riskini artırdığı düşündürmektedir(73).

Yapılan çalışmalar, Akut Miyokard İnfarktüsü ile başvuran hastalarda ve koroner anjiyoplasti sonrası restenoz gelişen hastalarda, MPV'nin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. Artan MPV, Miyokard İnfarktüsü sonrası yüksek mortalite ile de ilişkilidir. Bu bulgular kardiyovasküler hastalığın altında yatan patofizyolojide MPV'nin potansiyel önemi hipotezini arttırmaktadır(73).

Yine yapılan çalışmalarda Tip 2 Diyabetli hastalarda MPV'nin, diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksek olduğu, Tip 2 diyabetik hastalar arasında da MPV' nin, mikrovasküler komplikasyonları olanlarda (retinopati veya mikroalbüminüri) daha yüksek olduğu bildirilmiştir(74).

Yapılan çalışmalar, MPV'de artış ile tromboz riski arasında bir korelasyon olduğunu düşündürmektedir. Yüksek MPV, kardiyovasküler bozukluklar ve serebrovasküler bozukluklar ve arteriyel ve venöz trombozlara eğilim gibi düşük dereceli inflamatuar koşullarla ilişkilidir. Aktif Romatoid Artrit veya Ailevi Akdeniz Ateşi atakları gibi yüksek derecede iltihaplı hastalıklar, antiinflamatuar terapi sırasında tersine dönen düşük MPV seviyeleri ile kendini gösterir(75).

MPV'nin bir belirteç olarak kullanılmasını kısıtlayan konu ölçümü ile ilgili teknik zorluklardır. Farklı teknolojiler kullanıldığında MPV için farklı sonuçlar elde edilir. Günümüzde MPV ölçümünde kullanılan iki farklı yöntemin karşılaştırıldığı çalışmalarda ölçülen MPV değerleri arasında %40'a varan farklar tespit edilmiştir. Bir diğer konu ise antikoagulan olarak etilen diamin tetraasetikasit (EDTA) kullanıldığında MPV zamanla değişkenlik gösterir. İmpedans teknolojisi kullanıldığında EDTA'ya bağlı trombositlerdeki şişme nedeniyle MPV'nin değeri zamanla artar(82).

Red Cell Distribution Width (RDW) tıpkı MPV gibi hemogram ölçümlerindeki parametrelerden biridir ve kırmızı hücre dağılımını gösterir. RDW**,** eritrositlerdeki hacim (büyüklük) değişikliklerinin nicel (kantitatif) ölçümüdür. Normalin üst sınırını aşan değerler eritrosit büyüklüklerindeki heterojenliği yansıtır *(anizositoz)* ve mikroskopik incelemeyi davet eder.

Günümüzde artık RDW de inflamasyonu gösterme de önerilen bir parametredir(83). RDW nin kan düzeyinin biyobelirteç olarak kullanılması ile ilgili; böbrek yetmezliği, inme, kalp yetmezliği ve miyokard infarktüsünde yapılmış çalışmalar mevcuttur(84,85). Kardiyovasküler hastalıklar ve kalp yetmezliği ile ilgili çalışmalarda mortalite ile RDW yüksekliği arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Patel ve ark. yayınladıkları metaanalizde nedenden bağımsız olarak %14 ün üzerindeki RDW değerlerinin yüksek mortalite ile ilişkili olduğunu saptamıştır(86,87).

NLO (nötrofil-lenfosit oranı) ve PLO (trombosit-lenfosit oranı) inflamatuar aktivite hakkında kolaylıkla hesaplanabilen biyobelirteçlerdir. Patogenezinde enflamasyonun olduğu kanserlerde, trombosit, nötrofil ve lenfositlerden türetilen biyomarkerların prognostik faktör olabileceğini çalışmalar göstermektedir. PLO; over, kolorektal ve akciğer kanseri gibi kanserlerde değerleri güvenilir ve kullanımı kolay bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır(72). NLO ve PLO nın mortalite ve inflamatuar süreci öngörmede etkili olduğu düşünülse de yapılan çalışma sayısı azdır ve daha çok çalışmaya itiyaç vardır.

Çalışmamızda Akut Karaciğer Hasarına göre MPV ve RDW dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır (Mann-Whitney U $p<0,05$). NLO ve PLO dağılımı açısından ise istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Akut Böbrek Hasarı ve mortalite için ise istatiksel olarak yeterli hasta sayısına ulaşılamadığı için (3 hasta) değerlendirmeye gidilememiştir.

Daha önce de belirttiğimiz gibi çalışmamızın esas amacı kolay ve ucuz olarak uygulanabilen hemogram parametrelerinden, hospitalizasyon ihtiyacının, karaciğer ve böbrek

yetmezliğine gidişatın öngörülebilir olup olmadığına dair bilgi elde etmek ve bu sayede mortalitesi yüksek hastalar tespit edilip tedavilerinde daha agresif davranılarak mortalite oranını düşürmek, hem de gereksiz hastane yatışları ile oluşacak iş gücü ve zaman kaybı ile maddi yükü azaltmak amaçlanmaktadır. Bu doğrultuda mantar intoksikasyonlarında karaciğer yetmezliğine gidişatı öngörmede MPV ve RDW parametrelerinin yüksek olması yol gösterici olacaktır.

Çalışmamızda, hastaların hastaneye ilk başvuruları sırasındaki hemogram parametreleri kullanılmıştır. Hastaların yatışları sırasında yapılacak seri ölçümler, daha geniş hasta serilerinin incelenmesi, anamnezlerin daha detaylı alınıp kayıt edilmesi bu konuda bize daha kapsamlı bilgiler sağlayacaktır ve bu parametrelerin klinik kullanımını artıracaktır.

6.ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Mantar zehirlenmeleri tüm dünyada sıkça görülen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Mantar zehirlenmesinde tanı, mantar yeme öyküsünün varlığı, belirti ve bulguların değerlendirilmesi ile konulur.Mantar örneğinin makroskopik ya da mikroskopik incelemesiyle mantarın türü saptanabilir ancak, bu yöntem zordur ve zaman kaybına yol açar. Hastaneye mantar yeme sonrası zehirlenme şikayeti ile başvuran hastaların birçoğunun başvuru sırasında muayenesi ve laboratuar bulguları normal saptanır. Ancak hastalar karaciğer ve böbrek yetmezliğine gidebileceği için hastaneye yatırılıp tedavi edilmeli ve 24-72 saat klinik ve biyokimyasal takibe alınmalıdır. Hangi hastaların karaciğer ve böbrek yetmezliğine gideceği net olarak önceden kestirilememektedir. Buna karşın tedaviye başlama zamanı hastalar için hayati önem taşımaktadır. Literatürde de erken hemodiyalize başlamanın ve uygun vakalarda zamanında yapılan karaciğer naklinin hayat kurtarıcı olduğunu vurgulayan çalışmalar mevcuttur.Ancak her hastanın hemodiyalize alınması ve yatırılarak takip ve tedavi edilmesi önemli bir zaman,iş gücü ve milli gelir kaybına sebep olmaktadır. Bu çalışmada son 6 yılda Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne mantar yeme sonrası zehirlenme şüphesiyle başvuran hastalardan, dahiliye kliniğine yatırılarak takip ve tedavi edilen hastalar, ilk başvuru sırasındaki laboratuar parametrelerinden, hospitalizasyon ihtiyacının, karaciğer ve böbrek yetmezliğine gidişatın öngörülebilir olup olmadığına dair retrospektif olarak taranmıştır. Bu sayede hem mortalitesi yüksek hastalar tespit edilip tedavilerinde daha agresif davranılarak mortalite oranını düşürmek, hem de gereksiz hastane yatışları ile oluşacak iş gücü ve zaman kaybı ile maddi yükü azaltmak amaçlanmaktadır.

MATERYAL VE METOD: Bu çalışma 01.01.2011 – 01.02.2017 tarihleri arasında S.B.Ü. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi acil servisine mantar yeme sonrası bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı gibi zehirlenme şikayetleriyle başvuran ve İç Hastalıkları kliniği tarafından yatırılarak takip ve tedavi edilen hastalar üzerine retrospektif olarak yapıldı. Standart veri toplama formu oluşturuldu. Hastaların yaşı, cinsiyeti, yedikleri mantarın cinsi, komorbid hastalık varlığı, hastaneye başvuru sırasındaki biyokimya ve hemogram parametreleri kaydedildi. Hastaya uygulanan tedavi yöntemleri ,karaciğer ve böbrek yetmezliği gelişip gelişmediği, transplantasyon ihtiyacı olup olmadığı kaydedildi

BULGULAR: Çalışmaya katılan hastaların 68'i (%50) erkek, 68'i (%50) kadındır. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 39,5±14,8'dir. Hastaların en büyüğü 75 en küçüğü 18 yaşındaydı. Çalışmaya katılan 136 hastanın; %6,6 sı Diabetes Mellitus, %11'i Hipertansiyon, %0.7'si Kronik Böbrek Yetmezliği, %2,2 si İskemik Kalp Hastalığı, %2,9 u KOAH-Astım, %1,5 i Malignite, %3,7 si Tiroid Hastalığına sahipti. Hastaların 36 tanesine (%26,5) Karbon Filtreli Hemoperfüzyon uygulanmıştır. 26 tanesine (%19.1) Penisilin G tedavisi, 3 tanesine (%2,2) Silmarin tedavisi uygulanmıştır. Geri kalan hastalara destek tedavisi verilmiştir. Hastalardan 10 tanesinde(%7,4) Akut Karaciğer Hasarı gelişmiştir. 3 tanesinde ise (%2,2) Akut Böbrek Hasarı gelişmiştir. Hastaların 3 tanesi(%2,2) tüm müdahalelere rağmen ex olmuştur.Hastaların 68 i (%50) toplama mantar yemiştir. 27 si (%19) kültür mantarı yemiştir. 41 hastanın anamnezinde yediği mantarın türü kayıt edilmemişti.Fulminant Karaciğer Yetmezliği'ne göre MPV dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U $p<0,05$), Akut Karaciğer Hasarı'na göre RDW

dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U p=0,034 p<0,001), Akut Karaciğer Hasarı'na göre Mantar dağılımı açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktur. (Fisher's Exact p=0,118) Akut Karaciğer Hasarı gelişen 10 hastanın 8 i toplama mantar yemişti. Akut Karaciğer Hasarı gelişen hiçbir hasta kültür mantarı yememişti. Yetmezlik gelişen 2 hastanın ise yediği mantarın türü anamnez dosyasına kayıt edilmemişti. Akut Böbrek Hasarı olan 3 kişi olduğundan (n sayısı düşük) p değeri hesaplanamamıştır. Akut Böbrek Hasarı gelişen 3 hastanın tamamı toplama mantar yemişti. Ex olan 3 kişi olduğundan (n sayısı düşük) p değeri hesaplanamamıştır. Ex olan hastaların tamamı toplama mantar yemişlerdi.

TARTIŞMA: Çalışmamızda akut karaciğer hasarına göre MPV ve RDW dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır. (Mann-Whitney U p<0,05) NLO ve PLO dağılımı açısından ise istatiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Akut Böbrek Hasarı ve mortalite için ise istatiksel olarak yeterli hasta sayısına ulaşılamadığı için (3 hasta) değerlendirmeye gidilememiştir. Daha önce de belirttiğimiz gibi çalışmamızın esas amacı kolay ve ucuz olarak uygulanabilen hemogram parametrelerinden, hospitalizasyon ihtiyacının, karaciğer ve böbrek yetmezliğine gidişatın öngörülebilir olup olmadığına dair bilgi elde etmek ve bu sayede mortalitesi yüksek hastalar tespit edilip tedavilerinde daha agresif davranılarak mortalite oranını düşürmek, hem de gereksiz hastane yatışları ile oluşacak iş gücü ve zaman kaybı ile maddi yükü azaltmak amaçlanmaktadır. Bu doğrultuda mantar intoksikasyonlarında karaciğer yetmezliğine gidişatı öngörmede MPV ve RDW parametreleri yol gösterici olacaktır. Çalışmamızda hastaların hastaneye ilk başvuruları sırasındaki hemogram parametreleri kullanılmıştır. Hastaların yatışları sırasında yapılacak seri ölçümler, daha geniş hasta serilerinin incelenmesi, anamnezlerin daha detaylı alınıp kayıt edilmesi bu konuda bize daha kapsamlı bilgiler sağlayacaktır ve bu parametrelerin klinik kullanımını artıracaktır.

ANAHTAR KELİMELER: Mantar intoksikasyonu, mortalite, akut karaciğer hasarı, ortalama trombosit hacmi, eritrosit dağılım genişliği, NLO, PLO

7.ABSTRACT

INTRODUCTION AND AIMS: Fungal poisoning is an important public health problem that is common all over the world. The diagnosis of fungus poisoning is made by the presence of the story of eating a fungus, the evaluation of symptoms and findings. The type of fungus can be detected by macroscopic or microscopic examination of the fungus sample, but this method leads to a difficulty and time loss. A large number of patients who present with a mushroom poisoning complaint are found to have normal laboratory and laboratory findings at the time of admission. However, as patients may go to liver and kidney failure, they should be admitted to the hospital and treated 24-72 hours after clinical and biochemical follow-up. It is not clear which patients will go to liver and kidney failure. On the other hand, the time to start treatment is vital for patients. In the literature, there are studies that emphasize that early initiation of hemodialysis and appropriate timely liver transplantation is life-saving. However, hemodialysis and hospitalization and follow-up treatment of each patient causes an important time, labor force and loss of national income. In this study, patients admitted to the internal medicine clinic from the patients admitted to the Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital in the last 6 years with a mushroom poisoning were examined retrospectively for the predictability of the hospitalization requirement, the need for hospitalization, liver and renal failure It was screened. In this respect, it is aimed to determine the patients with high mortality, to decrease the mortality rate by treating them more aggressively, and to reduce the financial burden by the loss of work power and time that will be caused by unnecessary hospitalizations.

MATERIAL AND METHODS: This study was carried out between 01.01.2011 - 01.02.2017 between S.B.Ü. Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital was performed retrospectively on patients who were admitted to the emergency department with poisoning complaints such as nausea, vomiting, diarrhea and abdominal pain after eating and followed up and treated by the Internal Diseases Clinic. Standard data collection form was created. The age, gender, sex of the fungus, presence of comorbid disease, biochemistry and hemogram parameters were recorded. The treatment methods applied to the patient, whether liver and kidney failure developed, whether transplantation was needed or not.

RESULTS: Of the patients participating in the study, 68 (50%) were male and 68 (50%) were female. The average age of the patients participating in the study is 39,5 + 14,8. The largest of the patients was 75 and the youngest was 18 years old. Of the 136 patients who participated in the study; % 6,6 Diabetes Mellitus, % 11 Hypertension, % 0.7 Chronic Renal Failure, % 2.2 Ischemic Heart Disease, % 2.9 COLD-Asthma, % 1.5 Malignancy, % 3.7 had Thyroid Disease. Carbon-filtered hemoperfusion was applied to 36 patients (26.5%). Penicillin G treatment was given to 26 (19.1%) and Cilmarin treatment was applied to 3 (2,2%) patients. The remaining patient supportive care was given. Ten patients (7.4%) developed Fulminant Liver Failure. 3 (2.2%) developed Acute Kidney Damage. Three of the patients (2,2%) were exacerbated despite all interventions. 68 of the patients (50%) had eaten mushrooms. Twenty-seven (19%) had cultured mushrooms. There were statistically significant differences in terms of MPV distribution according to Fulminant Liver Failure. (Mann-Whitney U $p < 0,05$), there

is a statistically significant difference in RDW distribution according to Fulminant Liver Failure. (Mann-Whitney U p = 0.034 p <0.001), there was no statistically significant difference in fungal distribution according to Fulminant Liver Failure. (Fisher's Exact p = 0.111) 8 of the 10 patients who developed fulminant liver failure had ingested mushrooms. No patients who developed fulminant liver failure had eaten culture mushrooms. 2 patients who developed insufficiency had not been registered in the anamnesis file of the type of mushroom that they ate. It was not possible to calculate the value of p because there were 3 (n is low) acut kidney injuries. All three patients who developed acute renal failure had eaten mushrooms. Since there are 3 Ex (n is low) p value can not be calculated. All of the Ex patients had eaten mushrooms.

DISCUSSION: There is a statistically significant difference between our study and MPV and RDW distribution according to liver failure. (Mann-Whitney U p <0,05) No statistically significant difference was found in terms of NLO and PLO distribution. We could not go to the evaluation of renal insufficiency and mortality (3 patients) because the number of patients could not be reached statistically. As we mentioned before, we can obtain information about hemogram parameters which can be applied easily and inexpensively as the main objective of our study is to predict whether the need for hospitalization, liver and kidney failure can be predicted and it is aimed to decrease the mortality rate by treating the patients more aggressively by treating them with higher mortality rates and decreasing the financial burden with unnecessary hospitalizations. In this respect, MPV and RDW parameters will guide the progression of liver insufficiency in fungal intoxications. In our study, hemogram parameters were used for patients' first applications to the hospital. The series of measurements that will be made during the admission of patients, the examination of larger patient series, the more detailed recording and recording of the anamnesis will provide us with more comprehensive information and will increase the clinical use of these parameters.

KEYWORDS: Mushroom intoxication, mortality, acut liver injury, mean platelet volume, red cell distribution width, NLO, PLO

8.KAYNAKLAR

1.Öntürk YA, Uçar B. Eskişehir bölgesinde çocukluk çağı zehirlenmelerinin retrospektif değerlendirilmesi. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2003; 46: 103-113.

2.Akköse AŞ, Köksal Ö, Fedakar R, Emircan Ş, Durmuş O. 1996-2004 yılları arasındaki erişkin zehirlenme olguları. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2006; 32(1): 25-27

3.Ecevit Ç, Hızarcıoğlu M, Akgün Gerçek P, Gerçek H, Kayserili E, Gülez P, Apa H. Acil servise başvuran mantar zehirlenmelerinin retrospektif olarak incelenmesi. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 5(3): 11 - 14

4.Eren ŞH, Oğuztürk H, Korkmaz İ, Varol O. 2004 Yılı İçerisinde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na Başvuran Mantar Zehirlenmesi Vakalarının Değerlendirilmesi. C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi 2005; 27 (1): 15 – 18

5.Gücin F. Makromantarlar. Bilim ve Teknik 1994; 325: 75-79.

6.Hızel S, Dibek Mısırlıoğlu E, Özdoğan S, Kırlı E, Evliyaoğlu O, Aliefendioğlu D. Mantar Zehirlenmesi Olan Çocuk Olguların Değerlendirilmesi. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2007; 6 (5):341-344

7.Dibek Mısırlıoğlu E, Hızel S. Mantar Zehirlenmeleri, derleme. TAF Preventive Medicine Bulletin 2009: 8(3):281-284

8.Güler K. Güven Ö. Bozfakioğlu S. 22 Mantar İntoksikasyonu Vakasının Klinik, Laboratuar Özellikleri ve Tedaviye Cevapları: Tedaviye Erken Başlamanın Prognostik Önemi. T Klin. Gastroenterohepatoloji 1991, 2 (2):122-125

9.Vetter J. Toxins of Amanıta Phalloides, Toxicon 1998, 36 (1): 13-24.

10.Ganzert M, Felgenhauer N, Zilker T. Indication of liver transplantation following amatoxin intoxication. J Hepatol 2005; 42: 202–209.

11.Enjalbert F, Rapior S, Nouguier-Soule J, Guillon S, Amouroux N, Cabot C. Treatment of amatoxin poisoning: 20-year retrospective analysis. J Toxicol Clin Toxicol 2002; 40: 715–757.

12.Baytop, A., Farmositik Botanik, 6. Baskı, İstanbul Üniv. Yay.No.3637, Eczacılık Fak.Yay. No.58,İstanbul 1996

13.Hatfield,G.M.,"Toxic Mushrooms",in:Kinghorn.A.D.(Ed.), Toxic plants, 7-58, Columbia University Press, New York 1979

14.Mat,A.,Türkiye'de Mantar Zehirlenmeleri ve Zehirli Mantarlar,İlaveli 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul,2000

15.Baytop,T., "Türkiye'nin Zehirli Bitkileri", bkz.:Baytop.T.(Ed),Türkiye'de Zehirli Bitkiler, Bitki Zehirlenmeleri ve Tedavi Yöntemleri,5-130, İstanbul Üniv.Yay.No:3560,Gençlik Basımevi,İstanbul 1989

16.Spoerke, D.G., "Introduction to Identıfıcatıon and Toxıcology", in: Spoerke, D.G., Rumack B.H.(Eds), Handbook of Mushroom Poisoning,Diagnosis and Treatment, 1-7, CRC Press, Boca Raton 1994

17.Altıniğne, N., Berkan, T," Besin Değeri ve Toksisitesi İle Mantar", Pharmacia-JTPA 25: 55(3), 407-411, 1985.

18.Kaymakçalan,Ş., "Besinlerle Husule Gelen Kimyasal Zehirlenmeler", Ankara Üniv.Tıp Fak. Mec.XXI, IVJ213-1239, 1968

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

20.Çetin H. Dâhiliye ve Pediatri Kliniklerinde 2005 ve 2006 Yıllarında Mantar İntoksikasyonu Ön Tanısıyla Yatırılan Hastaların Retrospektif Değerlendirilmesi. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul, Uzmanlık Tezi, 2007; 65-66

21.Diaz JH. Evolving global epidemiology, syndromic classification, general management, and prevention of unknown mushroom poisonings, Crit Care Med 2005; 33, 2: 419-426

22.Diaz JH. Syndromic diagnosis and management of confirmed mushroom poisonings, Crit Care Med 2005; 33, (2): 427-436

23.Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, 12. baskı, Ankara, Pelikan Yayıncılık, 2009:948-951

24.Mat A. Halüsinojen Mantarlar. Bilim ve Teknik Kasım 1997; 359: 64-67.

25.Berger KJ. Guss DA. Mycotoxins revisited: Part II, The Journal of Emergency Medicine 2005; 28 (2): 175–183.

26.Goldfrank LR. Mushrooms. In: Goldfrank's Toxicologic Emergencies. Eighth Edition. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, et al (Eds). New York, McGraw-Hill, 2007, pp. 873–880

27. Karlson-Stiber C, Persson H. Cytotoxic fungi—An overview. Toxicon 2003; 42: 339–349

28.West PL. Lindgren J. Horowitz Z. Amanita smithiana Mushroom Ingestion: A Case of Delayed Renal Failure and Literature Review. Journal of Medical Toxicology 2009; 5, (1): 32-38

29.Saviuc PF, Danel VC, Moreau PA et al. Erythromelalgia and mushroom poisoning. J Toxicol Clin Toxicol 2001; 39: 403–407

30.Danel VC, Saviuc PF, Garon D. Main features of Cortinarius spp. poisoning: A literature review. Toxicon 2001; 39: 1053–1060

31.Kraft J, Bauer S, Keilhoff G, et al: Biological effects of the dihydroorotate dehydrogenase inhibitor polyporic acid, a toxic constituent of the mushroom Hapalopilus rutilans, in rats and humans. Arch Toxicol 1998; 72: 711–721

32.Bedry R, Baudrimont I, Deffieux G, et al. Wild mushroom intoxication as a cause of rhabdomyolysis. N Engl J Med 2001; 345; 11: 798–802.

33.Mantarlar, güncellenme tarihi:20.08.2009, Erişim tarihi: 21.08.2009, www.wikipedia.org/wiki/Fungus.

34.Himmelmann A, Mang G, Schnorf-Huber S. Lethal ingestion of stored Amanita phalloides mushrooms. Swiss Med Wkly 2001; 131: 616–617.

35.Mas A. Mushrooms, amatoxins and the liver, Journal of Hepatology 2005; 42: 166–169

36. Becker CE, Tong TG, Boerner U. Diagnosis and treatment of Amanita phalloides-type mushroom poisoning: Use of thioctic acid. West J Med 1976; 125: 100–109

37. Yamada EG, Mohle Boetani J, Olson KR et al. Mushroom poisoning due to amatoxin: Northern California, winter 1996 –1997.West J Med 1998; 169: 380–384 73

38.Soysal D, Çevik Ç, Saklamaz A ve ark. Coagulation disorders secondary to acute liver failure in Amanita phalloides poisoning: A case report. Turk J Gastroenterol 2006; 17 (3): 198-202

39.Krenova M. Pelclova D. Navratil T. Survey of Amanita phalloides poisoning: clinical findings and follow-up evaluation, Human & Experimental Toxicology 2007 26: 955–961

40.Mas A. Rode´s J. Fulminant Hepatic Failure. Lancet 1997, 349: 1081–1085.

41.Gill RQ, Sterling RK. Acute Liver Failure. J. Clin. Gastroenterol. 2001, 33 (3): 191–198.

42.Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drug, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine, Indian J Med Res 2006; 124: 491-504

43.Mat A. Dikkat! Mantar zehirlenmeleri. Bilim ve Teknik Ekim 1997; 358: 26-30.

44.Rainone F. Milk Thistle. American Family Physician 2005; 72, (7): 1285-1288

45.Dehmlow C, Jochen E, De Groot H. Inhibition of Kupffer Cell Functions as an Explanation for the Hepatoprotective Properties of Silybinin. Hepatology 1996, 23 (4): 749–754.

46.Doolan P.D., Walsh W.P.,Kyle L.H.,Wishinsky, R., Acetyl Salicylic Acid İntoxication: a propesed method of treatment. JAMA;146:105-106, 1951

47.Schreiner,G.E., The Role of Hemodialysis in Acute Poisoning. Arch intern Med.; 102:896-913, 1958

48.Schreiner,G.E., Masher,J.F., The Dialysis of Poisons. New Jersey Academic Medicine; 6: 310-324, 1960.

49.Maher, J.F., Schreiner, G.E., Editorial Review: The Dialysis of Poison. Transactions of the ASAOI ; 9: 385394, 1963

50.Winchester, J.F., Gelfand, M.C., Krepshield, J.H., Schreiner, G.E., Dialysis and Hemoperfusion of Poisons and Drugs-update. Transactions of the ASAOI; 23: 762-842, 1977.

51.Seyffart, G.,Dialysis and Hemoperfusion Treatment of Acute Poisoning. In Oxford Textbook of Clinical Nephrology, eds. Davison, A.M., Cameron, I.S., et al. Oxford Universty Press Inc. New York, pp: 1609-1623, 1998

52.Litovita, T.L., Felberg,L., Soloway, R.A., Ford, M., Geller, R., 1994 annual report of the American association of Poison Control Centers National Data Collection System. American Journal of Emergency Medicine, 13; 551,1995.

53.Olsen, K.R., Pond, S.B., Seward, J., Amanita phalloides- type mushroom poisoning. West J Med; 137:282-289, 1982

54.Mitchel, D.H., Amanita mushroom poisoning. Annu Rev Med; 31:51-57, 1980.

55.Wieland, T., Faulstick, H., Amatoxins, phallotoxins, phallolysin and antamanide: The biologically active components of poisonous amanita mushrooms. CRC Crit. Rev Biochen; 5: 185-260, 1978.

56.Beutler, J.A., Vargeer, P.P., Amatoxins American mushrooms. Evaluation of the Meixner test. Mycologia; 72:1142-1149, 1980

57.Logarenger A., Tuchweber B., Gicquaaud C., Toxicity of peptides of Amanita virosa mushrooms in mice. Fundam appl Toxicol;5: 1144-1152., 1985

58.Busi, C., Fiume, L., Costantino, D., Amanita toxinsin gastroduodenal fluid of patients poisoned by the mushroom Amanita phalloides. N Eng J Med; 300:800, 1979

59.Faulstich,H., New aspects of Amanita poisoning. Klin Nochenschr; 57:143-152, 1979

60.Cessi, C., Fiume, L., Increased toxicity of a-amanitin when bound to a protein,Toxicon 6, 309-310, 1969

61.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: 308-312

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

63.Tan HK. Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS), Annals Academy of Medicine 2004; 33 (3): 329-335

64.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

65.Heemann U, Treichel U, Loock J,Thomas P, Gerken G, Malago M, et al. Albumin Dialysis in Cirrhosis With Superimposed Acute Liver Injury: A Prospective, Controlled Study, Hepatology 2002; 36 (4): 949-958

66.Belliardo, F., Massano,G., Accomo,S., Amatoxins do not cross the placental barier; Lancet 7, 1381,1983.

67.Escuide L, Francoz C, Vinel JP, Moucari R, Cournot M, Paradis V, et al. Amanita phalloides poisoning: Reassessment of prognostic factors and indications for emergency liver transplantation. Journal of Hepatology 2007, 46: 466–473

68.Sandhaus L.M., Meyer P., How useful are CBC and reticulacyte reportsto clinicans?, Am J. Clin. Pathol. :118(5),787-93; 2002

69.Bath P.M.,Butterworth R.J., Platelet size: measurment,phsiology and vasculer disease. Blood coagül. fibrinolysis, 7(2),157-161;1996

70.Gasparyan A.Y., Ayvazyan L., Mikhailidis D.P.,Kritas G.D., Mean Platelet Volume: a link between thrombosis and inflamation? Curr Pharm Des., 17(1),47-58;2011

71.Yazıcı S., Yazıcı M., Erer M.,Çalık Y., Özhan H.,et all The Platelet indicesin patients with rheumatoid arthritis: mean platelet volume reflectsdisease activity platelets 21(2),122-125; 2010

72.Yılmaz B.et all, prognostic value of MPV and platelet to lymphcyte ratio in laryngeal carsinoma JCEI/ 7(2),134-138; 2016

73.S.G.Chu, R.C.Becker, P.B.Berger, D.L.Bhatt, J.W.Eikelboom, E.R.Mohler, M.P.Reilly, J.S.Berger, Mean Platelet Volume as a predictor of cardiovascüler risk: a systematic review and mataanalysis, HHS Author Manuscripts,PMC 3755496

74.Mean platelet volume in patients with type 2 diabetes mellitus,N. Papanas,G. Symeonidis,E. Maltezos,G. Mavridis,E. Karavageli,Th. Vosnakidis &G. Lakasas:Pages 475-478 Published online: 07 Jul 2009

75.Mean Platelet Volume: A Link Between Thrombosis and Inflammation?,Yuri Gasparyan, Armen; Ayvazyan, Lilit; P. Mikhailidis, Dimitri; D. Kitas, George, Current Pharmaceutical Design, Volume 17, Number 1, January 2011, pp. 47-58(12)

76.Trestrail J.H. III. Mushroom poisoning in the United States-an analysis of 1989 United States Poison Center data. J Toxicol Clin.,29:459-465;1991

77.Evrenkaya, T.R:,Atasoyu,M.E." Mantar zehirlenmelerinde ekstrakorporeal tedaviler" Türk Nefroloji ve Transplantasyon Dergisi 10(1): 14-18;2001

78.Aggarval,P., Wali, J., Environmental toxins: Mushrooms. In: Diagnosis &Managment of Common Poisonings, Oxford University Press; 384-388. 1997

79.Gücin,F., Mat,A., Işıloğlu, M., Kasım 1994 te İstanbul da meydana gelen mantar zehirlenmeleri, Ekoloji Dergisi, Sayı14, Ocak-Şubat-Mart, 1995

80.Manriquez O., Varas J., Rios J.C., Concha F., Paris E., Analysis of 156 cases of plant intoxication received in the Toxicologic Information Center at Catholic University of Chile. Vet Hum Toxicol; 44:31-32,2002

81- World J Gastroenterol. 2017 Feb 21;23(7):1262-1267. doi: 10.3748/wjg.v23.i7.1262. Predictors of poor outcomes in patients with wild mushroom-induced acute liver injury.Kim T, Lee D, Lee JH, Lee YS, Oh BJ, Lim KS, Kim WY

82..Tracy I George, Stanley L Schrier, Jennifer S Tirnauer. (2012). Automated hematology instrumentation

83.Gossmann J, Burkhardt R, Harder S, Lenz T, Sedlmeyer A, Klinkhardt U, Geiger H, Scheuermann E-H: Angiotensin II infusion increases plasma erythropoietin levels via an angiotensin II type 1 receptor-dependent pathway. Kidney international 2001, 60(1):83-86.

84.Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. Journal of the neurological sciences. 2009;277(1-2):103-108.

85.Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. J. Am. Coll. Cardiol. 2007;50(1):40-47.

86.Cavusoglu E., Chopra V., Gupta A., Battala V. R., Poludasu S., Eng C. ve Marmur, J.D. (2010). Relation between red blood cell distribution width (RDW) and all-cause mortality at two years in an unselected population referred for coronary angiography. International journal of cardiology, 141(2), 141-146.

87.Işık T., Uyarel H., Tanboga I. H., Kurt M., Ekinci M., Kaya A. ve Gibson, C. M. (2012). Relation of red cell distribution width with the presence, severity, and complexity of coronary artery disease. Coronary artery disease,23(1), 51-56.

88.Patel K. V., Semba R. D., Ferrucci L., Newman A. B., Fried L. P., Wallace R. B. ve Guralnik J. M. (2009). Red cell distribution width and mortality in older adults: a metaanalysis. The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, glp163.