



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

MANTAR ZEHİRLENMESİ OLGULARINDA NGAL'IN TANISAL VE PROGNOSTİK DEĞERİ

**DR. SULTAN ÖZSELÇUK
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. NEZİHAT RANA DİŞEL**

ADANA-2020



**T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

MANTAR ZEHİRLENMESİ OLGULARINDA NGAL'IN TANISAL VE PROGNOSTİK DEĞERİ

**DR. SULTAN ÖZSELÇUK
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. NEZİHAT RANA DİŞEL**

**Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Araştırma Fonunun TTU-2018-10071 nolu Projesi
ile desteklenmiştir.**

ADANA-2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bana yol gösteren Tez Danışmanım Doç. Dr. Nezihat Rana DİŞEL'e, Prof. Dr. Ahmet SEBE'ye ve diğer klinik hocalarım Prof. Dr. Zeynep KEKEÇ'e, Prof. Dr. Ayça AÇIKALIN AKPINAR'a,

Uzmanlık eğitimi boyunca birlikte çalıştığımız tüm asistan arkadaşlarıma ve bölüm sekreterimiz Hatice DEMİRCİ'ye,

Tüm Acil Servis hemşireleri, personel ve sekreterlerine,

Zor koşullarda beni okutan ve desteklerini esirgemeyen annem Fadime ÖZSELÇUK, babam İbrahim ÖZSELÇUK ve kız kardeşim Ayşenur ÖZSELÇUK'a teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla

Dr. Sultan ÖZSELÇUK

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mantarlar.....	3
2.2. Mantar Zehirlenmesi.....	3
2.2.1. Mantar Zehirlenmesinin Tarihçesi.....	3
2.3. Mantar Zehirlenmesinin Sınıflandırılması.....	5
2.3.1. Semptomların Başlangıç Süresine Göre Mantar Zehirlenmeleri.....	5
2.3.2. İçerdikleri Toksin Türüne Göre Mantarlar	5
2.3.2.1. Siklopeptit İçeren Mantarlar	5
2.3.2.2. Gyromitrin İçeren Mantarlar.....	10
2.3.2.3. Muskarin İçeren Mantarlar	12
2.3.2.4. Koprın İçeren Mantarlar	13
2.3.2.5. İbotenik Asit ve Musimol İçeren Mantarlar	14
2.3.2.6. Psilosibin İçeren Mantarlar	15
2.3.2.7. Gastrointestinal Toksin İçeren Mantarlar	16
2.3.2.8. Orellanin ve Orellin İçeren Mantarlar	16
2.3.2.9. Allenik Norleusin İçeren Mantarlar	17
2.3.2.10. Rabdomiyolizle İlişkili Mantarlar.....	18
2.3.2.11. Eritromelalji İlişkili Akromelik Asit İçeren Mantarlar	20
2.3.2.12. Ensefalopatiye Neden Olan Mantarlar.....	20
2.3.2.13. İmmün Aracılı Hemolitik Anemi (Paksillus Sendromu) Yapan Mantarlar.....	21
2.3.2.14. Likoperdonozis	22

2.3.2.15. Hipoglisemik Mantarlar	22
2.3.2.16. Hiperkalsitoninemi Yapan Mantarlar	23
2.3.2.17. Pansitopeni Yapan Mantar Zehirlenmeleri	23
2.3.2.18. Shiitake Mantar Dermatiti	23
2.3.2.19. Trikotesen Mantar Zehirlenmesi.....	24
2.3.3. Oluşturdukları Klinik ve Sendromlara Göre Mantarlar	24
2.3.3.1. Akut Böbrek Hasarı ile Seyreden Mantar Zehirlenmeleri	26
2.3.3.1.1. Erken Primer Nefrotoksisite	26
2.3.3.1.2. Gecikmiş Primer Nefrotoksisite.....	27
2.4. Acil Servisimizde Mantar Zehirlenmesi Yönetimi	27
2.5. Akut Böbrek Hasarı	29
2.5.1. Akut Böbrek Harasında Kullanılan Güncel Belirteçler	31
2.5.1.1. En Çok Kullanılan Renal Biyobelirteçler: Serum Kreatinin (SCr) ve serum Cystatin C (Cys-C).....	33
2.5.1.2. Neutrophil Gelatinase Asociated Lipocalin (NGAL)	34
2.5.1.2.1. NGAL Biyolojisi.....	35
2.5.1.2.2. İdrarda NGAL Kaynakları	36
2.5.1.2.3. Plazmada NGAL Kaynakları	37
2.5.1.2.4. NGAL'in Fonksiyonları.....	38
2.5.1.2.5. ABH Tahmininde NGAL.....	39
2.5.1.2.6. ABH'da Kritik Bakım Ortamında NGAL'in Kullanımı	39
3. MATERYAL METOD	41
3.1. İstatistiksel Değerlendirme	45
3.2. Araştırmada Kullanılan Çalışma Föyü	47
4. BULGULAR.....	48
4.1. Mantar Zehirlenmesi ile Acile Başvuran Hastaların Bulgularının İncelenmesi ..	48
4.2. Çalışma Hastalarının Veri ve Bulguları.....	54
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇLAR.....	70
7. KAYNAKLAR	73
8. ÖZGEÇMİŞ	84

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Siklopeptid içeren mantar zehirlenmelerinde 4 klinik fazı	8
Tablo 2. King college kriterleri	10
Tablo 3. Acut kidney injury network (AKIN) ve RIFLE sınıflandırması	30
Tablo 4. Kdigo kriterleri	30
Tablo 5. ABH teşhisinde kullanılan biyobelirteçler	32
Tablo 6. Laboratuvar referans aralıkları	42
Tablo 7. Hastaların tanıtıcı özelliklerine ait bulgular.....	49
Tablo 8. Hastaların fizik muayene bulgularının incelenmesi.....	51
Tablo 9. Hastaların 0. saat, 6. saat ve 3. gün laboratuvar bulgularının incelenmesi	52
Tablo 10. Hastaların geliş tansiyon ve NGAL değerlerinin kıyaslanması	53
Tablo 11. Hastaların tanıtıcı özelliklerine ait bulgular.....	54
Tablo 12. Hastaların fiziki muayene bulgularının incelenmesi.....	56
Tablo 13. Hastaların nabız tansiyon ve NGAL kıyaslaması.....	57
Tablo 14. Hastaların 0. saat, 6. saat ve 3. gün laboratuvar bulgularının incelenmesi	58
Tablo 15. Hastaların kreatinin 0. saat bulgularının idrar ve serum NGAL 0. saat bulguları ile karşılaştırılması.....	59
Tablo 16. Hastaların kreatinin 6. saat bulgularının idrar ve serum NGAL 6. saat bulguları ile karşılaştırılması.....	59
Tablo 17. Hastaların 0. ve 6. saat idrar ve serum NGAL bulgularının karşılaştırılması	60
Tablo 18. Hastaların 0., 6. saat ve 3. gün idrar ve serum NGAL bulgularının incelenmesi	60
Tablo 19. Delta kreatinin ile idrar ve kan NGAL değerlerinin kıyaslanması	61
Tablo 20. Hastaların idrar NGAL 0., 6. saat bulgularının delta kreatinin ile korelasyonu	61
Tablo 21. Hastaların serum NGAL 0., 6. saat bulgularının delta kreatinin ile korelasyonu.....	61
Tablo 22. Hastaların İdrar NGAL ve Serum NGAL değerleri açısından AST, ALT, pH, WBC, Hb, PLT*10 ³ , kreatinin bulguları açısından karşılaştırılmaları	63

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Amanita phalloides	6
Şekil 2. α -amanitin toksininin yapısı	7
Şekil 3. α -amanitin karaciğerde toksisite mekanizmaları	7
Şekil 4. Gyromitra esculenta	11
Şekil 5. Morchella esculenta	11
Şekil 6. Inocybe maculata	12
Şekil 7. Coprinus atramentaria	13
Şekil 8. Amanita muscaria	14
Şekil 9. Amanita pantherina	14
Şekil 10. Psilocybe semilanceata	15
Şekil 11. Cortinarius türleri	17
Şekil 12. Tricholoma ilikae	19
Şekil 13. Lycoperdon perlatum	22
Şekil 14. Lentinula edodes	24
Şekil 15. NGAL'in fonksiyonları	39
Şekil 16. Gtein 1100 immunofluorescence quantitative analyzer	43
Şekil 17. NGAL fast test kiti kutu içeriği	43
Şekil 18. NGAL fast test kiti	44
Şekil 19. NGAL testinin yapılışı	45
Şekil 20. Hastaların geliş şikayetleri	49
Şekil 21. Mantarın temin edildiği kaynak	50
Şekil 22. Hastaların varolan ek hastalıkları	51
Şekil 23. Hastaların kullandıkları ilaçlar	52
Şekil 24. Tedavide kullanılan ilaçları ve tedavi amaçlı kullanılan girişimler	52
Şekil 25. Hastaların geliş şikayetleri	55
Şekil 26. Mantarın temin edildiği kaynaklar	55
Şekil 27. Hastaların ek hastalıklarına ilişkin bulguların incelenmesi	57
Şekil 28. Hastaların kullandıkları ilaçların incelenmesi	58

KISALTMALAR LİSTESİ

ABH	: Akut Böbrek Hasarı
AHDA	: Aminoheksadienoik Asit
ALT	: Alanin Amino Transferaz
AP	: Alkalen Fosfataz
AST	: Aspartat Amino Transferaz
ATN	: Akut Tübüler Nekroz
BUN	: Kan Üre Azotu
CPK	: kreatinin Fosfokinaz
Cr	: Kreatinin
CRP	: C-Reaktif Protein
Cys-C	: Serum Sistatin
DİK	: Dissemine İntravasküler Koagülopati
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
Gİ	: Gastrointestinal
IGFBP7	: İnsülin like Growth Factor-Binding Protein
IgG	: İmmünglobulin G
IL-18	: Interleukin-18
K	: Potasyum
KBH	: Kronik Böbrek Hasarı
KIM-1	: Kidney Injury Molecul-1
L-FABP	: L-type Fatty Acid-binding
miRNA	: mikroRNA
MK	: Midkin
Na	: Sodyum
NAC	: n-asetilsistein
NAG	: N-asetil- β -D-glukozaminidaz
NGAL	: Nötrofil Jelatinaz İlişkili Lipokalin
ProCT	: Prokalsitonin
RBP	: Retinol Binding Protein
SCr	: Serum Kreatinin

TGT	: γ Glutamil Transpeptidaz
TIMP	: Tissue Inhibitor MetalloProteinaz-2
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi
α-GST	: α -Glutasyon S-Transferaz
β_2M	: β eta ₂ .mikroglobulin
π-GST	: π -Glutasyon S-Transferaz



ÖZET

Mantar Zehirlenmesi Olgularında NGAL'in Tanısal ve Prognostik Değeri

Giriş ve Amaç: Mantar zehirlenmesi olguları çeşitli şikayetler ile acil servise başvurmaktadırlar. Bazı olgularda da böbrek yetmezliği gelişmektedir. Böbrek hasarının erken tespiti büyük önem arz etmektedir. Çalışmamızda mantar zehirlenmesi ile acil servise başvuran 18 yaş ve üstü hastalarda akut böbrek hasarlanmasının erken dönemde tespiti için NGAL'in bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmayı hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na 1 Eylül 2017-31 Mayıs 2019 tarihlerinde başvuran 18 yaş üstü olup dahil edilme kriterlerine sahip hastalar çalışmaya alındı. Hastaların demografik özellikleri, özgeçmişleri, şikayetleri, fizik muayeneleri değerlendirildi. Sıfırncı saat, 6. Saat ve 3. Gün kreatinin ile 0. Saat ve 6. Saat kan ve idrar NGAL seviyelerine (otoanalizer Getein cihazı ile) bakılarak NGAL ile kreatinin değişimi arasındaki ilişki araştırıldı. Çalışma şartlarını karşılayan 47 hastanın verileri incelendi.

Bulgular: 47 hastanın 24'ü (% 51,1) erkekti. Hastaların yaş ortalamaları erkeklerde $49,83 \pm 18,40$ (18- 84 yaş), kadınlarda $41,17 \pm 15,05$ (20-69 yaş) idi ($p=0,085$). En sık şikayetler, bulantı ($n=39$, % 83), kusma ($n=39$, % 83), karın ağrısı ($n=21$, (% 44,7) idi. Ortalama yatış süreleri $1,28 \pm 0,61$ (1-3 gün) idi. Sıfırncı ve 6. saat NGAL ortalama değerleri sırasıyla idrar için $379,57 \pm 397,57$ ve $421,03 \pm 506,71$; serum için $1116,17 \pm 762,47$ ve $1260,86 \pm 1103,13$ idi. WBC 0. saat ile serum 0. ve 6.saat arasında anlamlı ilişki vardı (0. saat $p=0,009$, 6. saat $p=0,017$). Sıfırncı ve 6. saat platelet değerleri ile 0. saat serum NGAL seviyeleri arasında anlamlı ilişki vardı (0. saat platelet $p=0,013$, 6. saat platelet $p=0,008$). İdrar 0. saat NGAL ile delta kreatinin 0-3 arasında yakın ilişki vardı ($p= 0,052$). Serum 6. saat NGAL değeri ile delta kreatinin 0-3 arasında yakın kuvvetli ilişki vardı ($p=0,035$). İdrar 0. ve 6. saat NGAL arasında zayıf ($p=0,005$), idrar delta kreatinin 6-3 ile 0-3 arasında orta ($p=0,000$), serum 0. ve 6. saat NGAL arasında orta ($p=0,000$), delta kreatinin 0-3 ile serum 6. saat NGAL arasında zayıf ($p=0,026$), delta kreatinin 6-3 ile 0-3 arasında orta derece korelasyon vardı ($p=0,000$).

Tartışma ve Sonuç: Hastaların 0. ve 6. Saat serum NGAL değerleri yüksek olmasının serum kreatinin değerinin 3. Gün yükselebileceğini gösterebilir. Bu nedenle NGAL, 18 yaş ve üstünde mantar yemeye bağlı acil servise başvuran olgularda böbrek hasarlanmasını erken gösterebileceği bir biyomarkır olarak kullanılabilir. NGAL değeri WBC ve platelet sayısından etkilenebilir. Bu konuda daha çok araştırma gerekmektedir.

Anahtar Sözcükler: Akut böbrek hasarı, Kreatinin, Mantar, NGAL.

ABSTRACT

The Prognostic Worthy Of NGAL in Mushroom Poisoning Cases

Introduction and Aim: Patient might have different presentation due to mushroom poisoning. Some cases might have renal injury. It is very important to determine acute renal injury early phase. The aim of our study is to determine the utility of Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin as a biomarker in predicting renal injury in the early phase of the patients aged over 18 with complaints due to mushrooms.

Materials and Methods: The patients who were admitted to the Cukurova University Medicine School ED between 11th September 2017 and 31st May 2019 with complaints after eating mushroom who over 18 years old and have the inclusion criteria and given written consent were included in the study. The demographic characteristics, past medical history, complaints and physical findings of the patients were evaluated beside biochemical and hematologic test urine and serum NGAL on the 0. and 6. Hours and 3. Day of the patients were measured. 47 cases were included.

Results: There were 24 (51%) males. The mean age was 49.83 ± 18.40 (18-84 ages) in the males, 41.17 ± 15.05 (20-69 ages) in the females. Most common complaints were nausea (39, 83%), vomiting (39, 83%) and abdominal pain (21, 44.7%). Mean hospitalisation time was 1.28 ± 0.61 (1-3 days) days. Mean urine NGAL 0. and 6. hours were 379.57 ± 397.57 and 421.03 ± 506.71 . Mean plasma NGAL 0. and 6. hours were 1116.17 ± 762.47 and 1260.86 ± 1103.13 . WBC 0. hour and NGAL serum 0. and 6. hour measurement were statistically significant (0. hour $p=0.009$, 6. hour $p=0.017$). NGAL 0. hour and platelet 0. and 6. hours measurement were statistically significant (0. hour platelet $p=0.013$, 6. hour platelet $p=0.008$). Urine NGAL 0. hour and delta creatinin 0-3 measurement were statistically significant ($p=0.052$). Serum NGAL 6. hour and delta creatinin 0-3 measurement were statistically significant ($p=0.035$). There was weak correlation between urine 0. and 6. hour urine NGAL ($p=0.005$), intermediate correlation between delta creatinin 6-3 and 0-3 ($p=0.000$), weak correlation between serum 0. and 6. hours NGAL ($p=0.000$), intermediate correlation serum 6. hour NGAL and delta creatinin 0-3 ($p=0.026$).

Conclusion: Elevated 0. hour urine and 6. hour serum NGAL levels might predict elevation of serum creatinin on the 3. day. For this reason, NGAL maybe used as a biomarker in patients over 18 years old who may have renal injury due to mushrooms. NGAL assays maybe affected with WBC and platelet count. Further studies are needed in this field.

Keyword: Acute renal injury, Kreatinin, Mushroom, NGAL.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mantar yeme alışkanlığı ülkemizde oldukça yaygındır. Hem yabani hem de market mantarları besin olarak sıkça tüketilmektedir. Halk arasında kuzu göbeği mantarı, çintar mantarı, çim mantarı, katran mantarı, siyah elmas olarak da bilinen trüf mantarlarını toplamak için doğa yürüyüşleri düzenlenmektedir. Bazı yabani mantarların çok kıymetli olarak değerlendirilmesi ve lezzeti nedeniyle çok pahalı fiyatlarda alıcı bulması mantar toplayıcılığının da her zaman var olmasına neden olmaktadır. Mantar zehirlenmesi olguları ilkbahar ve sonbahar aylarında artmaktadır.¹ Çünkü bu aylarda yağışlı havanın da etkisiyle, doğada artan mantarların toplanma ve tüketimi de artmaktadır.

Mantar tüketimine bağlı şikâyeti olan olgularda en sık bulantı, kusma karın ağrısı ve ishal görülür. Sıklıkla besin zehirlenmesi şeklinde etkilenim olur. Ancak aynı şikâyetlerle başlayan karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, santral sinir sistemi etkilenmesi de görülebilir. Bunlar daha seyrek görülse de ölümcül olanları, besin zehirlenmesinden ayırmak her zaman mümkün olmaz. Bazen semptomların başlama zamanı ve etkilenen organa yönelik laboratuvar bozuklukları ipucu verir. Örneğin hızla transaminaz yüksekliği yapan amanita zehirlenmelerinde, sonrasında yetmezliğe gidebilecek karaciğer etkilenmesi olgularının görece olarak daha erken tanınması ve dolayısıyla özgül tedavi başlanması mümkün olabilir.¹ Oysa hangi hastalarda böbrek hasarının gerçekleşeceğinin bilinmesi sıklıkla ilk saatlerde mümkün olmadığı gibi, daha çok 24-36 saatten başlayıp günler haftalara dek geciken klinik ve laboratuvar bozuklukları ile anlaşılır.¹ En çok kullanılan böbrek hasarı göstergesi belirteci olan kreatinin bu hastaların erken tanınmasını sağlayamamaktadır. Oysa bir belirteç ile henüz kreatinin yükselmeden bu hastaların tanınabilmesi önlem, erken tedavi, morbidite ve hatta mortalite açısından önemlidir.² Bu nedenle böbrek yetmezliği gelişmeden erken dönemde böbrek hasarını tespit edebilecek biyobelirteçlere sahip olabilmek hayati öneme haizdir.² Pek çok durumda kullanılmak üzere, böbrek hasarının erken tespitinde kullanılabilecek biyokimyasal biyobelirteçler tanımlanmıştır.² Bunlardan bir tanesi olan nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), radyokontrast madde, nefrotoksik kemoterapi ilaçları, sepsis ve mantar dışı bazı zehirlenmelerde böbrek hasarlanmasının erkenden tanınması amacıyla kullanıldığı çalışmalarla, ümit vadeden bir biyobelirteç

olarak anılmaktadır.^{3,4} Yapılan alışmalar, NGAL'in kanda ve idrarda kreatininden çok daha erken yükselerek böbrek hasarını tespit ettiğini göstermektedir.² Mantar zehirlenmesinde böbrek hasarının tespiti için NGAL biyobelirteci ile yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızdaki amacımız, başka etiyolojilere bağlı akut böbrek hasarlanmasında idrar ve serumda kreatininden erken yükseldiği gösterilmiş olan NGAL'in, acil servise mantar yeme sonrası çeşitli şikayetlerle başvuran, normal serum kreatinin değerlerine sahip hastalarda, daha sonra ortaya çıkabilecek kreatinin yksekliliklerini ve dolayısı ile böbrek hasarlanmasını tahminde kullanılabilişliğini araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mantarlar

Mantarlar latince: fungus mantar fungi mantarlar olarak adlandırılırlar, çok hücreli ve tek hücreli olabilen ökaryotik kapsayan bir canlılar dünyası ve şapkalı mantarların tümüne halk arasında verilen genel addır.

Dünyanın her yerinde bulunurlar. Fazla nemli yerlerde daha çokturlar. Yeryüzünde 1,5 milyon kadar mantar türü olduğu düşünülmekte ise de günümüzde sadece 69.000 kadar türü tanımlanmıştır. Çoğu insan, mantarların bitki olduğunu düşünmektedir, ancak mantarlar bitki değildir. Çünkü, mantarlar kendi besinlerini üretemezler. Bu yüzden mantarlar üretici değil, ayrıştırıcıdır.

Mantarlarla ilgili sistematik çalışmalar 250 yıllık bir geçmişe dayansa da bazılarının özellikleri yüzyıllardır bilinmektedir. Bira üretiminde, ekmek hamurunun kabartılmasında, şarap yapımında insanlık tarihinde hep kullanılmışlardır. Meksika ve Guatemala halkları bazı halusinojenik mantarları dini ve mitolojik törenlerde kullanmışlardır. Yine bazı mantarlar Kuzey Amerika yerlileri ve Çinliler tarafından tıbbî amaçla kullanılmışlardır.

Şapkalı mantarların ilk olarak Proterozoik Devir’de (4 milyar–570 milyon yıl önce) ortaya çıktıkları düşünülmektedir. İnsanların şapkalı mantarları kullanımıysa Paleolitik Devir’e (yontma taş devrine) kadar uzanmaktadır. Tarihsel kayıtlar, şapkalı mantarların pek de iyi niyetleri olmayan amaçlar için kullanıldıklarını ortaya koymaktadır. II. Claudius ve Papa VII. Clement’in düşmanları tarafından zehirli bir mantar türü olan Amanita ile zehirlendiği yazılmıştır. Bir efsaneye göre de Buddha, bir köylünün ona sunduğu toprak altında yetişen bir mantarı yediği için ölmüştür.

2.2. Mantar Zehirlenmesi

2.2.1. Mantar Zehirlenmesinin Tarihçesi

Binlerce yıl boyunca, mantarlar insan beslenmesinin bir parçası olarak kullanılmıştır.¹ Mantarlar, çeşitli bitkisel proteinler, mineraller ve vitaminler bakımından zengin, düşük kalorili bir yiyecek olarak kabul edilir. Bazı ülkelerde mantarlara “fakirler için et” denir. Ek olarak, mantarlar tıbbi amaçlar için yaygın olarak

kullanılmıştır.² Mantarların tıbbi kullanımı beş bin yıl öncesine dayanmaktadır.³ Ayrıca, Taofiq ve ark.,⁴ mantar özleri ve bileşiklerinin kozmetiklerde kullanımını tarif etmiştir.

Mantarlar krallığının familyası içinde, klinik açıdan ilgi çekenler olan Basidiomycota ve Ascomycota, gelişimlerinin son aşamasında mantar olarak adlandırılan sporlu tam gövdeli meyveler olarak kendini gösterir. Mantar tüketicileri için, lezzet, doku ve toksisite dahil olmak üzere sınırlamalarla belirlenen tüketime uygun; çok az yenilebilir cins ve tür vardır. Bu alt grupların toksisite mekanizmaları iyi anlaşılmıştır.

Mantar zehirlenmeleri, yaygın olarak mantarın doğada toplanıp yenilmesiyle oluşmaktadır. Bazı mantarlar kötüye kullanım amacı ile halüsinojenik etkilerinden faydalanmak için kullanılırken özellikle çocuklarda yanlışlıkla tüketme nedeniyle de meydana gelmektedir. Nadir olarak bazı mantarların sporlarından da etkilenilerek zehirlenme oluşmaktadır.

Halüsinojenik mantarlar, eski zamanlardaki dini ritüellerde ve davranışlarda kullanılmıştır. Bu bağlamda, 2000 civarında, halüsinojenik mantar, sinek agarik (*Amanita muscaria*) suyu⁶ Hindistan'da kullanılmıştır. Azteklerin dini törenlerinde *Psilocybe* mantarları kullanılmıştır.⁷⁻¹⁰ İspanyada, Villar del Humo yakınlarındaki tarih öncesi kaya sanatı, 6000 yıl önce dini ritüellerde *Psilocybe hispanica*'nın kullanımını yansıtmaktadır.¹¹

Psikoaktif mantarların (muhtemelen *Psilocybe mairei*) kullanıldığı en eski kaya oymaları, 6500-9000 yıl önce yapıldığı tahmin edilen Afrika'da bulunmuştur. Bu çizimler Cezayir'de (Tassili mağaraları), Libya'da (Tadrart Acacus Dağı), Çad'da (Ennedi Platosu) ve Mısır'da (Jebel Uweinat Dağı) keşfedilmiştir.¹² Halüsinojenik mantarların mevcut kullanımı son zamanlarda tarif edilmiştir.¹³ Ancak, insan sağlığını tehdit eden en önemli husus mantarın mutfakta beslenme amaçlı kullanılmasıdır.

Yeryüzünde insana toksik etki gösteren 100 çeşit mantar olduğu görülmektedir. Bu mantarların da birçoğu hafif ve orta şiddette gastrointestinal şikayetlere neden olmaktadır. Az sayıdaki bazı türler şiddetli semptomlar oluşturup ölümle sonuçlanan tablolara sebep olabilir. Ülkemiz mantar florası açısından oldukça zengindir. Özellikle yağışlı geçen ilkbahar ve sonbahar aylarında tüketilmesi nedeniyle mantar zehirlenmeleri sık görülmektedir. Ülkemizde her yıl sadece kırsal kesimlerde değil, şehirlerde orman gezilerinde de mantar yeme nedeniyle ölümle sonuçlanan ciddi zehirlenmeler görülmektedir.¹

Mantarın türüne göre zehirlenme bulguları değişmektedir. Aynı zamanda yenilen mantarın miktarı, mevsim, mantarın yaşı, coğrafik bölgesi ve hazırlanış şekline; ayrıca zehirlenen bireylere göre de toksik bulgular değişebilir.¹⁴

2.3. Mantar Zehirlenmesinin Sınıflandırılması

Mantarlar, maruz kalan kişide çok çeşitli klinik semptomlara ve bulgulara neden olmaktadır. Erken tanısı ve tedavisinin gecikmemesi açısından büyük önem arz etmektedir. Bu sebeple birkaç çeşit sınıflama yapılmaktadır. En sık kullanılan üç sınıflama; başlangıç süresine göre, toksin türlerine göre ve yenilen mantarın hastada oluşturduğu klinik ve sendromlara göre yapılmaktadır.

2.3.1. Semptomların Başlangıç Süresine Göre Mantar Zehirlenmeleri

a) Erken Başlangıçlı Belirti Gösteren Mantarlar (ilk 3 saatte)

- Gastrointestinal belirtiler
- Nörolojik belirtiler
- Muskarinik belirtiler

b) Ara (Orta –İntermediate) Dönem Başlangıçlı Mantarlar (5-24 saatte)

- Nörolojik belirtiler
- Gastrointestinal belirtiler

c) Geç Başlangıçlı Belirti Gösteren Mantarlar (>24 saatte)

- Hepatik belirtiler
- Gastrointestinal belirtiler
- Renal belirtiler

2.3.2. İçerdikleri Toksin Türüne Göre Mantarlar

2.3.2.1. Siklopeptit İçeren Mantarlar

Mantara bağlı ölümlerin çoğu siklopeptid içeren cinslerle meydana gelmektedir. Bu mantarlar Amanita. verna, A. virosa ve A. phalloidesi içeren bazı amanita cinsleri, Gallerina autumnalis, G.marginata, G.venelata, Lepiota helveola, L.josserandi ve L.brunne oincarnatadır.

Amanita falloides ülkemizde “köy göçürten” veya “evcik kıran” olarak da bilinir. İlkbahar ve sonbahar aylarında, ormanlık ve çayırılık alanlardan toplanan şapkalı mantarlar (çayır mantarları) ile karıştırılarak yanlışlıkla yenilmektedir.¹⁴

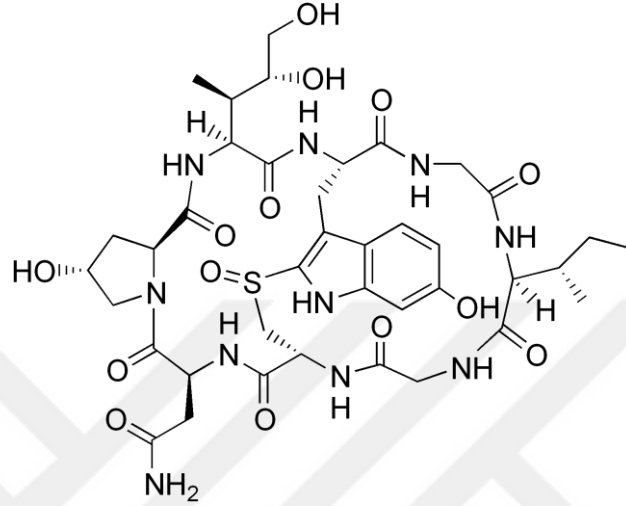


Şekil 1. *Amanita phalloides*¹⁵

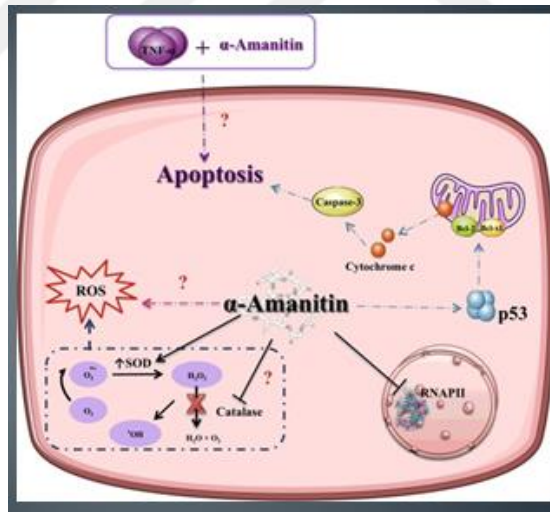
Amanita phalloides amotoksinlerin (siklik oktopeptidler), fallotoksinlerin (siklik heptapeptidler) ve virotoksinlerin (siklik heptapeptidler) en iyi çalışıldığı 15-20 siklopeptidi içerirler. Temel fallotoksin olan falloidin, hızlı etkileyen bir toksindir; ancak amanitin daha gecikmiş belirtiler çıkarmaya meyillidir. Falloidin aktin polimerizasyonunu engeller ve hücre membran fonksiyonlarını bozar, ama sınırlı oral emilim sebebiyle toksisite oranı düşüktür. Çoğu zaman gastrointestinal disfonksiyonu ile sınırlıdır.

Amatoksinler, siklopeptidlerin en zehirli olanlarıdır, hepatik, renal ve santral sinir sistemi (SSS) hasarına sebep olurlar. Alfa-amanitin insan toksisitesinden sorumlu olan birincil toksin amatoksindir. Bir gram kuru *A. falloides*ten yaklaşık 1,5-2,5 mg amanitin elde edilir, bazı *lepiota* türlerinden ise 3,5 mg/grama kadar elde edilir. Amatoksinler ısıya dayanıklı olup suda çözünmezler, pişirilmeyle parçalanmazlar ve depolanma sonrası uzun dönem dayanıklı kalabilirler. *Amanita phalloides*'in 7-8 ay dondurucuda kaldıktan sonra tüketildiğinde bile ölümün olduğu olgu bildirilmiştir. 20 gramlık bir mantardan insan için letal kabul edilen 0,1 mg/kg den fazla amanitin elde edilir. Alfa-amanitin RNA polimeraz-2'yi engelleyerek DNA transkripsiyonunu önler. Hedef organlar yüksek hücre dönüşüm hızının olduğu gastrointestinal yol epiteli, hepatositler ve böbreklerdir. Patolojik bulgular arasında steatoz, santral zonal nekroz ve sentrilobüler

hemoraji olup, büyük portal triadların kenarlarında canlı hepatositler mevcuttur. Amanitinler gastrointestinal yoldan hızlı ancak az emilirler ve α -amanitin enterohepatik sirkülasyona girer. Amatoksinler proteinlere sınırlı bağlanırlar ve alımdan 24-48 saat içinde plazmada düşük konsantrasyonda bulunurlar.



Şekil 2. α -amanitin toksininin yapısı



Şekil 3. α -amanitinin karaciğerde toksisite mekanizmaları

i. Klinik belirtiler ve tedavi: Amatoksin zehirlenmelerinde geç başlangıçlı gastrointestinal semptomlar görülür, hipovolemi ve hipoglisemi gelişir. Gastroenterit tablosu genellikle 12 saat içinde düzelir ve hastanın iyileştiği düşünülür; ancak bu sessiz dönemde karaciğer hasarı başlamıştır ve 3-4. günlerde karaciğer hasarı semptomatik olur. Hızla sarılık ve sağ üst karın ağrısı gelişir, hastanın bilinci bozulabilir. Karaciğer

enzimleri, bilirubin ve protrombin zamanı hızla yükselir. Böbrek fonksiyonlarında toksine bağlı veya hepatorenal sendroma bağlı bozulma görülebilir ve hasta bir hafta içinde kaybedilebilir. Serum transaminazları mantar alımından sonraki ilk 36-72 saat içinde yükselmeye başlar. Amilaz ve lipaz seviyelerinde artış, nötrofil lenfosit ve trombosit seviyelerinde azalma, tiroid fonksiyonlarında bozulma da görülebilir.

Tablo 1. Siklopeptid içeren mantar zehirlenmelerinde 4 klinik fazı

1. Latent faz (0-24 saat)	Aseptomatik
2. Gastroenterit fazı (6-24 saat)	Bulantı, kusma, ishal, karın ağrısı, hematüri
3. Rölatif iyileşme fazı (24-72 gün)	Aseptomatik, hepatik enzim yükselmesi
4. Karaciğer fazı (4-9 gün)	Hepatik ve renal hasar, ensefalopati, koma, ölüm

Amatoksin içeren mantar zehirlenmeleri için antidotlar veya spesifik tedaviler yoktur. Karaciğer nakli olmadan, akut karaciğer yetmezliği olan amatoksin içeren mantar zehirlenmesinden sonra % 10 ila % 30'luk bir olgu ölüm oranı meydana gelir.¹⁶

Amatoksin zehirlenmesi için genel yönetim stratejileri hem gastrointestinal arındırma teknikleri (örneğin, amatoksinlerin enterohepatik dolaşımını bozan çok dozlu aktif kömür) hem de ekstrakorporeal çıkarma tekniklerini (örneğin, kömür hemoperfüzyonu, moleküler emici yeniden dolaşım sistemleri ve fraksiyonlu plazma değişimi) içerir.^{17,18} Moleküler emici devridaim sistemleri ve fraksiyone plazma absorpsiyon ve ayırma sistemleri gibi amatoksinlerin ekstrakorporeal olarak çıkarılması için son teknikler birkaç olgu serisinde başarıyla kullanılmış, ancak randomize kontrollü çalışmalarla doğrulanamamıştır.

Amatoksinin idrarla atılımını iyileştirmek için 100-200 ml/sa'lik idrar çıkışı önerilmiştir.¹⁹

Amatoksin zehirlenmesi için ilaç tedavisi stratejilerinin tümü toksine spesifik değildir. Büyük randomize kontrollü çalışmalardan hiçbiri net olarak amatoksin hepatotoksitesinin tersine çevrilmesinde etkili olmamıştır. Tek tek veya kombinasyon halinde en sık uygulanan ilaç tedavileri; intravenöz benzilpenisilin, n-asetilsistein (NAC), simetidin ve silimarindir.²⁰

Benzilpenisilinin , α -amanitinin hepatik alımını, taşıyıcı proteinini inhibe ederek bloke ettiği varsayılmaktadır, ancak bu, deney hayvanlarında veya insanlarda doğrulanmamıştır. Normal dozlar ilk gün 1.000.000 IU/kg ve sonraki iki gün için 500.000 IU/kg'dır.

N-asetilsistein, bir glutasyon öncüsü, bir antioksidan ve serbest bir radikal temizleyicidir. N-asetilsisteinin kullanımı da asetaminofen zehirlenmesi için kullanılanlara benzer dozlarda önerilmiştir. (Oral NAC tedavisi: 140 mg/kg yükleme ve 70 mg/kg 4 saatte bir (17 doz), İV (İntravenöz) NAC 200 ml % 5 Dx(dekstroz) + 150 mg/kg 15-60 dk yükleme ve 500 ml % 5 Dx + 50 mg/kg ilk 4 saat ve 1000 ml %5 Dx + 100 mg/kg 16 saat).²¹ Asetaminofen zehirlenmesinde hepatoprotektif olduğu, ancak mantar zehirlenmesinde olmadığı kanıtlanmıştır.²⁰

Simetidin, hepatik mikrozomal sitokrom P450 sisteminin bilinen bir inhibitörüdür.²² Simetidin enzimini inhibe edici etkisinin, amatoksinlerin toksik metabolitlere ayrılmasının sınırlandırdığı varsayılmıştır; ancak bu mekanizma hepatotoksik mantar zehirlenmesinde de doğrulanmamıştır.²²

Amatoksik mantar zehirlenmesi için önerilen tüm ilaç tedavi stratejileri arasında, meta-analizlerde ve randomize kontrollü çalışmalarda en çok silimarın incelenmiştir.²²

Silimarın, hepatik glutasyon seviyelerini koruyan ve n-asetilsisteine benzer hepatoprotektif etkiler sağladığı tahmin edilen bir antioksidan ve serbest radikal temizleyicidir.²³ Saller ve ark., silimarının ana izomeri olan silibinin ile tedavi edilen *A.phalloides* zehirlenmesi olan 452 hastanın sonuç verilerini toplayan bir meta-analiz yapmıştır.²³ Sonuçları, silibinin ile tedavi edilen hastalarda ve silibinin olmadan destek tedavisi alan hastalarda mortalite açısından anlamlı farklılıklar göstermiştir. Önerilen silibinin dozu 48-96 saat boyunca intravenöz 20-50 mg/kg/gün veya oral olarak 1,4-4,2 g/gün (silibinin ile mortalite % 9,8 standart tedavi ile % 18,3; p<0,01). Yazar, silimarının olumlu bir güvenlik profiline sahip olduğu ve *A.phalloides* tedavisinde rol oynayabileceği sonucuna varmıştır.²² Silibinin ve penisilin kombinasyonu tek başına silibinin kullanımı ile benzer etkinliğe sahip gibi görünmektedir.²⁴

Son zamanlarda, α -amanitine kimyasal olarak benzeyen bir antibiyotik olan polimiksin B, α -amanitin ile zehirlenen deney hayvanlarında karaciğer ve böbrek hasarını etkili bir şekilde önlediği ve sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir.²⁵ Bir çalışmada, Garcia ve ark.²⁸ α -amanitine maruz kalan deney hayvanlarında, karaciğer nekrozunu histolojik olarak kanıtlanmış ve deney hayvanları beş gün içinde ölmüştür. Bununla birlikte, deney hayvanları 4, 8 ve α -aminitin maruziyetinden 12 saat sonra polimiksin B ile tedavi edildiğinde, hayvanların % 50'si 30 güne kadar hayatta kalmıştır. Ek olarak, deney hayvanlarında α -amanitin ile birlikte verilen tek bir polimiksin B tedavi dozu

uygulandığında % 100 hayatta kalma ile sonuçlanmıştır. Yazarlar, sonuçlarının polimiksin B'nin, α -amanitin ile aynı bağlanma bölgesinde RNA polimeraz II'ye bağlanabileceğini ve toksinin RNA polimeraz II'ye bağlanmasını yarışmalı bir şekilde inhibe ettiğini göstermiştir. Deney hayvanlarında ve insanlarda polimiksin B'nin antidotal etkinliğinin, A. Phalloides zehirlenmesinde doğrulamak için daha büyük ölçekli, randomize kontrollü araştırmalar gerekmektedir.

Hastaların toksik nedenli fulminan karaciğer yetmezliği iyi tanınmalı ve takipleri dikkatlice yapılmalıdır. Karaciğer nekrozu ilerlediğinde, karaciğer transplantasyonu ihtiyacı gerekliliği ön görülmelidir ve transplantasyon merkezi aktivasyonu sağlanmalıdır. Transplantasyon ihtiyacı ön görmede King College Kriterleri kullanılabilir.

Tablo 2. King college kriterleri

Parasetamol kaynaklı akut karaciğer yetmezliği:
• Arteriyel kan pH <7.30 (ensefalopatinin derecesine bakılmaksızın) veya aşağıdakilerin tümü • Protrombin zamanı >100 s (INR >6.5) • Serum kreatinin >300 μmol/L • Evre III veya IV hepatik ensefalopati
Parasetamol dışı kaynaklanan akut karaciğer yetmezliği:
• Protrombin zamanı >100 s (INR>6.5) (ensefalopatinin derecesine bakılmaksızın) veya aşağıdakilerden herhangi birinin 3'ü (ensefalopatinin derecesinden bağımsız olarak) • Yaş <10 veya >40 yıl • Etiyoloji: A/B olmayan hepatit, ilaca bağlı • Ensefalopatiye sarılık süresi >7 gün • Protrombin zamanı >50 (INR> 3.5) • Serum bilirubin >300 μmol/L

2.3.2.2. Gyromitrin İçeren Mantarlar

Gyromitrin grubunun üyeleri Gyromitra esculenta, G.californica, G. Brunnea ve G.infuladır. Bu mantarlar genellikle baharda ağaçların altında bulunup beyin benzeri görünümleri ile kolayca tanınırlar. Solungaçsız beyin benzeri yapıya sahip Morchella esculenta (Morel) ile sıklıkla karıştırılırlar.



Şekil 4. *Gyromitra esculenta*²⁶



Şekil 5. *Morchella esculenta*²⁷

Gyromitra mantarları hidroliz sonucu asetaldehit ve N-metil-N-formil hidrazine parçalanan gyromitrin (N-metil-N-formil hidrazon) içerirler. Daha sonraki hidroliz sonucunda da mono metil hidrazin açığa çıkar. Hidrazin parçası pridoksin (izoniyazid gibi) reaksiyona girer ve sonuçta pridoksal fosfata bağlı enzimatik reaksiyonları inhibe eder. Pridoksal fosfata bağlı bu engelleme, inhibitör nörotransmitterlerin (gamaaminobutirik asit-GABA) bu fonksiyonunu bozar. Sonuçta da nöbet görülür.

Klinik Belirtiler ve Tedavi

Toksisitenin ilk belirtileri alımdan 5-10 saat sonra ortaya çıkar. Bunlar bulantı, kusma, diyare ve karın ağrısıdır. Hastalar baş ağrısı, halsizlik ve yaygın kas kramplarından yakınırırlar. Çoğu hasta birkaç gün içerisinde dramatik olarak düzelişip normale dönerler. Nadiren klinik durumun erken fazlarında hastada deliryum, stupor, nöbet ve koma gelişir. Sık olmamakla birlikte heptorenal sendrom gelişebilir.

Vakaların çoğunda destek tedavisi yeterlidir. Toksin emilimini azaltmak için aktif kömür 1 gr/kg dozunda verilmelidir. Bulantı kusma için antiemetik ondansetron 0,15 mg/kg iv, ishal için antispazmotik loperamid (4 mg iv ilk doz , 2 mg 4 saatte bir) kullanılabilir. Dehidratasyon durumunda intravenöz serum fizyolojik (%0,9 NaCl) hastanın klinik olarak dehidratasyon derecesine göre ayarlanarak verilebilir. Ajitasyon deliryum ve/veya halüsinasyon varlığında hasta sakin bir odaya alınmalıdır. İlk tercih benzodiazepinler (midazolam 0,05 mg/kg, maksimum tek seferde doz 2 mg, lorazepam

0,05-0,1 mg/kg, tek seferde 2-4 mg, diazepam 0,15 mg/kg iv) olmakla birlikte, hala ajite olan hastalar fiziksel olarak kısıtlanmalıdır. Benzodiazepinlere dirençli nöbetlerde 70 mg/kg dozunda pridoksin verilmesi uygundur.

2.3.2.3. Muskarin İçeren Mantarlar

Muskarin içeren mantarlar; clytocybe dealbata (sweater), C.illudens (omphalotus olerius) içeren birçok clitocybe üyesi; İnocybe iacera ve İ. Geophyllayı içeren inocybe cinsini kapsar. Muskarin ve asetilkolin yapısal olarak benzerdir ve muskarinik reseptörlere benzer etkilere sahiptir.



Şekil 6. Inocybe maculata²⁸

Klinik Belirtiler ve Tedavi

Semptomlar alımı takiben 30-120 dakika içerisinde başlar. Tipik periferik belirtileri: bradikardi, miyozis, salivasyon, lakrimasyon, kusma, diyare, bronkospazm, bronkore ve miksiyondur. Santral muskarinik etkiler görülmez çünkü muskarin kan-beyin bariyerini geçemeyen quaterner bir amonyum bileşiğidir. Nikotinik belirtileri yoktur. Bir ester bağı olmadığından muskarinin etkileri genellikle asetilkolinden daha uzun sürelidir, bu da muskarini asetilkolinesteraza karşı daha dirençli yapar.

Ciddi toksisite nadirdir, bundan dolayı temel tedavi destek tedavisidir. Bulantı kusma için antiemetik ondansetron 0,15 mg/kg iv, ishal için antispazmotik loperamid (4 mg iv ilk doz, 2 mg 4 saatte 1) kullanılabilir. Dehidratasyon durumunda intravenöz serum fizyolojik (%0,9 NaCl) hastanın klinik olarak dehidratasyon derecesine göre ayarlanarak verilebilir. Nadiren atropin (erişkinlerde 1-2 mg iv) yavaş verilir.

Çocuklarda 0,02 mg/kg en az 0,1 mg iv ile birlikte) titre edilir ve şiddetli toksisiteyi geri çevirebilmek için gerekli durumlarda tekrar edilebilir. Bronkore nedeniyle solunum sıkıntısı olan hastaya uygulanır. Glikopirolat (10 mcg/kg iv) bronkoresi olan ve solunum sıkıntısı yaşayan hastalar için diğer bir seçenektir.

2.3.2.4. Koprin İçeren Mantarlar

Coprinus mantarlar, özellikle *coprinus atramentarius* koprin toksinini içerirler. Bu mantarlar ılıman iklimlerde ve otluk, ağaçlık alanlarda fazla miktarda bulunurlar. Bu mantarlar “inky caps-mürekkep şapkalı” olarak bilinirler; çünkü bu mantarların solungaçlarında bulunan bir peptidaz nedeniyle toplandıktan hemen sonra mürekkepsi bir sıvı meydana gelir. Koprin birincil metaboliti 1-aminosiklopropanolol olan bir amino asittir. Siklopropanon hidrat ikincil hidrolitik bir metabolit olup aldehit dehidrojenazı inhibe eder. Sonuçta da mantarla birlikte alkol alan hastalarda alkol alımından 48-72 saat kadar sonra yan etkileri birlikte asetaldehit oluşumu gerçekleşir.



Şekil 7. *Coprinus atramentaria*²⁹

Klinik Belirtiler ve Tanı

Etanol alımının 0,5-2. saatleri içerisinde hastada disülfiram reaksiyonun karakteristiği olan taşikardi, yüzde kızarma, bulantı ve kusma görülür. Klinik belirtiler genellikle hafiftir ve saatler içerisinde düzelir. Tedavi, sıvı replasmanı ve gerektiğinde antiemetikler (ondansetron 0,15 mg/kg iv) verilerek yapılır, semptomatiktir.

2.3.2.5. İbotenik Asit ve Musimol İçeren Mantarlar

Bu gruptaki mantarların çoğu primer olarak amanita cinslerindendir. Amanita muscaria (fly agaric), A.Pantherina ve A.Gemmata. Bunlar tek tek bulunurlar ve Amerika ormanları boyunca yayılmışlardır. Çocukların kitaplarında tanımlanan yaz ve sonbahar aylarında tarlalarda kolaylıkla tanınan parlak kırmızı veya sarı şapkalı olarak bilinen mantar budur. Bu mantarlarda az miktarda isoksazol derivesi, ibotenik asit ve musimol bulunur. Tarih boyunca dini gelenek ve adetler içerisinde kullanılmıştır. İbotenik asit yapısal olarak stimülatör olan glutamik aside benzerdir. Musimolün biyokimyası ise GABA(Gama-Aminobütrik asit)'ninkine çok benzer.



Şekil 8. Amanita muscaria³⁰



Şekil 9. Amanita pantherina³¹

Klinik Belirtiler ve Tedavi

Semptom gelişen hastaların çoğu bu mantarları kasti olarak fazla miktarda, halüsinasyon deneyimi için almışlardır. Alımdan sonra 0,5-2 saat içinde bu bileşikler erişkinlerde GABAerjik etkiler yaparlar: uyku hali, halsizlik, halüsinasyon, disfori ve deliryum. Çocuklarda ise myoklonik hareketler gibi eksitatuvar glutamaterjik belirtiler ve diğer nörolojik bulgular daha baskındır. Semptomların çoğu sadece destek tedavisine cevap verir, ancak eksitatuvar santral sinir sistemi (SSS) belirtileri için benzodiazepinleri vermek uygundur.

2.3.2.6. Psilosibin İçeren Mantarlar

Psilosibin içeren mantarlar: psilocybe caerulescens, P.cubensis, Conocybe cyanopus, Panaeolus foanisecii, Gymnopilus spectabilis, Psathyrella foeniseciidir. Bu mantarlarla zehirlenme halüsinojenlerin popüleritesinden dolayı oldukça yaygındır. İn vivo şartlarda psilosibin tamamen psilosine hidrolize olur. Serotonin, psilosin ve psilosibin yapısal olarak çok benzerdirler ve özellikle 5-Hydroxytryptamine (5-HT₂) reseptörleri üzerine etkilidirler.



Şekil 10. *Psilocybe semilanceata*³²

Klinik Belirtiler ve Tedavi

Alımdan sonra 1 saat içerisinde ataksi, hiperkinezi, vizüel illüzyonlar ve halüsinasyonlar gibi SSS etkileri başlayıp 4 saat içerisinde pik yaparlar. Bazı hastalarda anksiyete, taşikardi, tremor, ajitasyon ve midriyazis görülebilir. Hastalar tipik olarak 6-12 saat içerisinde normale dönerler. Halüsinasyonların tedavisi genellikle destek tedavisidir. Hasta sakın bir odaya alınmalıdır. İlaçlardan ilk tercih benzodiazepinlerdir (midazolam 0,05 mg/kg, maksimum tek seferde doz 2 mg, lorazepam 0,05-0,1 mg/kg, tek seferde 2-4 mg, diazepam 0,15 mg/kg IV). Hala ajite olan hastalar fiziksel olarak kısıtlanmalıdır.

2.3.2.7. Gastrointestinal Toksin İçeren Mantarlar

En büyük mantar grubu olan bu geniş ailede hastalık yapan gastrointesinal toksinler bulunur. Bu gruptaki yüzlerce mantarın çoğu “küçük kahverengi mantar” kategorisine girer.

Bazı *Boletus*, *Lactarius* cinsleri, *O. Olearus*, *Rhodopyllus* cinsleri, *Tricholoma* cinsleri, *chlorophyllum molybdites* ve *C.esculentum* mantarları yanlışlıkla yenen veya halusinojenik cinslerden sanılmaktadır. Bu gruba özgü özgün bir toksin tanımlanmamıştır.

Klinik Belirtiler ve Tedavi

Gastrointestinal toksisite alımdan yarım saat sonra epigastrik rahatsızlık, kırınlık, bulantı, kusma ve diyare şeklinde ortaya çıkar. Destek tedavisi, sıvı tedavisi ve gerektiğinde antiemetikleri içerir. Klinik seyir kısadır ve prognoz mükemmeldir.

2.3.2.8. Orellanin ve Orellin İçeren Mantarlar

Cortinarius speciosissimus ve *C. Orellanus* gibi *Cortinarius* mantarları tüm Avrupa’da bulunur. *C.rainierensis* ise yaygın bir Kuzey Amerika cinsidir. Toksik bileşik olan orellanin sitokrom P450 sistemi üzerinden metabolizması ile aktive olan bir hidroksile bipridin bileşiğidir. Toksikolojik olarak parakuat ve dikuata benzerdir. Etki mekanizmaları benzer olmasına rağmen kesin bilgiler sınırlıdır.



Şekil 11. *Cortinarius* türleri³³ (A. *Cortinarius armillatus*, B. *Cortinarius armillatus*, C. *Cortinarius armillatus*; D. *Cortinarius cf distans*)

Klinik Belirtiler ve Tedavi

Başlangıç semptomları alımdan 24-36 saat sonra görülür: baş ağrısı, üşüme, polidipsi, anoreksi, bulantı, kusma, yan ve karın ağrısı. Günler haftalar içerisinde oligürik renal yetmezlik gelişebilir. Başlangıç laboratuvar anormallliği hematüri, lökositüri ve proteinüri olabilir. Nefrotoksisite, tübüler hasarla birlikte interisitiyel nefrit ve glomerüllerin korunduğu hasarlı tübüllerin erken fibrozisi ile karakterizedir.

Sadece kritik renal disfonksiyon durumunda endike olan hemodiyaliz ile birlikte tedavi tamamen destek tedavisidir. Değişen derecelerde renal disfonksiyon, devam edebildiği gibi hastaların çoğu iyileşir.³⁴

2.3.2.9. Allenik Norleusin İçeren Mantarlar

Oldukça yeni bir tanısal grup olan bu cinse sadece *A. Simithiana* girer. Zehirlenen kişilerin hepsinin çok rağbet gören yenilebilen bir mantar olan matsutake (*Tricholoma*

magnivelara) sanarak yedikleri görülmekedir. Bu mantarlar 2 çeşit zehir içermektedirler: Allenik norleusin (aminoheksadienoik asit) ve L-2-amino-4-pentinoik asit. Allenik norleusinle in vitro kültür yapılan renal epitelyum dokularında A.smithiana alan hastalarda tanımlanana benzer morfolojik değişiklikler gelişmiştir.

Klinik Belirtiler ve Tedavi

Semptomlar alımı takiben 30 dakikadan 12 saate kadar görülebilir. Anoreksi, bulantı, kusma, abdominal distres ve diyare gibi gastrointestinal belirtilere kırgınlık, terleme ve halsizlik eşlik eder. Alımı takiben 4-6. saatlerde oldukça artmış Kan Üre Azotu(BUN) ve kreatinin görüldüğü akut renal yetmezlik ortaya çıkabilir.

Bu nefrotoksinler için bilinen bir antidot yoktur. İspatlanmış faydası olmamasına rağmen Kuzey Amerika'daki erken gastrointestinal belirtiler ortaya çıkmış hastalarda aktif kömür kullanılmaktadır. Renal disfonksiyon şiddetlendiğinde hemodiyaliz endikedir. Hastaların çoğunda hemodiyaliz gerekmemesine rağmen, gerekenlerde yaklaşık 1 ay boyunca haftada 2-3 defa diyaliz yapılmıştır.³⁵

2.3.2.10. Rabdomiyolizle İlişkili Mantarlar

Orta Çağ'dan beri tüketilen mantar türüdür. Sarı gece mantarları olarak da bilinen Tricholoma Equestre, birçok coğrafyada yenilebilir kabul edilmektedir.³⁵

Fakat ardarda 3 gün Tricholoma equestre (T. Flavuvirens) alan 12 hastadan 3'ünde ölümcül olan ciddi rabdomiyoliz gelişmiştir. En son mantar yemeğini yedikten 24-72 saat sonra tüm hastalarda halsizlik, kas güçsüzlüğü ve myalji gelişmiştir. Ortalama kreatinin fosfokinaz (CPK) kadınlarda 226.067 U/L, erkeklerde 34.786 U/L olup bazı değerler 500.000 U/L üzerinde çıkmıştır. Elektromyografide myotoksik aktivite ile birlikte kas hasarı görülmüştür. Üç hastada dispne, kas güçsüzlüğü, pulmoner konjesyon, akut myokardit, disritmiler, kardiyak yetmezlik ve ölüm birbirini izlemiştir. Otopside periferik kaslarda görünenle aynı miyokardiyal lezyonlar gösterilmiştir.³⁶



Şekil 12. *Tricholoma ilikae*³⁷

Hızlı Başlangıçlı Miyotoksisite

Bu alt grup, hızlı başlangıçlı miyotoksisiteye neden olan mantarları kapsar. Neden olan toksinin oldukça gergin bir karboksilik asit, sikloprop-2-en karboksilik bir asit olduğu bildirilmiştir.³⁸ Seçilen *Russula* spp'nin alınması ile ilişkilidir (*R. subnigrans*).^{38,39} Cyclopropylacetyl-(R)-carnitine, bu tür için benzersiz bir belirteç olarak tanımlanmıştır.⁴⁰

Klinik olarak bu zehirlenme türü, nadiren daha ileri düzeyde gecikmelere rağmen, genellikle alımın 2. saatinde GI etkileri (potansiyel olarak şiddetli bulantı, kusma, ishal) ile başlar.⁴¹ Çoğu vaka, belgelenmiş rabdomiyoliz olmadan, 24 saatte geçer. Az sayıda vakada GI etkileri daha şiddetlidir ve bunu rabdomiyoliz (en yüksek CK > 200.000 IU/l), miyalji, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, hiperkalemi ve kardiyovasküler kollaps izler. Ölümler bildirilmiştir.³⁹

Geç Başlangıçlı Miyotoksisite

Bu alt grup, gecikmiş başlangıçlı miyotoksisiteye neden olan mantarları kapsar. Etkili toksinler henüz tam olarak anlaşılmamış olsa da, son araştırmalar saponaceolid B ve M'nin bazı durumlarda birincil toksinler olabileceğini gösteriyor,⁴² ancak deney hayvanlarında bu bulgunun insan patolojisine çevrilip çevrilmediği belli değildir. *Tricholoma terreum*, genellikle güvenli bir şekilde yenilebilir olarak kabul edilen yaygın bir küçük mantardır. *T. equestre*'deki toksinlerin *T. terreum*'dakilerden oldukça farklı olabileceği anlaşılmaktadır. Dolayısıyla, rabdomiyoliz mekanizması, mantarın tipine ve toksin tipine bağlı olarak, klinik sunum çok benzer olsa da farklı olabilir. Seçilen

Tricholoma alt gruplarının alımı ile ilişkilidir. Örneğin T. Equestre,⁴³⁻⁴⁵ T. Terreum,⁴² T. Auratum⁴⁶ gibi.

Klinik olarak bu zehirlenme türü, ardışık birkaç mantar yemeğinin tüketilmesinden 1-3 gün sonra gecikmiş başlangıç yorgunluk ve miyalji ile ortaya çıkar. Bir dizi öğün boyunca tüketilen mantar miktarı ilgili olabilir.⁴³ Bunu, zayıflık, bacak sertliği, koyu renkli idrar (miyoglobüri), bazen yüz eritemi, hafif bulantı (kusma değil) ve bol miktarda terleme ile ilişkilendirir. Plazma CK yükselmesi (>200.000 IU/l) olabilir, ancak genellikle normal böbrek fonksiyonu, serum potasyum, pıhtılaşma ve karaciğer fonksiyonu vardır. Çoğu vakada yaklaşık 15 gün içerisinde iyileşme vardır; ancak az sayıda vakada dispne, hipertermi, akut miyokardit, böbrek yetmezliği, kalp yetmezliği, hiperkalemi ve ölümcül kalp kollapsına ilerleme görülebilir.

Antidot yoktur. Destek bakım miyoglobulinürik renal yetmezliği önlemek için idrar çıkışının devam ettirilmesine odaklanmalıdır. Hemodiyaliz gerekebilir.

2.3.2.11. Eritromelalja ilişkili Akromelik Asit İçeren Mantarlar

Zayıf şekilde tanımlanmış sendromun ilk vakaları Japonya'dadır ve yakın zamanlarda ctilocybe türevi mantarların yenilmesinden sonra Fransa'da da bahsi geçen yayınlar olmuştur (C.acromelalja, C.amaenoleans).⁴⁷ Toksik metabolik olarak akromelik asit A-E izole edilmiştir. Bu moleküller kainik aside benzer ve inotropik glutamat reseptörlerine etki eden prolidin dikarboksilik asit ailesindendir. Sendrom mantar alımından 24 saat sonra ortaya çıkar. Hastalarda tipik olarak distal ekstremitelerde parestezi görülür. Paroksizmal olarak ciddi yanma dizestezi görülebilir. Ekstremitelerde ödem ve eritem gelişir. Bu semptom değişik sürelerle kadar devam edebilir bazen aylarca destek tedavi ihtiyacı olur.

2.3.2.12. Ensefalopatiye Neden Olan Mantarlar

İki grup mantar ensefalopatiye neden olur. Birinci grup olan pleurocybella porrigens özellikle Japon miso çorbası içinde tüketilir. Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda geç dönemde ensefalopatiye neden olur. Etkilendiği kabul edilen 32 hastanın 24'ü hemodiyaliz tedavisinde kalmıştır.⁴⁸ Alımdan sonra geç dönemde(1-31. günler) bozulmuş bilinç, nöbetler, miyoklonus, dizatri, dizestezi, ataksi, solunumsal yetmezlik,

ve ölüm meydana gelmiştir. Bu yaygın tüketilen mantarda hiçbir öncü metabolit veya toksin saptanmamıştır.

İkinci grup ensefalopati yapan mantarlar Almanya’da görülen *Hapalopilus rutilans* cinsi mantarlardır. Alımdan 12 saat sonra 1 yetişkin ve 2 çocukta bulantı, kusma ve karın ağrısı; aminotransferaz ve kreatinin değerlerinde artış; santral sinir sistemi anormallikleri gelişmiştir.⁴⁹ Vertigo, ataksi, görsel bozukluklar ve uykuya meyil görülmüştür. Her bir vakada idrar menekşe rengi olmuş; menekşe rengi alkalın solüsyonunda poliporik asit yerleştirildiğinde görülmektedir. Poliporik asit, dehidrokuinon derivesi (3,6-difenil-1,4 benzoquinone), bu mantarların bir bileşeni olup, bir dehidroororat dehidrojenaz inhibitörüdür ve ratlara verildiğinde insanlarınkine benzer klinik ve biyokimyasal belirtiler çıkar. Gerektiğinde semptomatik tedavi verilir. Fakat renal ve hepatik replasman tedavileri gibi spesifik tedaviler de gerekebilir.

2.3.2.13. İmmün Aracılı Hemolitik Anemi (Paksillus Sendromu) Yapan Mantarlar

Paxillus involutus, *Ctylocybe claviceps* ve *Boletus Luridus* mantarlarını tüketen küçük bir grup hastada, hafif Gİ sendromları takip eden immün-aracılı hemolitik anemi, hemoglobulinüri, oligüri ve renal yetmezlik gelişmiştir.⁵⁰ Bu hastalarda *Paksillus* ektresini içeren karışıma karşı IgG (İmmünglobulin G) antikor saptanmıştır.

Klinik olarak, bu tür bir zehirlenme nadir görülür ve yalnızca mantarın tekrar tekrar tüketilmesinden sonra meydana gelir. Mantar, başlangıçta hızlı başlayan Gİ etkileri (bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare), ardından potansiyel ikincil böbrek yetmezliği, şok, Dissemine İntravasküler Koagülopati (DİK) ve akut solunum yetmezliği ile birlikte intravasküler hemoliz , anemi ile başlayan otoimmün reaksiyonu uyarır. *Paxillus* sendromundaki hemoliz yüksek bilirubin seviyelerine ve transaminazların yükselmesine neden olabileceğinden, amatoksin hepatotoksisite ile tanısıl karışıklık olabilir.

Şiddetli zehirlenme ölümcül olabilir.⁵¹

2.3.2.14. Likoperdonozis

Kurt mantarları (*Lycoperdon perlatum*, *Lycoperdon pyriforme*, *Lycoperdon gemmatum*) yerde bulunan basma ya da sallama ile çok sayıda spor salınımına yol açan mantarlardır. Genellikle alerjik bronkoalveolitise neden olurlar.



Şekil 13. *Lycoperdon perlatum*⁵²

Bu sendrom epistaksisin tamamlayıcı ve alternatif tedavi esnasında ve adölesanların çeşitli deneylerinde sporların akut inhalasyonu sonrasında oluşabilir. Masif inhalasyon, üfleme veya sporların çiğnenmesi birkaç saat içerisinde nazofarenjit, bulantı, kusma ve pnömoniye neden olabilir. Birkaç günlük periyot sonrasında öksürük, nefes darlığı, myalji, ateş ve yorgunluk görülür. Nadiren hastalar pnömonik infiltrasyonlar nedeniyle entübe edilir. Akciğer biyopsisinde *Lycoperdon* sporlarını içeren bir inflamasyon görülür.

Prednisolon ve amfoterisin B gibi bir antifungal içeren tedavi ile hastalar sekelsiz olarak iyileşir.

2.3.2.15. Hipoglisemik Mantarlar

Bu alt grup, hızlı hipoglisemiye neden olan mantarları kapsar. Sendrom potansiyel olarak ölümcül olup, en az 300 ölüm kaydedilmiştir.⁵³⁻⁵⁵ Çin'in Yunnan, özellikle *Troglodytes venenata*'daki mantarları ile ilişkilidir. Sebep olan toksinlerin muhtemelen hipoglisin A ve B'ye benzer rol oynayan olağandışı amino asitler (2R-amino-4S-hidroksi-5-heksinoik asit ve 2R-amino-5-heksinoik asit) olduğu bildirilmektedir (ackee meyvesinde, *Melicoccus bijugatus*'ta bulunur, yağ asitlerinin beta oksidasyonunu ve glukoneojenezi bloke ederek glukozda hızlı bir düşüşe neden olur.⁵⁶ Klinik olarak bu

zehirlenme, çarpıntı, baş dönmesi, göğüste sıkıntı hissi, nefes darlığı, karın ağrısı ve senkop gibi semptomların hızlı bir şekilde ortaya çıkmasına neden olur. Ağır olgularda ölüm birkaç saat içinde (yaklaşık 2 saat) oluşur.

2.3.2.16. Hiperkalsitoninemi Yapan Mantarlar

Bu alt grup, 7 hastanın *Boletus satanas* (şeytanın boleti veya şeytanın mantarı) tüketimiyle ilişkili olarak hiperprokalsitoninemi geliştirdiği Fransa'dan izole edilmiş bir küçük vaka serisinden oluşur.⁵⁷ Klinik olarak, bu tip bir zehirlenme, alımdan yaklaşık 2 saat sonra erken Gİ etkileri (kusma, ishal), ateş (38.5°C) ile ortaya çıkar. Yenildikten sonraki 12 saat içinde, normal hepatik ve böbrek fonksiyonu ile birlikte yüksek plazma prokalsitonin (ProCT) ve C-reaktif protein (CRP) seviyeleri tespit edilebilir. Tüm semptomlar hızla düzelir ve ProCT ve CRP seviyeleri 24 saat sonra sabit bir şekilde düşer.⁵⁷

2.3.2.17. Pansitopeni Yapan Mantar Zehirlenmeleri

Bu alt grup, *Ganoderma neojaponicum*'dan (imazeki mantarları, yaygın olarak kullanılan *G. lucidum*) yapılan (İmazeki mantarları) uzun bir süre boyunca tüketilen (birkaç günden fazla), uzun süreli tüketimini takiben Japonya'daki sadece 2 vakada açıklanan, nadir görülen bir zehirlenmeyi içerir.⁵⁸ Toksik ajan bilinmemektedir.

Klinik olarak, bu tür zehirlenmeler, başka organ sistemi tutulumu olmadan (özellikle normal karaciğer ve böbrek fonksiyonları ile) pansitopeniyi (anemi, lökopeni, trombositopeni) ortaya çıkaran açıklanamayan ateşle oluşmaktadır. Enfeksiyon için destekleyici bakımla, her iki vakanın da sekelsiz 1-2 hafta içinde kendiliğinden düzeldiği bildirilmiştir.

2.3.2.18. Shiitake Mantar Dermatiti

Bu alt grup, sindirim sonrası akut dermatite neden olan mantarları kapsar. Shiitake mantarları (*Lentinola edodes*) ile ilişkilidir. Patofizyoloji belirsizdir, ancak alerjik değildir ve büyük olasılıkla bu mantarlarda bulunan termobil polisakkarit, lentinan ile ilişkili görünmektedir.^{59,60} Klinik olarak, bu tür bir zehirlenme, çiğ veya pişmiş Shiitake mantarlarının yenilmesinden 1-2 gün sonra ortaya çıkar, ani başlayan kırbaç (flagellate)

lineer çizgiler; uzuvlar ve/veya gövde ve/veya yüz/boyun üzerinde başlar. Çizgiler kaşıntılı olabilir. Lezyonlar genellikle günler veya haftalar içinde sekel olmadan düzelir. Benzer bir sunum, Almanya'da Yahudi kulağı (*Auricularia*) auricular-judae'nin yenilmesinden sonraki tek bir vakadan da bildirilmiştir.⁶¹



Şekil 14. *Lentinula edodes*⁶²

2.3.2.19. Trikotesen Mantar Zehirlenmesi

Bu alt grup, spesifik bir çoklu organ yetmezliği sendromuna, özellikle kemik iliği yetmezliğine ve avuç içi, ayak tabanları ve yüz tabanlarına lamel deskuamasyonuna neden olan mantarları kapsar. Trikotesen toksinleri, özellikle *Podostroma Cornu-damae* mantarlarıyla ilişkilidir. Olgular şu ana kadar Japonya ve Kore ile sınırlıdır.⁵⁸

Klinik olarak bu zehirlenme türü, alımdan hemen sonra veya sadece günler/haftalar boyunca uzun süre mantar tüketildikten sonra başlayabilen, genellikle ölümcül olan çoklu organ tutulumu ile karakterizedir. İlk Gİ etkileri (mide bulantısı, kusma, ishal), dehidratasyon, sonra hipotansiyon, oligurik böbrek yetmezliği, bilinç değişikliği, kemik iliği yetmezliği (pansitopeni), avuç içi lamel şeklinde deskuamasyonu, ayak tabanı, yüz ve genel saç dökülmesi olabilir. Birçok vakada, çoklu organ yetmezliğinden kaynaklı ölüm bildirilmiştir.⁵⁸

2.3.3. Oluşturdukları Klinik ve Sendromlara Göre Mantarlar

Julian White ve ark.,⁴⁴ 2019'da yapmış olduğu çalışmaya göre, klinik görünümünden yola çıkarak yeni bir mantar sınıflaması düzenlenmiştir:

- Grup 1 - Sitotoksik mantar zehirlenmesi

- Alt grup 1.1 - Birincil hepatotoksik mantar zehirlenmesi
 - Grup 1A - Birincil hepatotoksisite (amatoksinler, *Amanita phalloides*)
- Alt grup 1.2 - Birincil nefrotoksik mantar zehirlenmesi
 - Grup 1B - Birincil nefrotoksisite (AHDA, *Amanita smithiana*)
 - Grup 1C - Gecikmiş primer nefrotoksisite (orellanine, *Cortinarius* spp.)
- Grup 2 - Nörotoksik mantar zehirlenmesi
 - Grup 2A - Halüsinojenik mantarlar (psilosibinler, *Psilocybe* spp.)
 - Grup 2B - Otonomik toksisite mantarları (muskarinler, *Inocybe* spp.)
 - Grup 2C - Merkezi sinir sistemi toksisite mantarları (Ibotenik asit/musimol, *Amanita muscaria*)
 - Grup 2D - Morel nörolojik sendromu (bilinmeyen toksin, *Morchella* spp.)
- Grup 3 - Miyotoksik mantar zehirlenmesi
 - Grup 3A - Hızlı başlangıçlı myotoksisite (karboksilik asit, *Russula subnigrans*)
 - Grup 3B - Gecikmiş başlangıçlı myotoksisite (saponaceolid B, *Tricholoma equestre*)
- Grup 4 - Metabolik / endokrin toksisite yapan mantar zehirlenmesi
 - Grup 4A - GABA bloke eden mantar zehirlenmesi (gyromitrin, *Gyromitra* spp.)
 - Grup 4B - Disülfiram benzeri mantar zehirlenmesi (koprin, *Coprinus* spp.)
 - Grup 4C - Poliporik mantar zehirlenmesi (poliporik asiti, *Hapalopilus rutilans*)
 - Grup 4D - Trikotesen mantar zehirlenmesi (trikotesenler, *Podostroma cornu-damae*)
 - Grup 4E - Hipoglisemik mantar zehirlenmesi (sıradışı amino asitler, *Troica venenata*)
 - Grup 4F - Hiperprokalsitoninemi yapan mantar zehirlenmesi (bilinmeyen toksin, *Boletus satanas*)
 - Grup 4G - Pansitopeni yapan mantar zehirlenmesi (bilinmeyen toksin, *Ganoderma neojaponicum*)

- Grup 5 - Gastrointestinal tahriş edici mantar zehirlenmesi
- Grup 6 - Mantarlara çeşitli ters reaksiyonlar
 - Grup 6A - Shitake mantarı dermatiti (lentinan, Lentinola edodes)
 - Grup 6B - Eritromelalji benzeri mantar zehirlenmesi (akromelik asit, Klitosit akromelaji)
 - Grup 6C - Paxillus sendromu (bilinmeyen toksin, Paxillus sendromu)
 - Grup 6D - Ensefalopati sendromu (hidrosiyamik asid, Pleurocybella porrigens)

2.3.3.1. Akut Böbrek Hasarı ile Seyreden Mantar Zehirlenmeleri

2.3.3.1.1. Erken Primer Nefrotoksisite

Bu alt grup, akut etki olarak doğrudan böbrek hasarına neden olan mantarları kapsar. Bu, *Amanita smithiana* ve *Amanita pseudoporphyria* gibi aminoheksadienoik asit (AHDA) içeren mantarlarla ilişkilidir. Fransa'dan tarif edilen ve *A. proxima* ile ilişkili olan Proximien sendromu muhtemelen bu sınıflandırma grubuna dahil edilebilir. Benzer şekilde, yakın tarihli bir raporda *A. boudieri*, *A. gracilior* ve *A. echinocephala*'nın da akut başlangıçlı böbrek yetmezliği ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Kore'den bir başka örnek, genellikle "yenilebilir" olarak kabul edilen bir tür olan *Amanita punctata*'nın tüketiminden sonra benzer başlangıçlı böbrek yetmezliğini tanımlamaktadır. Kuzeybatı ABD'den gelen *A. smithiana* zehirlenmesi deneyimlerine dayanarak, klinik olarak bu tür zehirlenme ilk böbrek yetmezliği öncesi semptomlar (bulantı, kusma, ishal, karın krampları, baş ağrısı, halsizlik, yorgunluk, miyalji), alımdan 30 dakika ila 12 saat sonra başlar. Bu birkaç güne kadar devam edebilir, bunu takiben son renal iyileşmeden önce birkaç gün süren alımdan 2-5 gün sonra akut böbrek yetmezliği başlangıcı izlenebilir. Diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği süresi 9-180 gün arasında değişmektedir. Karaciğer fonksiyon enzimlerinde erken fakat tutarsız bir yükseliş olabilir, bu daha sonra normale doğru hızla düzelir. Gelişmekte olan hepatotoksisite ile ilgili bu erken kanıt, amatoksin zehirlenmesi ile tanısız karışıklığa neden olabilir.⁶¹

2.3.3.1.2. Gecikmiş Primer Nefrotoksisite

Bu alt grup, gecikmiş böbrek yetmezliğine neden olan mantarları kapsar. Orellanın içeren mantarlarla, özellikle de bazı Cortinarius alt grupları (C.orellanus, C. rubellus). Klinik olarak bu zehirlenme türü, alım sonrası 4-15 gün (ortalama 8,5 gün) meydana gelen gecikmeli böbrek yetmezliği ile ortaya çıkar. Oral alım sonrası 12 saatten 14 güne kadar gelişen böbrek öncesi belirtiler (bulantı, kusma, ishal, susuzluk, anoreksi, baş ağrıları, titreme, parastezi, uyku hali, ter, döküntü, dispne, bel ağrısı) ortaya çıkabilir (ortalama 3 gün). Böbrek yetmezliğinin başlangıcı ne kadar hızlı olursa prognoz o kadar ciddi olur; 2-3 güne başlayan şiddetli akut böbrek hasarı ile ilişkilidir; 10 günden daha geç başlangıçlar genellikle hafif ABH ile ilişkilidir. Böbrek yetmezliği genellikle poliüri olarak başlar, bunu oligüri veya anüri takip eder. Böbrek fonksiyonunun iyileşmesi yavaş olabilir ve kronik böbrek yetmezliği oluşabilir.⁶²

2.4. Acil Servisimizde Mantar Zehirlenmesi Yönetimi

Acil servisimizde mantar yeme sonrasında herhangi bir şikayet ile gelen hastalarda öncelikle hangi tür mantar yediği, ne zaman maruz kaldığı, kendisi ile birlikte başka bir yakınının da mantar tüketip tüketmediği, ek hastalıklarının bulunup bulunmadığı sorgulanmaktadır.

Hastaların ayrıntılı öyküleri alınırken bir yandan hayati değerlerinin ölçümleri (tansiyon, nabız, ateş, solunum sayısı, kan şekeri) yapılır.

Hastaların tezimizin genel bilgiler 2. ve 3. ve alt başlıklarında bahsi geçen mantar toksidromlarından herhangi birinin olup olmadığı ayrıntılı olarak değerlendirilir ve ayrıntılı tam bir fizik muayene yapılır. Fizik muayenede antikolinerjik, kolinerjik, semptomimetik, panterina sendromları ile ilişkili olabilecek bulgular aranır. Glaskow Koma Skalası değerlendirilir ve nörolojik tutulum yapabilen mantar bulguları araştırılmaktadır. Ayrıntılı karın muayenesi, cilt ve göz renginin muayenesi ile birlikte hepatobilier sistem tutulumunun olup olmadığı araştırılmaktadır.

Acil servisimize mantar zehirlenmesi şüphesiyle gelen her hasta acil servisimizde hiçbir şikayeti olmasa bile ağızdan beslenme durdurularak acil servis kliniğimize yatırılarak 24 saat takibe alınır. Bu süreçte hastanın günlük total sıvı replasmanı alınır, mide koruyucuları rutin olarak başlanmaktadır.

Geliş ve aradan en az altı saat geçtikten sonra kontrol bakılmak üzere tam kan sayımı, kan gazı ölçümü, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, kan elektrolit seviyeleri, INR değerleri için kan örnekleri rutin olarak alınmaktadır.

Karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde anormallik saptanan ve hipotansiyonu olan hastalara batin ultrasonogrofisi acil doktorları ve radyologlarca yapılmaktadır.

Karaciğer fonksiyon testlerinden Alanin Amino Transferaz (ALT), Aspartat Amino Transferaz (AST), bilirubin, Uluslararası Düzeltme Oranı (INR) değerlerinde anormal sonuç tespit edilen hastalardan Hepatit virüs antijen olup olmadığının tespiti için Hepatit biyobelirteçleri için ek kan örnekleme yapılmaktadır. Hastalara, NAC, Penisilin G, slibinin tedavileri planlanır, foley sonda takılarak saatlik idrar çıkış takipleri yapılır, saatlik kan şekeri takibi ve 4-6 saat ara ile karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri tekrarlanır. Fulminan hepatit ön görülen olgular için karaciğer transplant sistem aktivasyonu sağlanmaktadır. Hastanemizin bir karaciğer transplantasyon merkezi oluşu nedeniyle genel cerrahi ve gastroenteroloji bölümlerine ayrı ayrı haber verilmektedir.

Böbrek fonksiyon testlerinde patoloji saptanan hastalar için böbrek ultrasonografisi yapılmakta olup, foley sonda ile saatlik idrar çıkışı takipleri yakından yapılmaktadır. Altı saatlik aralıklarla kontrol böbrek fonksiyonu değerlendirilir. Acil diyaliz ihtiyacı doğabileceği nedeniyle acil diyaliz hemşiresi ile iletişime geçilir. Erken hemodiyaliz, hemoperfüzyon olabileceği ihtimali düşünülerek yönetimler yapılmaktadır. Bu süreç içerisinde nefrotoksik ilaçlardan uzak durulmaktadır. Tedaviye dirençli metabolik asidoz durumu, hastanın idrar çıkışının olmayışı, dirençli hiperpotasemi, sıvı yüklenmesi, üremik kanama, üremik perikardit gibi tablolar gelişmesi durumunda diyaliz planlanmaktadır.

Nöbet tablosunda gelen hastalar için öncelikle nöbeti durdurmak amaçlı benzodiazepinler kullanılırken, nöbetin ayırıcı tanısı da yapılarak yönetimleri ve tedavileri planlanır. Nöbetin durdurulamadığı olgularda pridoksin tedavisi yapılmaktadır.

Sempatomimetik toksidrom tablosu ile gelen hastaların EKG, tansiyon ve ateş takiplerine özellikle dikkat edilir. Tansiyon yüksekliği için alfa blokörler ve nitrogliserin içeren ilaçlar kullanılmaktadır. Ateş yüksekliği olan hastalarda parasetamol ilacı ile tedavi yerine geleneksel ateş düşürme yöntemleri kullanılmakta iken, ajitasyon varlığında benzodiazepinler tercih edilmektedir.

Bilinç bozukluğu ile gelen mantar zehirlenme şüpheli her hastanın ayırıcı tanıdaki diğer hastalıkları dışlamak amacıyla beyin tomografisi çekilir. Gereklik halinde nöroloji konsültasyonu ile beraber difüzyon magnetik rezonans görüntüleme planlanır.

24 saat izlenen ve herhangi bir patolojik bulguya rastlanmayan hastalar ağızdan beslenmeye başlatılır. Eğer herhangi bir şikayet olmazsa 3 gün sonra karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinin kontrolünü yaptırmak üzere, herhangi bir bozulma durumunda tekrar acil servisimize başvurması önerileriyle acilimizden taburcu edilmektedir.

2.5. Akut Böbrek Hasarı

Akut böbrek hasarı (ABH), akut hastalıkların sık görülen bir komplikasyonudur. Kreatinin değerinin negatif olduğu ve sadece mikroskobik hasar gelişen, hastada klinik bir bulguya yol açmayan tabloya subklinik ABH denir. ABH, hasarın bu evründe kreatinin negatif kalıp gerileyebilir ya da böbrek hasarı kalıcı olup kronik böbrek hasarına da yol açabilir. Sağlık sistemi için yüksek maliyetin yanı sıra önemli morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Birden fazla potansiyel nedensel faktörü kaçırmamak için sistematik bir şekilde göz önünde bulundurulması gereken çok çeşitli ABH nedenleri vardır. Bunlar arasında hipovolemiden pre-renal nedenler, glomerüler hastalıklar gibi renal nedenler ve post-renal obstrüktif nedenler bulunur. ABH akut böbrek hasarı tablosuna ilerleyebilir ya da gerileyebilir. Yoğun bakım ünitesinde, ABH vakalarının üçte ikisi renal hipoperfüzyon, sepsis, kontrast ve nefrotoksik ajanlardan kaynaklanmaktadır; % 5'e kadar renal replasman tedavisi gerekmektedir. Renal replasman tedavisinin yöntemleri aralıklı hemodiyaliz, periton diyalizi ve sürekli hemofiltrasyonu içerir. Sürekli hemofiltrasyon, yoğun bakım ortamında genellikle hemodinamik stabilite ve sıvı aşırı yükü olan hastalardan sıvı alma kapasitesinin yüksek olması nedeniyle tercih edilir. Hemodiyaliz ve hemofiltrasyon ile antikoagülasyon önerilmektedir ve sistemik heparin, bölgesel sitrat veya sıfır antikoagülasyon olağan seçeneklerdir.⁶³

ABH azotlu atık ürünlerin ve üremik toksinlerin yok edilmesini azaltmak için yeterli glomerüler filtrasyon hızında (GFR) ani bir düşüş ile karakterize klinik bir sendromdur. Böbrek hastalığı güncel olarak 3 çeşit sınıflamayla evrelendirilmektedir. Bunlar AKIN, RIFLE ve KDIGO sınıflamalarıdır.

Tablo 3. Acut kidney injury network (AKIN) ve RIFLE sınıflandırması

AKIN EVRELEMESİ		RIFLE EVRELEMESİ	
Serum kreatin	İdrar çıkışı	Sınıf	Serum kreatinin veya GFR
Evre 1: bazal seviyeden 1,5 kat artış veya $\geq 26,5$ mmol/l	$< 0,5$ ml/kg/s > 6 saatte	Risk	Serum kreatinin x1,5 kat artış GFR > % 25 azalma
Evre 2: bazal seviyenin 2 katı artış	$< 0,5$ ml/kg/s > 12 saatte	Hasar	serum kreatinin x2 kat artış GFR > % 50 azalma
Evre 3: bazal seviyenin 3 katı artış veya ≥ 354 mmol/l veya son ölçümden sonra en az 44 mmol/l akut yükselme	$< 0,3$ ml/kg/s 24 saatte veya anüri	Yetmezlik	Serum kreatinin x3 veya ≥ 350 mmol/l >44 mmol/l artış ile bile birlikte GFR > % 75 azalma
		Kayıp	Kalıcı akut böbrek hasarı=böbrek fonksiyonunda 4 haftadan uzun süren tam kayıp
		Son Dönem Böbrek Yetmezliği	SDBY>3 ay

Tablo 4. Kdigo kriterleri

Tanımlama	1. Serum Kreatininde 0,3 mg/dL artış (48 saat) 2. Serum Kreatininde bazalden $\geq 1,5$ kat artış (7 gün) 3. İdrar Çıkışının $< 0,5$ ml/kg/saat x6 saat boyunca	
	Serum Kreatinin Kriterleri	İdrar Çıkışı Kriterleri
Evre 1	Serum Kreatininde $\geq 0,3$ mg/dl artış ya da Bazalin x1,5-1,9 artış	İdrar çıkışı $< 0,5$ ml/kg/saatx6 saat
Evre 2	Bazalin x2-2,9 kat artış	İdrar çıkışı $< 0,5$ ml/kg/saatx12 saat
Evre 3	Bazalin x3 kat artış ya da Serum Kreatininde $\geq 4,0$ mg/dl ya da Renal replasman tedavi başlama	İdrar çıkışı $< 0,3$ ml/kg/hx24 saat ya da Anüri x12 saat

ABH gelişmesinin çeşitli sebepleri vardır. Ayırıcı tanı, duruma katkıda bulunabilecek çok sayıda faktörü kaçırmamak için sistematik bir şekilde düşünülmelidir. Geleneksel olarak, ABH böbrek öncesi, böbrek ve böbrek sonrası nedenlere ayrılmıştır. Ön böbrek nedenleri arasında hipovolemi veya azalmış bir etkili arteriyel hacim bulunur. Renal nedenler böbreğin farklı anatomik bileşenleri altında düşünülebilir (vasküler yapı; glomerüler, tübüler ve interstisyel hastalık). Böbrek sonrası tıkanıklık böbrek yetmezliği genellikle böbrek ultrasonunda idrar yolu dilatasyonu ile teşhis edilir. Hastane ortamında, böbrek öncesi ve akut tübüler nekroz (ATN), ABH vakalarının çoğunu oluşturmaktadır. Bunlar ayrıca önceden var olan kronik böbrek hastalığına (KBH) da eklenir. Yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) ABH vakalarının üçte ikisi bozulmuş böbrek perfüzyonu, sepsis ve nefrotoksik ajanların kombinasyonunun bir sonucudur.⁶³

Komplike olmamış ATN tipik olarak 2-3 hafta içinde iyileşir. Bununla birlikte, bu süreç, üst üste gelen böbrek hasarlarıyla karmaşık olabilir. Hemodiyalizin neden olduğu

hipotansiyon atakları, ek iskemik lezyonlara yol açabilir ve özellikle çoklu komorbiditeleri olan hastalarda böbrek fonksiyonel iyileşmesini geciktirebilir.

Daha az derecede böbrek hasarı derecelerinin bile, sağlık için önemli etkilerinin olduğu, çünkü ABH'nin bir hastalıktan ziyade birden fazla nedeni olan heterojen bir klinik sendromu temsil ettiği fikri giderek artmaktadır.⁶³

Seçilmemiş, hastanede yatan hastalarda ABH görülme sıklığının % 18 olduğu tahmin edilmektedir ve ABH tüm hastane girişlerinin %1-4'ünü oluşturmaktadır. ABH, 65 yaş ve üstünde en yüksek insidansa sahiptir. Tahmin edilebilir Glomerüler Filtrasyon Hızı (eGFR)<30 ml/dak/1,73 m² olan hastalar, ABH gelişme riskinin 30 ila 40 kat daha fazla olması riskine sahiptir. ABH, yüksek mortalite, artan mortalite, kalış süresi ve KBH'nin gelişimi veya ilerlemesi de dahil olmak üzere olumsuz klinik sonuçlarla ilişkilidir. ABH'nin 2014'te İngiltere'deki sağlık sistemine maliyetinin 1.02 milyar £ olduğu tahmin ediliyor. ABH vakalarının sayısı 2001'de 600.000'in üzerinde, 2011'de 3 milyonun üzerine çıkmış, ancak ölüm oranı 2001'de % 21,9'dan % 9,1'e düşmüştür. ABH'nin mortalitesi, ABH 1. evresinde % 8,1 ile ABH evre 3'te % 33 arasında değişmektedir.⁶³

ABH yoğun bakımda ölüm için bağımsız bir risk faktörüdür ve yoğun bakım ünitesi hastalarının% 40'ına kadar ABH gelişir. YBÜ hastalarının% 5'ine kadar böbrek replasman tedavisi gerekir. Akut böbrek hasarını şiddetlendiren faktörler, perioperatif dönemde hipovolemi, kontrast ve nefrotoksik ajanlara tekrar tekrar maruz kalma ve enflamatuvar durumlar içerir. Ölüm, yoğun bakıma rağmen enfeksiyon, kanama veya kalıcı şoka bağlanır.

2.5.1. Akut Böbrek Harasında Kullanılan Güncel Belirteçler

Akut böbrek hasarı acil tıp kritik bakım ünitelerinde, yoğun bakım ünitelerinde ve reanimasyon birimi gibi hayati tehlikeli hastaların ihtiyaç duyduğu sağlık hizmetlerini aldıkları alanlarda önemli bir klinik problemdir. Hastaların erken tanınması, hastaların yoğun bakım hizmeti aldıkları bu kliniklerde yatış sürelerini kısılması ve böylece ikincil hasarların oluşmasının önüne geçilmesi açısından büyük önem arz etmektedir.

Akut böbrek hasarının saptanmasında birçok biyokimyasal belirteç kullanılmaktadır. Bu belirteçlerin bazıları proksimal tübül hasarını gösterirken, bazıları distal tübül hasarı hakkında bilgi verir. Bazı biyobelirteçler kanda yükselirken bazı

biyobelirteçler idrarda yükselir. Bazı biyobelirteçler kanda ya da idrarda erken yükselirken bazıları daha geç yükselir. Bazı biyobelirteçlerin kısa ömrü varken bazı biyobelirteçler kanda ya da idrarda çok uzun süre kalmaktadır.

Tablo 5. ABH teşhisinde kullanılan biyobelirteçler

Biyobelirteç	Açıklama
N-asetil-β-D-glukozaminidaz (NAG)	Renal proksimal tübüler hücrelerin lizozomları tarafından üretilir. Tübüler hasra sonucu salgılanır. SCr'deki artıştan 12 saat ile 4 gün önce ortaya çıkar.
Kidney Injury Molecul-1 (KIM-1)	Renal proksimal tübülün iskemik veya toksik bir yaralanmasının ardından artar.
Interleukin-18 (IL-18)	Hem iskemik hem de toksik ABH'da seviyesi artar. Sadece SCr'den önce yükselmez, aynı zamanda ABH ve mortalitenin şiddetini de öngörür. ⁶⁴
L-type fatty acid-binding protein (L-FABP)	Böbrekte 2 tip FABP vardır: Renal proksimal tübülde karaciğer tipi (L-) FABP ve renal distal tübülde kalp tipi (H-) FABP. Normal koşullarda, proksimal tübüllerin ve renal proksimal düz tübüllerin lizozomal bölümünde L-FABP bulunur. İskemik ve nefrotoksik kaynaklı ABH'da değerleri yükselir.
Midkin (MK)	ABH ve diyabetik nefropatinin patogenezinde rol oynamıştır. Kontrast ilişkili ABH'da değeri yüksek bulunmuştur. ⁶⁵
Hücre döngüsü durdurma markerleri: İnsülin like Growth Factor-Binding Protein (IGFBP7) ve Tissue Inhibitor MetalloProteinaz-2 (TIMP)	340 biyobelirtecin karşılaştırıldığı bir çalışmada birçok biyobelirteçten daha üstün bir şekilde kanda normalden yüksek bulunmuştur. ABH tanısında kullanılabilir bir biyobelirteç olarak gündeme gelmiştir. ⁶⁶
α-Glutatyon S-Transferaz(α-GST) ve π-Glutatyon S-Transferaz(π-GST)	Böbreklerde ve birçok başka organda bulunan multijenli bir detoksifikasyon enzimi ailesinin 2 enzimidir. Böbrek hasarından sonra α-GST esas olarak tübüler proksimal hücrelerde, π-GST ise distal tübüler hücrelerde gözlenir. α-GST'nin idrar ile artan atılımı, proksimal tübüllerde epitel nekrozu gösterirken; π-GST idrar ile artan atılımı, distal tübüllerde epitel nekrozu anlamına gelir
γGlutamil Transpeptidaz (TGT) ve Alkalen Fosfataz (AP)	Mikrovillus yapılarının fırça sınırları kaybıyla zarar gördüğünde idrara salınan proksimal tübüler fırça kenarının iki enzimidir. Yüksek ozmolalite kontrast madde diatrizoatin enjeksiyonundan 24 saat sonra ve düşük ozmolalite kontrast madde ioheksolün enjeksiyonundan 24 saat sonra hastalarda idrar γGT seviyeleri anlamlı olarak artmış, SCr ise herhangi bir değişiklik göstermemiştir. ⁶⁷
β₂ mikroglobulin (β₂ M)	Bir hastada proksimal tübüler hasarın meydana gelip gelmediğini değerlendirmek için kullanılabilir. β ₂ M idrarla atılımındaki artış muhtemelen sadece GFR normal veya sadece hafifçe azaldığı zaman belirgin bir spesifik tübüler hasar göstergesidir.
Retinol Binding Protein (RBP)	Glomerül tarafından süzülür ve yeniden emilir; renal proksimal tübül tarafından metabolize edilir. İdrar RBP, kontrastla indüklenen ABH için profilaktik tedavilerin değerlendirilmesinde bir belirteç olarak kullanılmıştır. ⁶⁸

Tablo 5'in devamı

MicroRNA (miRNA)	MicroRNA (miRNA) molekülleri RNA'nın kodlamayan kısa sekanslarıdır. Hücresel proliferasyon, farklılaşma, ölüm (apoptoz) yanı sıra iltihaplanma ve iskemiye ve toksik strese bağlı yaralanmalara neden olmuşlardır. Bu nedenle miRNA'ların iskemik / nefrotoksik faktörlere bağlı olarak ABH patogeneğinde rol oynaması mümkündür. Bazı spesifik miRNA'lar ABH'nin patogeneğinde rol oynar: miR-687, miR-489, miR-494, miR-24, miR-21 ve miR-126. ⁶⁹
Serum Kreatinin (SCr)	Böbrek fonksiyonunda (prerenal azotemi) hemodinamik aracılı değişiklikler ile renal böbrek yetmezliği veya obstrüktif nefropati arasında farkını anlamaya izin vermez. SCr, belirgin bir GFR azalması gerçekleşene kadar yükselmeyebilir, bu nedenle SCr'nin yeni bir kararlı duruma ulaşması birkaç saat veya gün sürebilir. Hastanın yaş, cinsiyet, ırk ve ağırlığa göre değişir.
Serum Cystatin C (Cys-C)	Sistatin C, tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir hızda üretilen ve GFR'nin ölçümünde bir başka biyobelirteçtir; plazma proteinlerine bağlanmaz ve bu nedenle glomerül tarafından serbestçe süzülür ve megalin tarafından parçalandığı proksimal tübül tarafından yeniden emilir. Renal tübüller tarafından salgılanmaz ve cinsiyet, ırk, ağırlık, kas kütleindeki değişiklikler ve beslenmeyle değişmez.
Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)	Normal bir insandaki serum NGAL'i, çoğunlukla nötrofillerden türeyen, yaklaşık 20 ng/mL'dir. NGAL, glomerul tarafından serbestçe süzülür ve megalin tarafından parçalandığı böbrek proksimal tübülü tarafından emilir; kısmen idrarla atılır.

2.5.1.1. En Çok Kullanılan Renal Biyobelirteçler: Serum Kreatinin (SCr) ve serum Cystatin C (Cys-C)

Akut böbrek hasarının biyobelirteçlerini, böbreğin normal veya bozuk fonksiyonunun bir göstergesi olan substrat ya da ürünleri olarak tanımlayabiliriz.

ABH ile ilgili yapılan çalışmaların çoğu, SCr'yi, zayıf duyarlılığı ve özgülüğü ve böbrek hasarının zayıf doğrulamasına rağmen, böbrek hasarının bir göstergesi olarak kullanılmaktadır.⁷⁰ SCr, GFR redüksiyonunun erken teşhisi için yeterli değildir. Böbrek fonksiyonunda (prerenal azotemi) hemodinamik aracılı değişiklikler ile renal böbrek yetmezliği veya obstrüktif nefropati arasında farkını anlamaya izin vermez. SCr, belirgin bir GFR azalması gerçekleşene kadar yükselmeyebilir, bu nedenle SCr'nin yeni bir kararlı duruma ulaşması birkaç saat veya gün sürebilir.

SCr, GFR'nin sabit durumunun gerçek değerini yansıtır. Koşullar, ancak böbrek fonksiyonu azalırken değil; günde, normal deneklerde bile, kas kreatininden kreatinin üretiminde önemli dalgalanmalar meydana gelir. SCr yaş, cinsiyet, ırk ve ağırlığa göre değişir.

Sistatin C, tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir hızda üretilen ve GFR'nin ölçümünde bir başka biyobelirteçtir; plazma proteinlerine bağlanmaz ve bu nedenle glomerül tarafından serbestçe süzülür ve megalin tarafından parçalandığı proksimal tübül tarafından yeniden emilir. Renal tübüller tarafından salgılanmaz ve cinsiyet, ırk, ağırlık, kas kütleindeki değişiklikler ve beslenmeyle değişmez. Sistatin C'nin (1,5 saat) yarı ömrü, kreatininkinden üç kat daha kısadır. Bu nedenle, GFR azaldığında serum konsantrasyonu SCr'den daha hızlı artacaktır.⁷¹

2.5.1.2. Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL)

Nötrofil Jelatinaz-İlişkili Lipokalin (NGAL), ABH için güvenilir bir tanı ve prognostik biyobelirteçtir, çünkü serum ve idrar seviyeleri daha erken yükselir (yaralanmadan 2 saat sonra)⁷²⁻⁷⁴ ve SCr'den daha iyi hassasiyet sergilerler.⁷⁵⁻⁷⁷ İskemik ABH hastalarının yanı sıra, takrolimus, sisplatin, siklosporin A ve radyografik kontrast madde gibi nefrotoksik ilaçlara bağlı ABH hastalarında da ABH'ı tanımda faydasını gösteren yayınlar vardır.⁷⁸⁻⁸¹

NGAL, spesifik granüllerde insan nötrofil jelatinaz ile ilişkili küçük bir proteindir; homodimerik formu nötrofiller tarafından üretilirken monomerik ve heterodimerik formlar proksimal tübüler epitel hücreleri tarafından üretilir.⁸² İskemi karşısındaki epitel büyümesinin ve epitel koruyucusunun uyarıcısıdır.⁸³

Normal bir insandaki serum NGAL'i, çoğunlukla nötrofillerden türeyen, yaklaşık 20 ng/mL'dir. NGAL, glomerul tarafından serbestçe süzülür ve megalin tarafından parçalandığı böbrek proksimal tübülü tarafından emilir; kısmen idrarla atılır. Normal bir denekte NGAL'in idrar konsantrasyonu yaklaşık 20 ng/mL'dir. Albuminüri, NGAL'in atılımını artırabilir.⁸⁴

İskemik/toksik bir yaralanmadan sonra renal tübüler epitel hücreleri hasar görecektir; bu şartlar altında NGAL yeniden düzenlenir ve plazmaya ve idrara salınır; bu, plazma kreatinindeki artıştan daha erken, plazma ve idrar konsantrasyonunu artıracaktır.⁷⁻⁸⁵ Görünüşe göre, ABH'daki serum NGAL, esas olarak yaralanmış kalın yükselen renal tübüllerden ve geri sızıntı nedeniyle böbrek toplama kanallarından ortaya çıkacaktır. Bazı yazarlar⁸⁶ böbrek hasarında, idrar NGAL'inin hasardan sonraki birkaç saat içinde nefronun distal kısımlarından geldiğine, renal proksimal tübül NGAL'inin

dolaşımdaki NGAL'den geldiğine inanıyor. İdrar NGAL'inin artışı, ABH'nin erken tespiti için serum konsantrasyonundaki artıştan daha spesifik görünmektedir.^{87,88}

Üriner NGAL'in, septik şoklu hastalarda da ABH'nin öngörülmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir, zira ABH olmayan septik hastalarda düzeyler yükselmemiştir.⁸⁹⁻⁹²

NGAL, nakil sonrası böbrek fonksiyon bozukluğunu tahmin eder. Böylece Niemann ve ark.⁹³ karaciğer nakli hastalarında NGAL'in davranışını incelemişlerdir; serum NGAL reperfüzyondan 2 saat sonra artmış ve tüm hastalarda ABH'ı öngörmüştür. Li ve ark.⁹⁴ yalnızca ABH olan hastalarda reperfüzyondan 2 saat sonra karaciğer nakli alıcılarında idrar NGAL'inde bir artış saptamışlardır; NGAL'in karaciğer nakli alıcılarında duyarlı ve spesifik bir ABH belirteci olduğu sonucuna varmışlardır.

Devarajan'a⁹⁵ göre NGAL, idrarda ve plazmada ABH'nin prognozunda da mükemmel bir biyobelirteçtir. Aslında NGAL'in serum ve idrar düzeylerinin, diyalizin başlatılması ihtiyacı ve mortaliteyi tahmin gibi ABH'nin klinik sonuçlarını öngördüğü gösterilmiştir.^{75,96}

İdrar NGAL ve idrar IL-18, böbrek nakli sonrası gecikmiş greft fonksiyonunun öngörücü biyobelirteçlerini temsil eder.⁹⁷ Ölen böbrek donörlerinden böbrek nakli yapıldıktan sonra tübül hücre yaralanması meydana gelen alıcılarda, idrar NGAL, IL-18, nakil gününde yükselirken, nakil sonrası pik SCr'nin düzeyinin 2-4 günde yükseldiği gösterilmiştir. Bu nedenle, idrar NGAL ve IL-18 erken diyaliz ihtiyacının kesin belirleyicileridir.⁹⁵

Sonuç olarak, idrar NGAL aynı zamanda hastaların klinik sonuçlarını (diyaliz ve mortalite) öngörmede erken bir işareti temsil eder.^{76,83,91,93}

Haase ve ark.,⁹⁸ SCr'de artış olmadan idrar NGAL'inin mevcut olduğu "subklinik ABH" olan yeni bir hasta kategorisi tanımladı. Böbrek hasarının olduğu ve kreatinin ile ön görülemediği nbu dönem hastane yatış süreleri, mortalite ve morbidite üzerinde önemli etkilerin olduğu bir evre olarak tanımlanmıştır.

2.5.1.2.1. NGAL Biyolojisi

İnsan nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin (ayrıca lipocalin 2, siderocalin veya 24p3 olarak da bilinen NGAL) başlangıçta aktif nötrofillerin süpernatantından izole edildi ve jelatinaz'a kovalent olarak bağlanmış bir polipeptit olarak tanımlandı.⁹⁹

NGAL, çeşitli insan dokularında salgılanır (çeşitli patolojik durumlarda akciğer, karaciğer ve böbrek dahil). İnsan NGAL'ı, moleküler ağırlığı 25 kDa olan tek bir disülfid köprülü polipeptitten oluşur. NGAL'in çoğunluğu monomerik formda iken dimerler ve trimerler, nötrofil jelatinaz ile bir kompleksin yanı sıra da bulunabilirler. 25 kDa monomerik NGAL formu, yaralı böbrek tübül epitel hücreleri tarafından salgılanırken, dimerik form nötrofiller tarafından salgılanan baskın formdur.¹⁰⁰

NGAL'in demir durumu biyolojik aktivitenin kritik bir belirleyicisidir. Ana ligandlar NGAL için, ferrik iyon-spesifik şelatlama bileşikleridir olan¹⁰¹ yan bağlarıdır.¹⁰² Demir içeren NGAL, megalin gibi hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanır, intrinsiktir ve bağlı demiri serbest bırakır. Hücre içi demir konsantrasyonundaki artış, demir bağımlı genlerin düzenlenmesini sağlar.¹⁰³ Aksine, demir içermeyen NGAL, aynı reseptörlere bağlanır, ancak hücre içi demiri şelatlar ve hücre dışı boşluğa çıkarır.

NGAL, apoptozun¹⁰⁴ zayıflatılması ve renal tübül epitel hücrelerinin ve nefronlarının farklılaştırılması dahil olmak üzere birçok biyolojik işleme dahil edilmiştir. Nefrojenez sırasında, NGAL: siderofor-demir kompleksi renal progenitörleri epitel tübüllerine dönüştürür.¹⁰⁵

Klinik öncesi çalışmalar, NGAL'ı hayvan modellerinde akut böbrek hasarından çok erken saatlerde böbreğin en fazla düzenlenmiş gen ve proteinlerinden biri olarak tanımlamıştır.¹⁰⁶ NGAL proteinin salgılanması, ağırlıklı olarak proliferasyon ve rejenerasyona uğrayan tübül epitel hücrelerinde tespit edilmiştir ve onarım sürecinde bir rolü olduğunu ortaya koymuştur.¹⁰⁷

Tesadüfen, NGAL proteini, ABH olan hayvan modellerinde plazma kreatinin konsantrasyonlarındaki artıştan önce, idrar ve plazmada da artışı tespit edilmiştir. İdrar NGAL'ı esasen distal nefronun epitelyal hücrelerinden üretilir; bununla birlikte bir fraksiyon proksimal tübüler hasara bağlı olarak emilimden kaçan NGAL sistemik havuzdan gelebilir. Plazma NGAL, sadece hasarlı böbreklerden kaynaklanmamaktadır, aynı zamanda ekstrarenal organlardan da gelir.¹⁰⁸

2.5.1.2.2. İdrarda NGAL Kaynakları

ABH sonrası plazma ve idrar NGAL'in oluşumu ve kaynakları daha fazla açıklama gerektirir. Her ne kadar plazma NGAL, glomerul tarafından serbestçe salınsa da, proksimal tübüllerde etkin megaline bağımlı endositozla büyük oranda emilir.⁸⁶ Bu

kavram için doğrudan kanıt, proksimal tübülde zenginleşen ancak hayvanların idrarında görünmeyen işaretli NGAL'in sistemik dolaşımdaki verilerden elde edilmektedir.¹⁰⁹ Bu nedenle, NGAL'in herhangi bir idrarla atılması, yalnızca NGAL'in emilimini engelleyen ve/veya de novo NGAL sentezini artıran eşlik eden bir proksimal böbrek tübül hasarı olduğunun olası nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır.

Akut böbrek hasarında gen ekspresyon çalışmaları, distal nefron segmentlerinde özellikle Henle'nin kulpunda ve toplama kanallarının kalın yükselen kolunda NGAL mRNA'nın hızlı ve büyük bir şekilde yükselişini göstermiştir.⁸⁶ Ortaya çıkan NGAL proteininin distal nefrondaki sentezi ve idrar içine salgılanması idrar NGAL'inin ana fraksiyonunu oluşturuyor gibi görünmektedir.

İnsanda yapılan ABH çalışmalarında, ABH gelişen hastalarda bildirilen yüksek idrar NGAL seviyeleri, idrardaki NGAL kaynağının hasarlı nefron olduğunun güçlü bir kanıtıdır.^{86,109} Bazı hayvan ve insan modellerinde ABH durumunda çeşitli hayvan ve insan modellerinde distal nefron segmentlerinde bol miktarda apoptotik hücre ölümünün belgelenmesi göz önüne alındığında, idrar NGAL kaynağının hasarlı olan bölgeden salınımının gerçekleştiğini belgeleyen bir diğer kanıttır.¹¹⁰

2.5.1.2.3. Plazmada NGAL Kaynakları

Plazma NGAL'i için böbreğin kendisi büyük bir kaynak gibi görünmemektedir. Hayvan çalışmalarında, tek taraflı iskemiden sonra doğrudan iki taraflı renal ven örneklemesi, böbrekte sentezlenen NGAL'in dolaşımda etkin bir şekilde verilmediğini, ancak iki taraflı üreterde bol miktarda bulunduğunu göstermektedir.⁸⁶

Akut böbrek hasarının uzak organlarda, özellikle karaciğer ve akciğerlerde, belirgin şekilde artmış bir NGAL mRNA kodlaması ile sonuçlandığı ve dolaşım içine salınan aşırı salgılanan NGAL proteininin, farklı bir sistemik havuz oluşturabileceği bilinmektedir.

Akut böbrek hasarındaki yükselen NGAL için diğer kaynaklar, NGAL'in akut faz reaktanı olması nedeniyle, nötrofiller, makrofajlar ve diğer immün hücrelerdir.

Akut böbrek hasarından kaynaklanan GFR'de herhangi bir düşüşün, daha sonra sistemik dolaşımda biriken NGAL'in renal klirensini azaltması beklenir, böylece NGAL böbreklerden atılamaz ve birikmektedir.¹¹¹

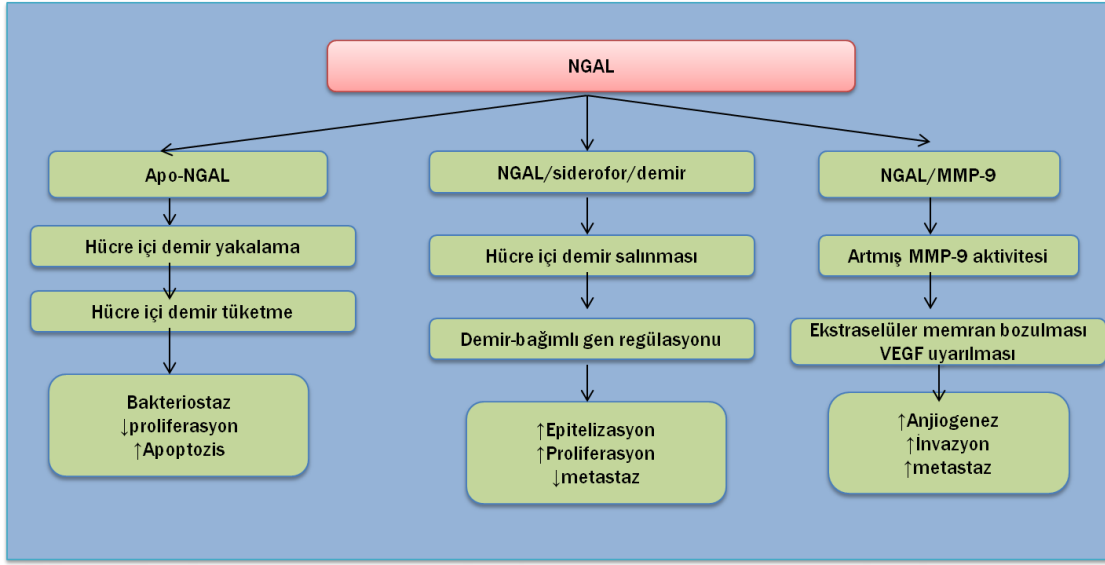
2.5.1.2.4. NGAL'in Fonksiyonları

NGAL, bakteriyel enfeksiyona karşı doğuştan gelen bağışıklığın kritik bir bileşenini içermektedir. Bakteride bulunan yan zincirler demir kaynaklarının teminini sağlamak için kullanılmaktadır. NGAL, sahip olduğu demir bağlama özelliği ile bakteride bulunan yan zinciri şelatlama özelliğine sahiptir, yan-şelatlayıcı özelliği bu nedenle onu bakteriyostatik bir ajan haline getirir.¹¹² Bu rol için deneysel kanıtlar, NGAL'i gram negatif bakteriyel enfeksiyonlara ve sepsisten ölüme karşı daha duyarlı hale getiren NGAL geninden yoksun genetiği değiştirilmiş farelerden türetilmiştir.¹¹³

Öte yandan, ökaryotların ürettiği yan zincirler, proliferasyon ve farklılaşma gibi çeşitli hücrel tepkiler için kritik olan NGAL aracılı demir reaksiyonlarına katılır.⁸⁶ Bu özellik, NGAL'in epitel fenotipini güçlendirmedeki belgelenmiş rolü için potansiyel bir moleküler mekanizma sağlar. Böbrek gelişimi sırasında NGAL, mezenkimal progenitörlerin epitelyal farklılaşmasını destekleyerek, glomerüllerin, proksimal tübüllerin, Henle döngüsünün ve distal tübüllerin oluşumuna yol açar.¹¹⁴

NGAL salgılanması, böbrek, kolon, karaciğer ve akciğer dahil olmak üzere yaralı epitel hücrelerinde de belirgin şekilde artmıştır. Bu muhtemelen akut yaralanmalardan sonra epitel hücrelerinde hızla aktive edildiği bilinen NF-B'ye aracılık eder^{115,116} ve hücre sağkalımını ve proliferasyonunu kontrol etmede merkezi bir rol oynar.

Son olarak NGAL oluşumu, sıklıkla kötü prognozun bir tahminicisini temsil ettiği birçok insan kanserinde belirgin şekilde artırılmaktadır.¹¹⁷ NGAL geninin çoğalmasının SV40 ve polyoma virüsü, forbol esterler, transformasyon faktörü neu, hepatosit büyüme faktörü, retinoik asit, glukokortikoidler ve NF-κB dahil olmak üzere bir dizi tümör destekleyici ajan tarafından uyarıldığı bilinmektedir.¹¹⁸ Aşırı salgılanan NGAL proteini, matris metaloproteinaz-9'a (MMP) bağlanır, böylece MMP-9'nın metabolizmasını önler ve MMP-9 enzim aktivitesini artırır. Buna karşılık, MMP-9 aktivitesi, bazal membranları ve hücre dışı matrisi parçalayarak VEGF'yi serbest bırakır ve böylece anjiyogenez, istila ve metastazı mümkün kılarak kanser ilerlemesini artırır. Paradoksal olarak, bazı tümör hücre hatlarında yapılan son çalışmalar, NGAL'nin epitel fenotipini arttırdığını, tümör büyümesini azalttığını ve metastazı bastırdığını göstermiştir. NGAL'in bu hayatta kalma döngüsündeki aktivitesine, hücrelerin içine demir bağlama ve taşıma kabiliyeti aracılık eder.¹¹⁷



Nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalinin hücrel rolü, kompleksleştiği molekül tipine bağlı olabilir. **Apo-NGAL**: Sidefor veya demir içermeyen nötrofil jelatinaz ile ilişkili lipokalin; **ECM**: Hücre dışı matris.(şeklin açıklamaları)

Şekil 15. NGAL'in fonksiyonları¹¹⁹

2.5.1.2.5. ABH Tahmininde NGAL

Kortikal tübüllerde yoğun immünoaktif NGAL birikimi olduğu gösterilen ABH'lı bireylerde, idrar ve serum NGAL düzeyleri ile serum kreatinin ve böbrek biyopsilerinin korele olduğu gösterilmiştir. NGAL'i insanlarda ABH tanısında hassas bir belirteç olarak kullanılabileceği öne sürülmüştür. Bundan sonraki birkaç çalışma, ABH erken tanısında NGAL'i biyobelirteçleri olarak göstermiştir.¹²⁰

2.5.1.2.6. ABH'da Kritik Bakım Ortamında NGAL'in Kullanımı

Akut böbrek hasarı, kritik hastalarda sık görülen bir komplikasyondur ve hastane ölümlerinin % 45-60'ına neden olur.¹²¹ Bu hasta popülasyonu oldukça heterojendir ve ABH'nın etiyolojisi ve zamanlaması genellikle belirsizdir. Hastaların % 60 kadarı ABH'ı yoğun bakım ünitesine girişte sürdürmüş olabilir.¹²² Sepsis, kritik hastalık hastalarında karşılaşılan tüm ABH gelişen hastaların % 30-50'sini oluşturur ve genellikle düşük sağkalımı olan daha kötü bir prognozu gösterir.¹²³

Kritik bakım ünitesinde ABH'nın diğer etiyolojileri, nefrotoksinlere maruz kalma, hipotansiyon, böbrek iskemisi, mekanik ventilasyon ve multiorgan hastalığa maruz kalmayı içerir. Bu etiyolojilerin her biri, farklı yoğunluklarda farklı zamanlarda aktif

olması muhtemel olan ve sinerjik olarak etki edebilecek farklı yaralanma mekanizmaları ile ilişkilidir.

Bazı çalışmalar ayrıca kritik hasta popülasyonlarında plazma ve idrar NGAL düzeylerini incelemiştir.¹²⁴

Hastaneye ilk yatışta elde edilen idrar NGAL, multitravma olan hastalarda AUC-ROC'un 0,98 olduğu, öne çıkan ABH'ı öngörmektedir.¹²⁴

Bununla birlikte, tüm kritik bakım başvurularının daha karışık bir popülasyonunda, kritik bakıma kabul sırasındaki idrar NGAL'i, ABH'ın 0,71 AUC-ROC'u ile sadece orta derecede öngörücüdür.¹²⁵

Yetişkin yoğun bakım hastalarının çalışmalarında, başvuru sırasındaki plazma NGAL konsantrasyonları, önümüzdeki 2 gün içinde ABH gelişimi için olağanüstü bir biyobelirteç oldu ve AUC-ROC 0,78-0,92 arasında bulunmuştur.¹²⁶

Karaciğer transplantasyonu yapılan deneklerde, 2 saat reperfüzyon içerisinde elde edilen tek bir plazma NGAL seviyesi, 0,79 AUC-ROC ile müteakip ABH'ı yüksek oranda öngörücüdür.¹²⁷

Son olarak, acil serviste yetişkinlerde yapılan bir çalışmada, ilk başvuru sırasındaki tek bir idrar NGAL ölçümü, ABH'ı, 0,95'lik olağanüstü bir AUC-ROC ile ve güvenilir bir şekilde prerenal azotemi, intrinsik ABY ve kronik böbrek hastalığından ayırt etmiştir.¹²⁸

Bu nedenle NGAL, çoklu komorbiditesi olan ve bilinmeyen böbrek hasarı zamanlaması olan heterojen hasta gruplarında bile ABH'ın gelişimini öngören yararlı bir erken ABH belirtecidir. Bununla birlikte, septik ABH hastalarının, kritik bakım ortamındaki sonuçların heterojenitesine katkıda bulunabilecek bir karıştırıcı faktör olan, nonseptik ABH¹²⁵ ile karşılaştırıldığında en yüksek plazma ve idrar NGAL konsantrasyonlarını gösterdikleri unutulmamalıdır.

Yine bir meta-analiz, ABH tahmininde, ABH gelişen olguların yalnızca %50'sinde kreatinin yüksekliği var iken, NGAL'in neredeyse tamamında yüksek bulunduğunu 0,73'lük bir AUC-ROC değeri ile ortaya çıkarmıştır.¹²⁹

3. MATERYAL METOD

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na 1 Eylül 2017- 31 Mayıs 2019 tarihlerinde yabani veya kültür mantarı yeme sonrasında şikayetlerle başvuran, 18 yaş ve üzerindeki hastalar yazılı onamları alınarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulundan onay alınarak gerçekleştirildi.

Üriner sistem enfeksiyonu, kronik böbrek yetmezliği, son dönem karaciğer yetmezliği, bilinen kanser öyküsü olan hastalar ile 18 yaşından küçük olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm veriler çalışma için hazırlanmış olan föye kaydedildi. Hastaların geliş tarihleri mevsimlerine göre incelendi. Aralık, ocak, şubat ayları kış mevsimi; mart, nisan, mayıs ayları ilkbahar mevsimi; haziran, temmuz, ağustos ayları yaz mevsimi; eylül, ekim, kasım ise sonbahar mevsimi olarak gruplandırıldı. Hastaların geliş şikayetleri, tüketilen mantar türleri, şikayet başlama zamanı, birlikte mantar tüketen kişilerin ve şikayetlerinin varlığı, özgeçmişleri, mevcut hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar sorgulanarak vital değerleri ve fizik muayene bulguları ile birlikte çalışma föyüne kaydedildi. Vital değerleri için, hastaların nabız değeri değeri>100 ise yüksek, <60 ise düşük, nabız; sistolik tansiyon değeri >139 ise yüksek, <90 ise düşük; diyastolik tansiyon değeri >89 ise yüksek, <60 ise düşük; solunum sayısı >20 ise yüksek, <12 ise düşük, oksijen saturasyonu 98 in altında ise düşük olarak kabul edildi. Bu değerlerin arası ise her bir parametre için normal kabul edildi.

Tüm hastalardan 0. ve 6. saatte tam kan sayımı, glukoz, Alanin Amino Transferaz (ALT), Aspartat Amino Transferaz (AST), Kan Üre Azotu (BUN), Kreatinin (Cr), Sodyum (Na), Potasyum (K), kan gazı ölçümü, Uluslararası Düzeltme Oranı (INR) değerleri bakıldı. Hastanemizde kullandığımız bu parametrelerin referans aralığı tablo 7'de gösterilmiştir. Kliniğimizde mantar zehirlenmesi ön tanısı ile takip edilen her hastadan rutin alınan bu testlerin dışında, yaptığımız çalışma gereğince ek olarak geliş ve 6. saat NGAL değerlerine bakılmak üzere kan ve idrar örnekleri alındı. Sonuçlar çalışma föyüne işlendi. Alınan kan örnekleri ya hemen, ya da buzdolabında +4°C'de saklanarak 3 gün içinde çalışılmak üzere, 2000 devirde 4 dakika boyunca santrifüj edilerek serumuna ayrıldı. Alınan idrar örneklerine herhangi bir işlem uygulanmadan ya

hemen ya da 3 gün içinde çalışılmak üzere buzdolabında +4 °C’de saklandı. Hastalardan eğer kliniğimize yatmış ve 3 gün boyunca takip edilmişse bizim tarafımızdan, 3 günden önce taburcu olmuşsa kontrole çağrılarak ya da dış merkezde çalışılan kreatinin değerleri sosyal medya üzerinden veya telefonla elde edildi. Ayrıca hastaların 0. saat, 6. saat ve 3. gün bakılan kreatinin değerlerinin değişimi, oluşturulan delta kreatinin formülü ile hesaplanıp kaydedildi. Bu hesaplama ile 3 adet delta kreatinin hesaplandı (geliş ve 6. saat 0-6 delta kreatinin, geliş ve 3. gün (0-3 delta kreatinin) ve 6. saat ve 3. gün (6-3 delta kreatinin) olarak ifade edildi.

Tablo 6. Laboratuvar referans aralıkları

Enzim	Referans
Kreatinin	0,4-1 mg/dl
BUN	8-20 mg/dl
AST	15-41 U/L
ALT	7-35 U/L
Na	136-144 mmol/L
K	3,6-5,1 mmol/L
Glukoz	70-100 mg/dl
Ph	7,35-7,45
HCO ₃	21-29 mmol/L
WBC	4,8-10,8 x1000
Hb	12-16 g/dL
PLT	130-400 x1000
PTZ	11-15 sn
INR	0,85-1,2 INR

Hastalardan alınan kan ve idrar örnekleri, 05/2017 tarihinde üretilen Getein 1100 Immunofluorescence Quantitative Analyzer marka isimli 110608F5 seri numaralı cihazında çalışıldı ve hazır kitlerle (NGAL Fast Test Kit (Immunofluorescence Assay) NGAL ölçümü yapıldı.

Kullanılan test kitleri kapalı ambalaj (folyo paket) içerisinde ve kutu içerisinde 25’li paketler halinde idi. Kutunun içerisinde her bir kit için ayrı ayrı 1 cc kaplarda dilüe edici solüsyonlar ve örnekleri almada kullanılan 10 mikronluk tek kullanımlık pipetler vardı. Her bir kutuda veri kaydı için SD kart vardı. NGAL kitleri üretim tarihinden itibaren 24 ay boyunca paketinde muhafaza edilebilir. Paketinden çıkarılan ürün bir saat içinde kullanılmazsa yanlış sonuç verir. Dilüe edici solüsyon içerisinde salin ile tamponlanmış fosfat, proteinler, deterjan, prezervetif ve stabilizer vardır. Test kiti plastik bir çerçeve içerisinde örnek pedi, nitroselülöz membran, emici kağıt ve astardan

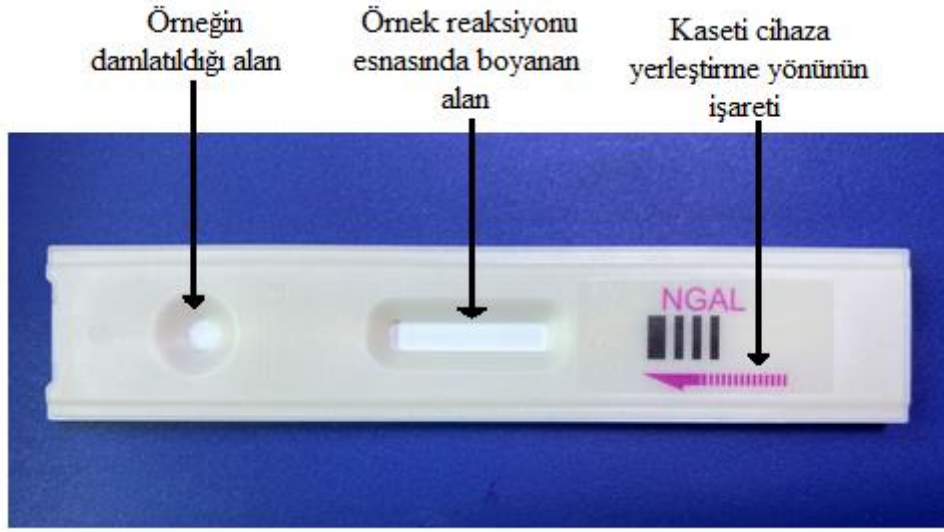
oluşmaktadır. Nitroselülöz membranın bir ucu floresans lateks etiketli anti-insan NGAL poliklonal antikor ile, kontrol çizgisi tavşan anti-keçi IgG antikoruna ile kaplanmıştır.



Şekil 16. Getein 1100 immunofluorescence quantitative analyzer



Şekil 17. NGAL fast test kiti kutu içeriği



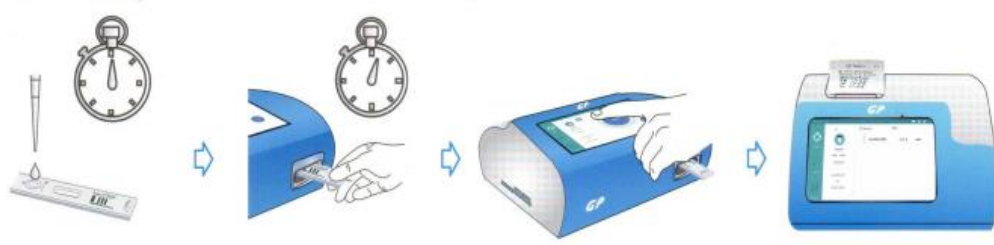
Şekil 18. NGAL fast test kiti (bir hastanın damlatılan örneği kontrol kağıdında yürümeye başlarken çekilmiştir)

Getein 1100 cihazı kantitatif immüno Floresan analizleridir. Serum, plazma, tam kan veya idrar analizlerini yapılabilir. Kantitatif okuma 2-15 dakika içinde yapılabilir. Cihaz her açılıp kapandığında otomatik olarak kendini kalibre etmektedir. Cihaz SD kart vasıtasıyla hasta sonuçlarını kaydeder. Cihazın içinde yazıcısı da bulunmaktadır. NGAL Fast Test Kit serum veya idrar örnekleri için kullanılabilir. Örneklerde hemoliz olamaması önemlidir. Kullanılacak olan idrar örneği oda sıcaklığında 4 saate kadar bekletilebilir. Eğer idrar örneği hemen çalışılmayacak ise 2-8°C'de 3 gün bekletilebilir. Buzdolabında saklanan örnekler oda sıcaklığına getirildikten sonra kullanılabilir. Serum NGAL referans aralığı 0-200 ng/dl iken idrar NGAL referans aralığı 0-100 ng/dl'dir. Örnek kasete damlatıldıktan sonra reaksiyon süresi 10 dakikadır.

Testin yapılışı:

1. Cihaz açıldıktan sonra SD kartın da uyarı vermesiyle kalibrasyon işlemi yapıldı.
2. Hastanın adı ve soyadı ile alınan örneğin zamanı ve serum ya da idrar örneği olup olmadığı cihazdaki ad-soyad bölümüne kaydedildi.
3. Ölçümü yapılacak örnek hangisi ise (santrifüj edilerek kandan ayrılmış serum veya idrar) 10 µl alınarak 1 cc'lik plastik kutusundaki dilüe edici sıvı içinde yavaş bir şekilde karıştırıldı.

4. Dilüe edilmiş karışım içindeki örnekten 100 µl alınarak NGAL kiti üzerindeki örnek yerleştirme kısmına damlatıldı.
5. Reaksiyon zamanı olan 10 dakika NGAL kitine damlatılan örneğin kit ile reaksiyona geçmesi için oda ısısında makine dışında bekletildi.
6. Getein 1100 cihazının test haznesine bekletilen kit yerleştirildi.
7. İdrar örneği için idrar, serum örneği için serum örnekleme ekrandan seçildi.
8. “START” tuşuna basıldı.
9. Ölçüm işlemi tamamlandıktan sonra cihaz yazıcısından otomatik olarak yazdırılan sonuç alındı.



Şekil 19. NGAL testinin yapılışı

Çıkan sonuçlar fotokopileri ile beraber saklanmak üzere hasta dosyasına eklendi. Sonuçların bir yedeği de Getein cihazına takılan SD karta kaydedildi. Kayıt esnasında hastaların soyadı, adı, örneğin türü ve saati şeklinde kaydedildi.

Hastaya acilde verilen tedaviler içerisinde silibinin, NAC, Penisilin, ranitidin, C vitamini, hemodiyaliz ve diğer tedaviler parametrelerine yer verildi. Yatış, taburculuk, taburculuk esnasında sekel olup olmadığı ve eksitus durumu parametreleri yer aldı.

3.1. İstatistiksel Değerlendirme

Daha önceden hazırlanmış olan çalışma föylerine hastaların laboratuvar sonuçları ve aldıkları tedaviler kaydedildi. Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse ortalama, sapma ve minimum -maksimum olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson's Ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasında sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edilerek ikili değişkenlerde student t-testi, ikiden fazla değişkenlerde ANOVA analizi uygulandı. Çalışma kapsamında hastaların idrar NGAL ve serum NGAL değerleri, delta kreatinin 03, delta kreatinin 06

ve delta kreatinin 6.saat 3. gün bulguları ile aralarındaki ilişkinin belirlenmesinde Spearman's rho korelasyon analizine başvuruldu. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0,05 olarak alındı.



3.2. Araştırmada Kullanılan Çalışma Föyü

Mantar zehirlenmesi olgularında NGAL'ın tanısal ve prognostik değeri

Çalışma Föyü

PROTOKOL NO:		YAŞ:	TARİH:
ADI SOYADI:		CİNSİYET:	TELF:
GELİŞ ŞİKAYETİ:	BULANTI () KUSMA () İSHAL () NÖBET () BAŞ AĞRISI () KARIN AĞRISI () BİLİNÇ BOZUKLUĞU () YÜZDE / VÜCUTTA UYUŞMA () DİĞER:		
TÜRKETİLEN MANTAR:	KÜLTÜR () PAZAR () DAĞ MANTARI () ORMAN MANTARI ()		
SEMPATOM BAŞLAMA ZAMANI:	İLK 3 SAAT () 3-24 SAAT () >24 SAAT		
TÜKETEN KİŞİLER:	HASTA () HASTA YAKINI () HASTA YAKININDA ŞİKAYET ()		
FİZİK MUAYENE:	E.... V... M.....= GKS..... ANTİKOLİNERJİK: () KOLİNERJİK: () TA:.....mm/Hg Nb:..... SS:..... O2 Sat: %		
VAROLAN HAST.:	DM () HT () KAH () KY () BY () SVO () Kr KC () DİĞER:..... KANSER () TİPİ:.....		
KULLANDIĞI İLAÇLAR :	TEDAVİ	+/-	Doz
AntiDM () Antiaritmik ()	Silibinin		Gün
AntiHT () Antidepresan()	NAC		
NSAID () Analjezik ()	Penisilin		
Diüretik () Parasetamol()	Ranitidin		
DİĞER	Cvit		
	HD		
	DİĞER		
YATIŞ	EVET () Gün= () HAYIR ()	SERVİS:	EKSİTUS: () Kaçıncı Gün:
TABURCU	SAGLIKLI() SEKEL ()		
GeçDönem EKSİTUS	İlk 30 gün () 30-90 gün ()		
LABORATUVAR:			
	0.saat	6. saat	3. gün
Cr.			
İNGAL			
SNGAL			
BUN			
AST			
ALT			
Na			
K			
Glukoz			
pH			
HCO₃			
WBC			
Hb			
Hct			
PLT			
PTZ			
INR			

4. BULGULAR

Çalışmamızın yürütüldüğü 1 Eylül 2017- 31 Mayıs 2019 tarihlerinde acil servisimize mantar yeme sonucunda çeşitli şikâyetler ile 61 hasta gelmiştir. Otuz beş hasta kış aylarında, 14 hasta sonbahar aylarında, 10 hasta ilkbahar aylarında ve 1 hasta da yaz ayı olan haziran ayında acil servisimize başvurdu.

Altmış bir hastanın 13'ü ilk merkez olarak hastanemize başvurup kalan 48'i çevre ilçeler ve illerden ileri tetkik ve tedavi gerekçesiyle sevk edilmiştir. Başvuran 61 hastanın 47'sinin 0. ve 6. saat NGAL örneklemeleri tam olarak yapılabilirken, kalan 14 hastanın serum ve idrar örneklerinin alımı, tedavi ve takiplerin tamamlanmadan kendi istekleri ile erken taburculuk nedeniyle tamamlanamamıştır. Bu sebeple çalışmamıza 47 olgu dahil edilip tamamı acil gözlem servisine yatırılarak takibe alınmıştır. Çalışmamızda 47 hastadan dışlama kriterlerinden dolayı çalışma dışı bırakılan hasta bulunmamaktadır.

Mantar zehirlenmesi nedeniyle başvuran hastaların demografik özellikleri, başvuru şikâyeti, şikâyetlerin başlama zamanı, mantarın kaynağı, kimlerle tüketildiği, beraber tükettikleri kişilerde şikâyet olup olmadığı, alımdan kaç saat sonra hastaneye geldikleri, geliş laboratuvar tetkikleri, kan basıncı değerleri ile NGAL değerlerinin karşılaştırılması başvuran 61 hasta için yapıldı. Ancak çalışma dizaynı açısından, 47 hastanın verilerinin tam olması nedeniyle tüm parametre analizleri 47 hasta için gerçekleştirildi. Analizler ve NGAL ile kreatinin korelasyonları 47 hasta için değerlendirildi.

4.1. Mantar Zehirlenmesi ile Acile Başvuran Hastaların Bulgularının İncelenmesi

Altmış bir hastanın 31'i (% 50,8) erkekti. Erkek hastaların yaş ortalaması $47,29 \pm 19,32$ (18-84 yaş aralığı), kadın hastaların yaş ortalaması $41,57 \pm 13,98$ (20-69 yaş aralığı) idi. Tablo 7'de görüldüğü üzere hastaların aralarında cinsiyet ve yaş aralıkları açısından bir farklılık yoktu ($p=0,191$).

Geliş şikâyetlerine bakıldığında en sık 3 şikâyet şikâyet sırasıyla bulantı ($n=52$, % 85,2), kusma ($n=50$, % 82) ve karın ağrısı ($n=29$, % 47,2) karın ağrısı idi. Şikâyetlerin

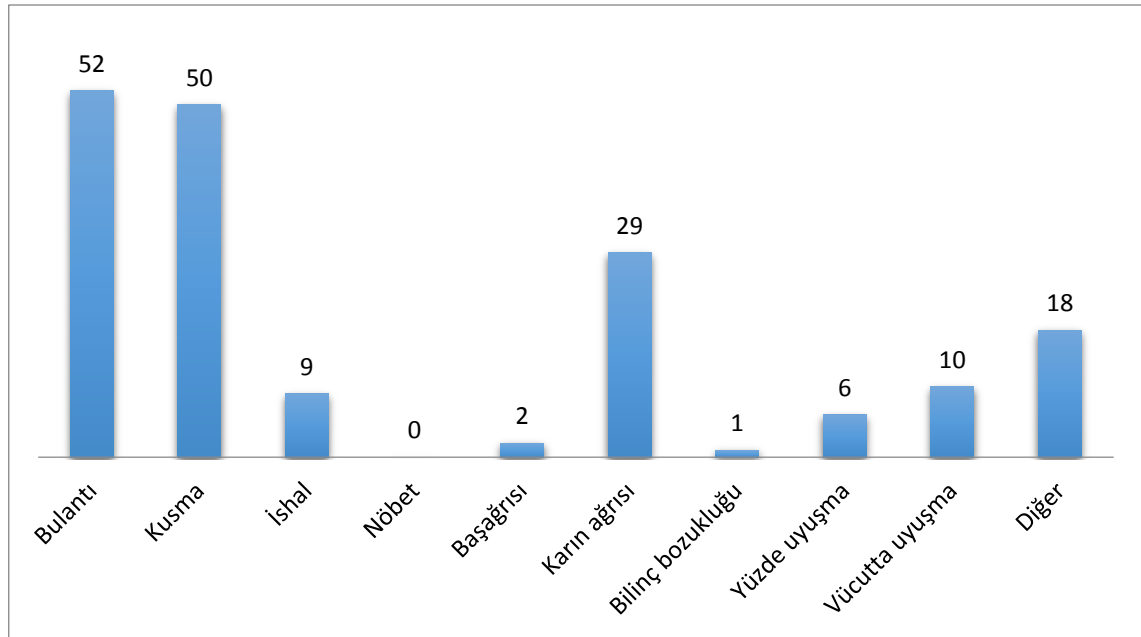
başlama zamanı incelendiğinde hastaların % 78,7'sinin ilk 3 saat, % 21,3'ünün 3-24 saatler içerisinde şikâyetlerinin başladığı görüldü. Şikayet dağılımları tablo 20'de gösterilmektedir. Hastaların mantar maruziyeti ile hastaneye geliş zamanları arasındaki süre incelendiğinde 61 hasta için bu değer, $9,59 \pm 6,95$ (1- 30 saat aralığında) idi.

Altmış bir hastanın mantarı elde ettiği kaynaklara bakıldığında 54 olgu doğadan kendisi toplayarak mantar elde etmiş olup bu olguların 40 tanesi dağ mantarı 14 tanesi orman mantarı tüketmiştir. Dokuz hasta kültür (market) mantarı tüketirken, 4 hastanın pazardan aldığı mantarı yeme sonrası acile başvurdıkları görülmüştür (Şekil 21).

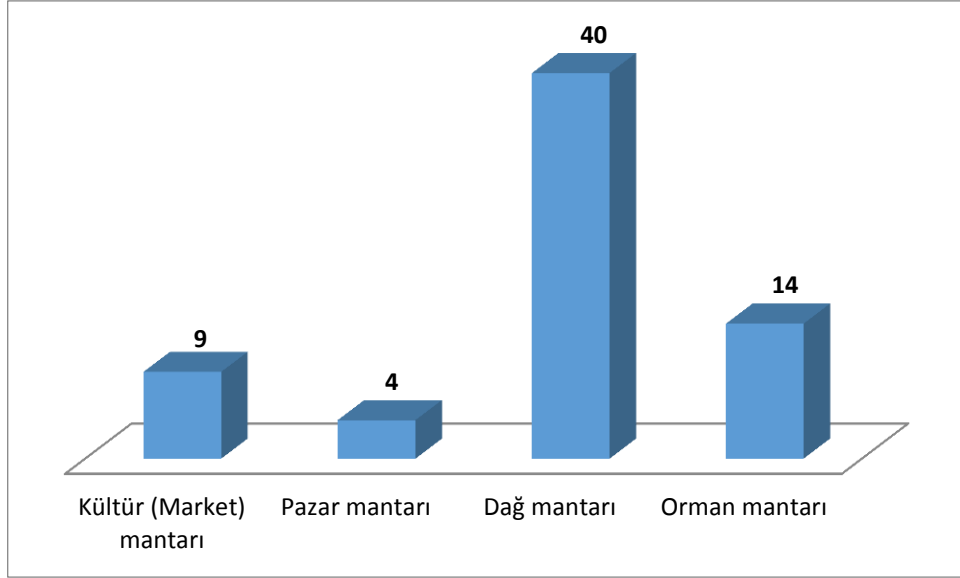
Mantar tüketen 61 hastanın 38 tanesinin (% 62,3) kendileri ile birlikte yakınları da mantar tüketmiştir. Mantar tüketen yakınları olan 38 hastanın yakınlarının da yarısında şikayetler olduğu görülmüştür. Şikayetleri olan bu hastaların 9 tanesi acil servisimize başvurmuştur ve çalışmamıza alınmıştır.

Tablo 7. Hastaların tanıtıcı özelliklerine ait bulgular (n=61)

		Ort $\pm$ ss	Min-Maks	p*
Yaş		44,48 $\pm$ 17,01	18-84	
Yaş ile Cinsiyet karşılaştırması*	Erkek	47,29 $\pm$ 19,32	18-84	0,191
	Kadın	41,57 $\pm$ 13,98	20-69	
		Frekans (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet	Erkek	31	50,8	
	Kadın	30	49,2	



Şekil 20. Hastaların geliş şikayetleri (n=61)



Şekil 21. Mantarın temin edildiği kaynak (n=61)

Hastaların fizik muayene bulguları incelendiğinde, 1 hastanın entübe olarak acil servise geldiği ve Glaskow koma skorunun 12 olduğu saptandı, diğer hastaların glaskow koma skoru 15 idi. İki hastada antikolinerjik sendrom görülmüştür. Sistolik kan basıncı değerlerine bakıldığında 12 hastada sistolik kan basıncı düşüklüğü (89 mmHg ve altı), 19 hastada diyastolik kan basıncı düşüklüğü (60 mmHg ve altı) saptanmıştır (Tablo 8).

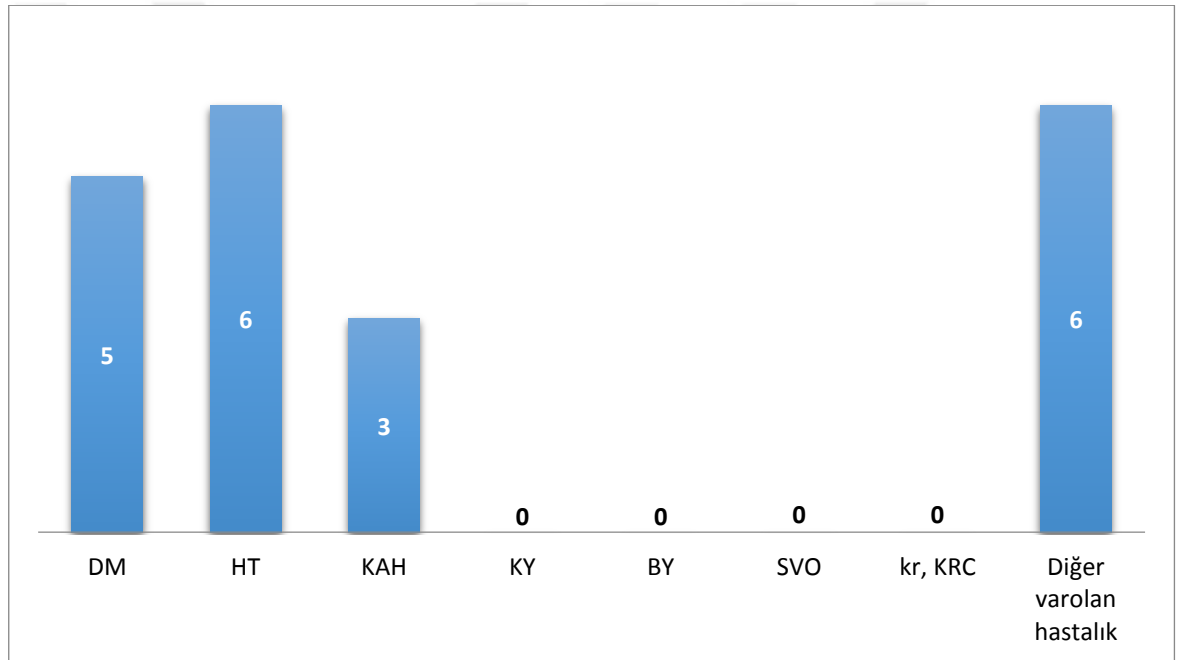
Varolan ek hastalıklar açısından incelendiğinde 5 hastada DM, 6 hastada HT, 3 hastada KAH, 6 hastada ise çalışma föyümüzde diğer hastalık olarak adlandırdığımız hastalıklar mevcut idi (Şekil 22). Diğer hastalıklar içerisinde 1 hastada esansiyel trombositoz, 2 hastada astım, 2 hastada guatr, 1 hastada anksiyete bozukluğu ve dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu vardı. Hastalarımızın 2 tanesi gebeydi.

Hastaların kullandıkları ilaçlar incelendiğinde 5 hastanın oral antidiyabetik, 5 hastanın antihipertansif, 2 hastanın antiaritmik ajan, 9 hastanın çalışma föyümüzde diğer ilaçlar olarak gruplandığımız ilaçlardan kullandığı görüldü (Şekil 23). Diğer ilaçlar arasında 1 hasta flumazenil ve ritalin, 1 hastamızın trombosit düşürücü tedaviler, 2 hastamızın troid hormon replasman ilaçları, 3 hastamızın salbutamol ve ipratropium bromür, 2 hastamızın ise folik asit ve demir içeren preparat tedavileri vardı.

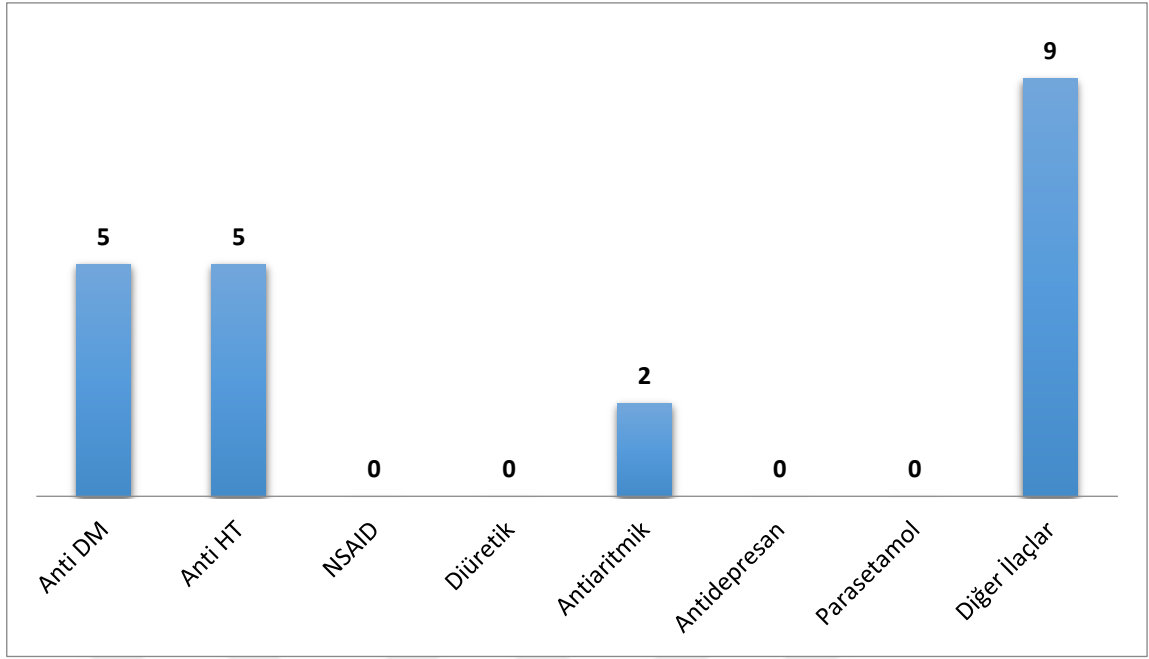
Altmış bir hastanın kan basıncı (sistolik ve diyastolik değerleri) ve geliş idrar ve kan NGAL değerleri arasında ilişki saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların fizik muayene bulgularının incelenmesi (n=61)

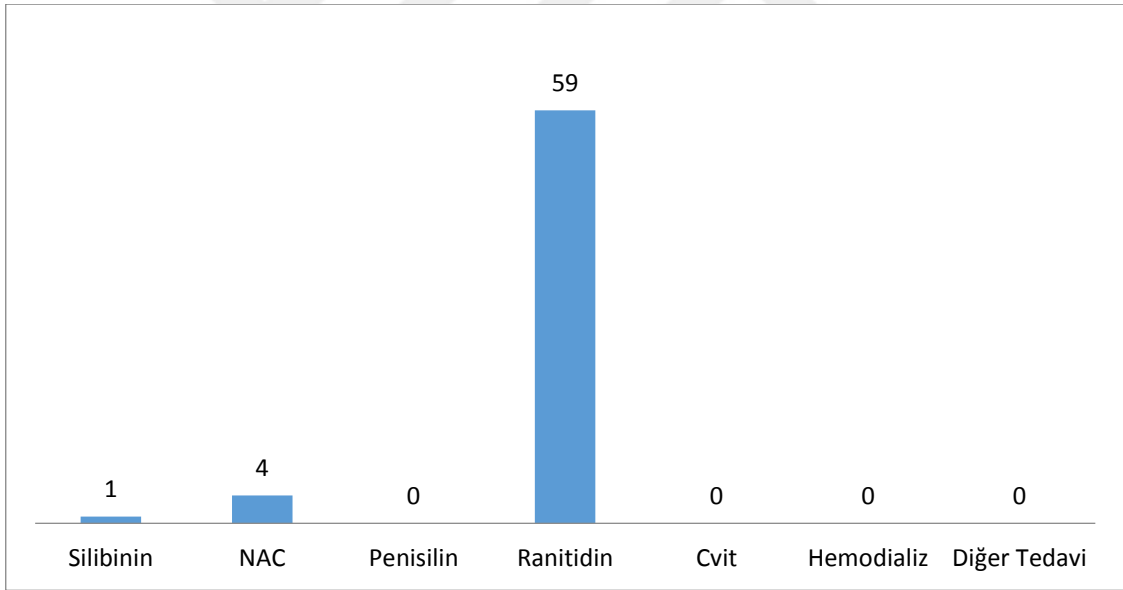
		Frekans (n)	Yüzde (%)
Sistolik basınç	Düşük	12	19,7
	Normal	40	65,6
	Yüksek	9	14,8
Diyastolik basınç	Düşük	19	31,1
	Normal	40	65,6
	Yüksek	2	3,3
Nabız	Düşük	51	83,6
	Normal	10	16,4
	Taşikardi	0	0,0
Solunum	Düşük	61	100,0
	Normal	0	0,0
	Yüksek	0	0,0
Oksijen satürasyonu	Düşük	0	0
	Normal	61	100,0



Şekil 22. Hastaların varolan ek hastalıkları (n=61)



Şekil 23. Hastaların kullandıkları ilaçlar (n=61)



Şekil 24. Tedavide kullanılan ilaçları ve tedavi amaçlı kullanılan girişimler (n=61)

Tablo 9. Hastaların 0. saat, 6. saat ve 3. gün laboratuvar bulgularının incelenmesi (n=61)

	0. saat	6. saat	3. gün
	Ort±ss	Ort±ss	Ort±ss
	(Min-Maks)	(Min-Maks)	(Min-Maks)
Kreatinin	0,72±0,24 (0,3-2,21)	0,69±0,20 (0,36-1,68)	0,72±0,17 (0,4-1,19)
İdrar NGAL	335,13±378,12 (52,3-1641,6)	468,40±618,13 (50-3188,60)	
Serum NGAL	1173,38±790,21 (60,1-3915,8)	1268,71±1116,19 (62,3-4699,30)	

Tablo 9'un devamı

BUN	16,18±11,70 (6,04-96,76)	14,34±9,59 (4,88-76,21)	13,10±4,62 (5,26-21,3)
AST	33,84±76,53 (14-608)	22,75±14,12 (13-110)	27,06±20,27 (11-90)
ALT	27,81±52,96 (10-407)	24,13±31,17 (9-213)	27,33±32,14 (7-136)
Na	137,93±2,53 (132-145)	138,98±2,21 (134-143)	139,18±1,53 (137-141)
K	4,15±0,69 (0,57-6,20)	4,07±0,80 (0,51-5,20)	4,08±0,19 (3,8-4,38)
Glukoz	112,66±30,68 (71-273)	139,46±149,79 (83,5-1113,0)	108,71±14,46 (95-128)
pH	7,37±0,05 (7,12-7,48)	7,37±0,04 (7,28-7,49)	7,40±0,03 (7,35-7,45)
HCO ₃	23,59±2,96 (15,3-29,5)	24,12±4,08 (13,4-38,9)	24,52±3,55 (19,8-27,9)
WBC	10,20±3,93 (4,31-27,68)	8,43±2,83 (4,1-15,62)	7,01±2,21 (4,3-10,3)
HB	13,55±1,78 (9,10-17,30)	12,79±1,89 (8,9-17,3)	13,61±1,73 (11,8-15,9)
HCT	40,08±5,52 (16,6-50,9)	38,53±4,58 (28-50,2)	39,53±3,23 (36-45)
PLT*10 ³	254,15±135,18 (86-1049)	266,77±117,43 (104-861)	189,14±65,11 (66-247)
PTZ	11,83±2,31 (0,98-22,70)	12,04±1,15 (9,81-15,7)	11,76±1,39 (10-13,81)
INR	0,98±0,13 (0,16-1,26)	1,01±0,09 (0,83-1,36)	1,01±0,13 (0,88-1,23)

Tablo 10. Hastaların geliş tansiyon ve NGAL değerlerinin kıyaslanması (n=61)

		İdrar NGAL 0 Saat			p*
		100<	>100	Toplam	
Sistolik basınç	Düşük	5 (33,3)	7 (17,1)	12 (21,4)	0,325
	Normal	9 (60,0)	27 (65,9)	36 (64,3)	
	Yüksek	1 (6,7)	7 (17,1)	8 (14,3)	
Diyastolik basınç	Düşük	8 (53,3)	10 (24,4)	18 (32,1)	0,071
	Normal	6 (40,0)	30 (73,2)	36 (64,3)	
	Yüksek	1 (6,7)	1 (2,4)	2 (3,6)	
		Serum NGAL 0 Saat			p*
		200<	>200	Toplam	
Sistolik basınç	Düşük	1 (20,0)	11 (20,4)	12 (20,3)	0,637
	Normal	4 (80,0)	35 (64,8)	39 (66,1)	
	Yüksek	0 (0,0)	8 (14,8)	8 (13,6)	
Diyastolik basınç	Düşük	3 (60,0)	16 (29,6)	19 (32,2)	0,368
	Normal	2 (40,0)	36 (66,7)	38 (64,4)	
	Yüksek	0 (0,0)	2 (3,7)	2 (3,4)	

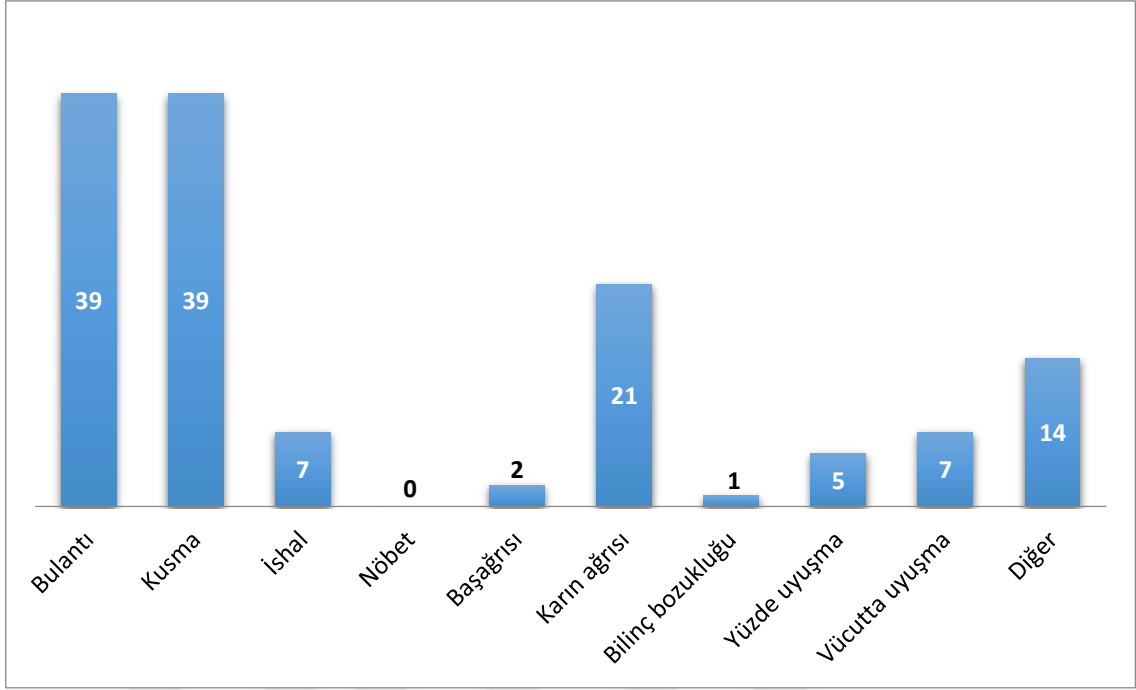
4.2. Çalışma Hastalarının Veri ve Bulguları

NGAL verileri tam alınmış olan 47 hastanın 24'ü (% 51,1) erkekti. Erkek hastaların yaş ortalaması $49,83 \pm 18,40$ (18-84 yaş aralığı), kadın hastaların yaş ortalaması $41,17 \pm 15,05$ (20-69 yaş aralığı) idi. Tablo 11'de de görüldüğü üzere hastaların aralarında cinsiyet ve yaş aralıkları açısından farklılık yoktu ($p=0,085$).

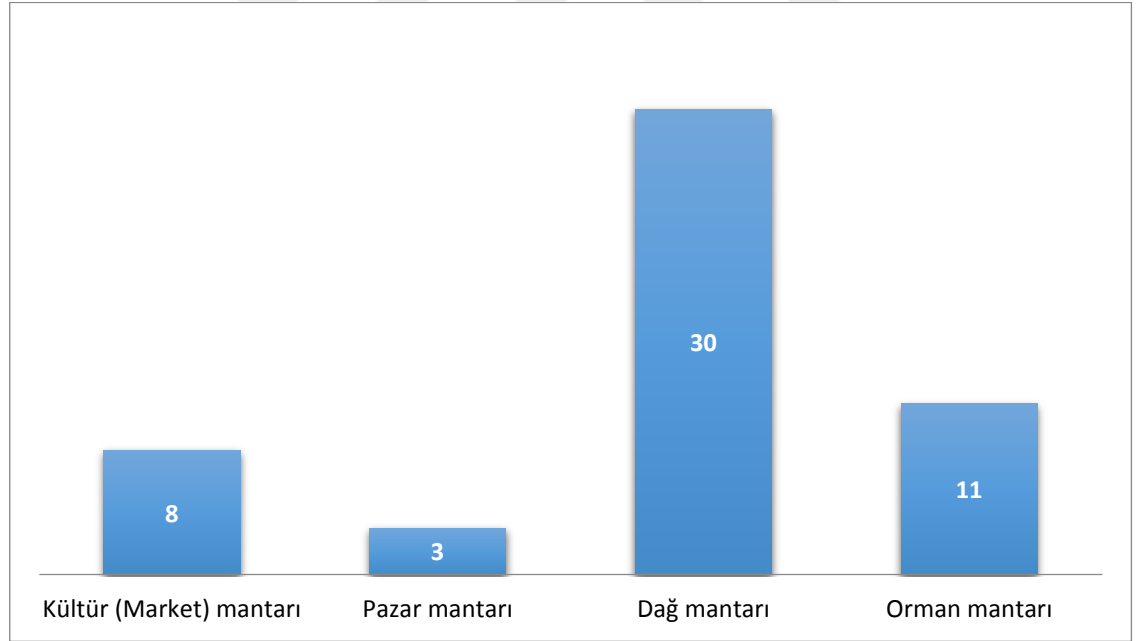
Geliş şikayetlerine bakıldığında en sık şikayetleri sırasıyla bulantı ($n=39$, % 83), kusma ($n= 39$, % 83), karın ağrısı ($n= 21$, % 44,7) idi. Şikayetlerin başlama zamanı incelendiğinde hastaların 33 hastanın (% 78,7) ilk 3 saat, 14 hastanın (% 21,3) 3-24 saatler içerisinde şikayetlerinin başladığı görüldü (Şekil 25). Hastaların mantar maruziyeti ile hastaneye geliş zamanları arasındaki süre incelendiğinde 47 hasta için bu değer, $9,74 \pm 7,11$ (1-30 saat aralığında) idi. Mantarı elde edildiği kaynaklara bakıldığında, 41 olgu doğadan kendileri toplayarak mantar elde etmiş olup, bu olguların 30 tanesi dağ mantarı 11 tanesi orman mantarı tüketmiştir. Sekiz hasta kültür (market) mantarı tüketirken, 3 hastanın pazardan aldığı mantarı yeme sonrası acile başvurdukları görülmüştür (Şekil 26). Mantar tüketen 47 hastanın 26 tanesinin kendileri ile birlikte yakınları da mantar tüketmiştir. Yakınlarıyla birlikte mantar tüketip şikayeti olan 12 hastadan 6 tanesi de çalışmamıza dahil edilmiştir.

Tablo 11. Hastaların tanıtıcı özelliklerine ait bulgular (n=47)

		Ort $\pm$ ss	Min-Maks	p*
Yaş		45,60 $\pm$ 17,23	19-84	
Yaş ile Cinsiyet	Erkek	49,83 $\pm$ 18,40	19-84	0,085
Karşılaştırması*	Kadın	41,17 $\pm$ 15,05	20-69	
		Frekans (n)	Yüzde (%)	
Cinsiyet	Erkek	24	51,1	
	Kadın	23	48,9	



Şekil 25. Hastaların geliş şikayetleri (n=47)



Şekil 26. Mantarın temin edildiği kaynaklar (n=47)

Hastaların fizik muayene bulguları incelendiğinde bir hastanın hastaneye gelişinde entübe olduğu ve GKS'nin 12 olduğu, diğer hastalarda GKS'nin 15 olduğu belirlendi. İki hastada antikolinerjik sendrom görülmüştür. Sistolik kan basıncı değerlerine bakıldığında 8 hastada sistolik kan basıncı düşüklüğü (90 mmHg altı), 14 hastada

diyastolik kan basıncı düşüklüğü (60 mmHg altı) belirlenmiştir (Tablo 12). İdrar NGAL 0. saat ile sistolik basınç için $p=0,726$, idrar NGAL 0. saat ve diyastolik basınç için $p=0,236$, serum NGAL 0. saat ve sistolik basınç için $p=0,618$, serum NGAL 0. saat ve diyastolik basınç için $p=0,620$, idrar NGAL 6. saat ve sistolik basınç için $p=0,447$, idrar NGAL 6. saat ve diyastolik basınç için $p=0,660$, serum NGAL 6. saat ve sistolik basınç için $p=0,257$, serum NGAL 6. saat ve diyastolik basınç için $p=0,793$ olarak hesaplanmıştır (Tablo 13). Hastaların sistolik ve diyastolik kan basıncı ölçümleri ile NGAL kıyaslamasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Varolan ek hastalıklar açısından incelendiğinde 5 hastada DM, 6 hastada HT, 3 hastada KAH, 4 hastada ise çalışma föyümüzde diğer hastalık olarak adlandırdığımız hastalıklar saptanmıştır (Şekil 27). Diğer hastalıklar içerisinde 1 hastada esansiyel trombositoz, 1 hastada astım, 1 hastada guatr, 1 hastada kardiyak ritim bozukluğu vardı. 2 hastamız gebeydi. Hastaların kullandıkları ilaçlar incelendiğinde 5 hastanın DM ilacı, 5 hastanın HT ilacı, 2 hastanın anti-aritmik ajan, 8 hastanın çalışma föyümüzde diğer ilaçlar olarak gruplandığımız ilaçlardan kullandığı görüldü (Şekil 28). Diğer ilaçlar arasında 1 hasta flumazenil ve ritalin, 1 hastamızın trombosit düşürücü tedaviler, 2 hastamızın troid hormon replasman ilaçları, 2 hastamızın salbutamol ve ipratropium bromür, 2 hastamızın ise folik asit ve demir içeren preparat tedavileri vardı.

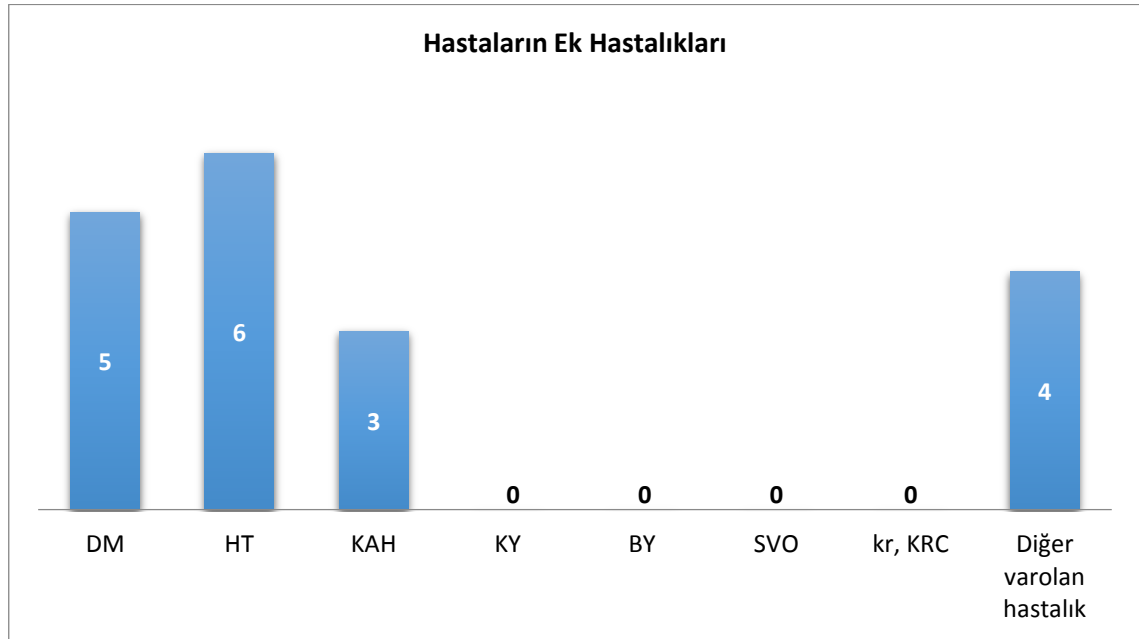
Hastanemiz acil servisimize yatırılan 47 hastanın ortalama yatış süreleri $1,28 \pm 0,61$ (1-3 gün aralığı) olarak değerlendirildi. Mantar maruziyeti sonrası acil servisimize 47 hastanın 33'ü (% 69,1) ilk 3 saatte gelirken, 14'ü (% 29,9) 3-24 saat arasında gelmiştir.

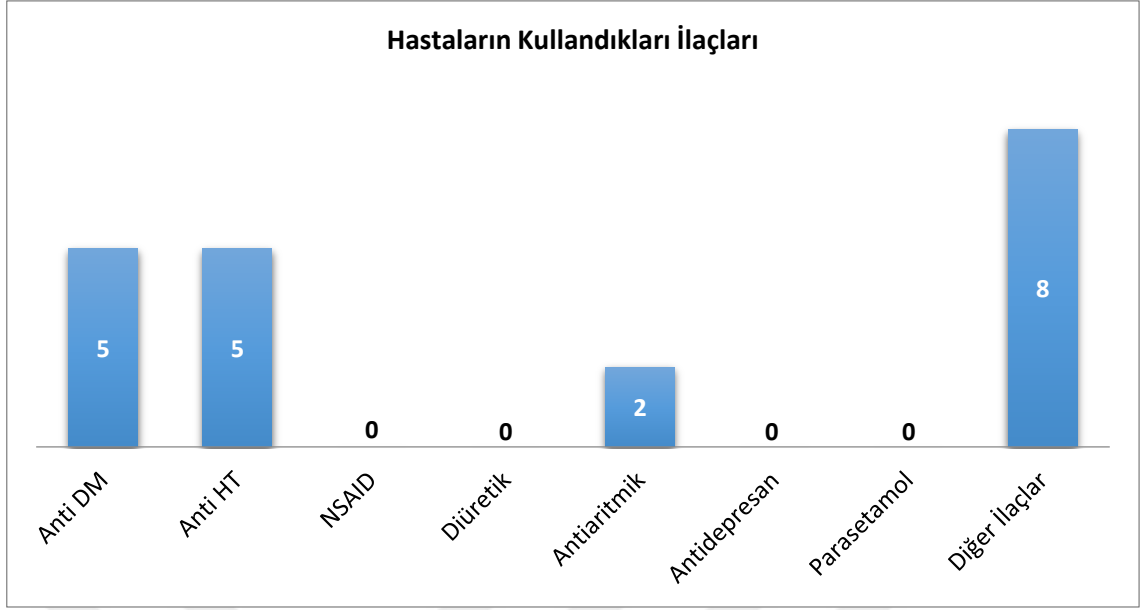
Tablo 12. Hastaların fiziki muayene bulgularının incelenmesi (n=47)

		Frekans (n)	Yüzde (%)
Sistolik basınç	Düşük	8	17,0
	Normal	31	66,0
	Yüksek	8	17,0
Diyastolik basınç	Düşük	14	29,8
	Normal	31	66,0
	Yüksek	2	4,3
Nabız	Düşük	40	85,1
	Normal	7	14,9
	Taşikardi	0	0,0
Solunum	Düşük	47	100,0
	Normal	0	0,0
	Yüksek	0	0,0
Oksijen saturasyonu	Düşük	0	0,0
	Normal	47	100,0

Tablo 13. Hastaların nabız tansiyon ve NGAL kıyaslaması (n=47)

		İdrar NGAL 0 Saat			p*
		100<	>100	Toplam	
Sistolik basınç	Düşük	2 (18,2)	6 (16,7)	8 (17,0)	0,726
	Normal	8 (72,7)	23 (63,9)	31 (66,0)	
	Yüksek	1 (9,1)	7 (19,4)	8 (17,0)	
Diyastolik basınç	Düşük	5 (45,5)	9 (25,0)	14 (29,8)	0,236
	Normal	5 (45,5)	26 (72,2)	31 (66,0)	
	Yüksek	1 (9,0)	1 (2,8)	2 (4,2)	
		Serum NGAL 0 Saat			p*
		200<	>200	Toplam	
Sistolik basınç	Düşük	1 (25,0)	7 (16,3)	8 (17,0)	0,618
	Normal	3 (75,0)	28 (65,1)	31 (66,0)	
	Yüksek	0 (0,0)	8 (18,6)	8 (17,0)	
Diyastolik basınç	Düşük	2 (50,0)	12 (27,9)	14 (29,8)	0,620
	Normal	2 (50,0)	29 (67,4)	31 (66,0)	
	Yüksek	0 (0,0)	2 (4,7)	2 (4,3)	
		İdrar NGAL 6 Saat			p*
		100<	>100	Toplam	
Sistolik basınç	Düşük	1 (9,1)	7 (19,4)	8 (17,0)	0,447
	Normal	9 (81,8)	22 (61,1)	31 (66,0)	
	Yüksek	1 (9,1)	7 (19,4)	8 (17,0)	
Diyastolik basınç	Düşük	3 (27,3)	11 (30,6)	14 (29,8)	0,660
	Normal	7 (63,6)	24 (66,7)	31 (66,0)	
	Yüksek	1 (9,1)	1 (2,8)	2 (4,3)	
		Serum NGAL 6 Saat			p*
		200<	>200	Toplam	
Sistolik basınç	Düşük	2 (40,0)	6 (14,3)	8 (17,0)	0,257
	Normal	3 (60,0)	28 (66,7)	31 (66,0)	
	Yüksek	0 (0,0)	8 (19,0)	8 (17,0)	
Diyastolik basınç	Düşük	2 (40,0)	12 (28,6)	14 (29,7)	0,793
	Normal	3 (60,0)	28 (66,7)	31 (66,0)	
	Yüksek	0 (0,0)	2 (4,8)	2 (4,3)	

**Şekil 27. Hastaların ek hastalıklarına ilişkin bulguların incelenmesi (n=47)**



Şekil 28. Hastaların kullandıkları ilaçların incelenmesi (n=47)

Hastaların 0. saat kreatinin değeri ortalaması $0,69 \pm 0,15$, 6. saat ortalama kreatinin değeri ortalaması $0,67 \pm 0,15$, 3. gün kreatinin ortalama değeri ortalaması $0,71 \pm 0,16$ idi. Bu değerler hastanemiz referans ölçülerine göre normal olarak kabul edilmişti. Alınan 0. ve 6. saat idrar NGAL ortalama değerleri sırasıyla $379,57 \pm 397,57$ ve $421,03 \pm 506,71$ idi. Alınan 0. ve 6. Saat serum NGAL ortalama değerleri sırasıyla $1116,17 \pm 762,47$ ve $1260,86 \pm 1103,13$ olarak ölçüldü (Tablo 14).

Tablo 14. Hastaların 0. saat, 6. saat ve 3. gün laboratuvar bulgularının incelenmesi (n=47)

	0. saat	6. saat	3. gün
	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)	Ort±ss (Min-Maks)
Kreatinin	$0,69 \pm 0,15$	$0,67 \pm 0,15$	$0,71 \pm 0,16$
İdrar NGAL	$379,57 \pm 397,57$	$421,03 \pm 506,71$	
Serum NGAL	$1116,17 \pm 762,47$	$1260,86 \pm 1103,13$	
BUN	$14,79 \pm 5,39$	$13,40 \pm 4,83$	$14,37 \pm 4,33$
AST	$36,54 \pm 86,60$	$22,97 \pm 15,30$	$25,0 \pm 11,84$
ALT	$29,76 \pm 59,67$	$24,21 \pm 33,49$	$30,60 \pm 38,99$
Na	$137,97 \pm 2,59$	$138,88 \pm 2,09$	$139,33 \pm 1,63$
K	$4,13 \pm 0,69$	$4,01 \pm 0,83$	$4,13 \pm 0,26$
Glukoz	$111,13 \pm 24,32$	$142,65 \pm 161,62$	$101,0 \pm 7,31$
pH	$7,37 \pm 0,05$	$7,37 \pm 0,04$	$7,38 \pm 0,01$
HCO ₃	$23,26 \pm 2,97$	$23,14 \pm 2,92$	$26,10 \pm 2,02$
WBC	$10,01 \pm 4,17$	$8,31 \pm 2,88$	$7,57 \pm 2,65$
HB	$13,51 \pm 1,78$	$12,86 \pm 1,91$	$12,52 \pm 0,96$
HCT	$39,73 \pm 5,85$	$38,60 \pm 4,78$	$38,07 \pm 2,15$
PLT*10 ³	$254,44 \pm 145,26$	$267,21 \pm 126,44$	$191,0 \pm 344,77$
PTZ	$11,98 \pm 2,61$	$12,19 \pm 1,18$	$11,85 \pm 1,59$
INR	$0,99 \pm 0,15$	$1,03 \pm 0,09$	$1,02 \pm 0,14$

İdrar NGAL değerleri 0. saatte normal olarak ölçülen 12 hastanın serum kreatinin değerlerinin ortalaması 0,69 idi. İdrar NGAL 0. saat normal değerinde iken kreatinin ortalaması normal (0,69±0,10, n=11), NGAL değeri yüksek iken ortalama serum kreatinin normal (0,69±0,16, n=36). Serum 0. saat NGAL değeri düşük iken kreatinin ortalaması normal (0,76±0,14, n=4), serum 0. saat NGAL değeri yüksek iken kreatinin ortalaması normal (0,68±0,15, n=43) idi. Hastaların 0. saat idrar ve serum NGAL değerleri ile 0. saat kreatinin değerleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (idrar NGAL için p=0,949, serum için p=0,393) (Tablo 15).

İdrar NGAL 6. saat normal değerinde iken kreatinin ortalaması normal (0,61±0,13, n=11), idar NGAL 6. saat değeri yüksek iken ortalama serum kreatinin normal (0,69±0,15, n=36). Serum 6. saat NGAL değeri düşük iken kreatinin ortalaması normal (0,74±0,11, n=5), serum 6. saat NGAL değeri yüksek iken kreatinin ortalaması normal (0,66±0,15, n=42) idi. Hastaların 6. saat idrar ve serum NGAL değerleri ile 6. saat kreatinin değerleri arasında bir ilişki saptanmamıştır (idrar için p=0,102, serum için p=0,335) (Tablo 16). İdrar ve serum NGAL değerlerinin 0. ve 6. saatleri birbirleriyle kıyaslandıklarında aralarında anlamlı bir ilişki yoktu (idrar için p=0,425, serum için p=0,340) (Tablo 17).

Hastaların 3. gün kreatinin değerlerinin ortalamaları 0,71±0,16 olup, bu değer ile hastaların 0. ve 6. Saat serum ve idrar NGAL değerleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir ilişki saptanmamıştır (Tablo 18).

Tablo 15. Hastaların kreatinin 0. saat bulgularının idrar ve serum NGAL 0. saat bulguları ile karşılaştırılması (n= 47)

		Kreatin 0. saat		p
		Ort±ss	Min-Maks	
İdrar NGAL 0 saat	100< (n= 11)	0,69±0,10	0,49-0,88	0,949
	>100 (n= 36)	0,69±0,16	0,30-0,98	
Serum NGAL 0 saat	200< (n=4)	0,76±0,14	0,64-0,97	0,393
	>200 (n= 43)	0,68±0,15	0,30-0,98	

Tablo 16. Hastaların kreatinin 6. saat bulgularının idrar ve serum NGAL 6. saat bulguları ile karşılaştırılması (n= 47)

		Kreatin 6. saat		p
		Ort±ss	Min-Maks	
İdrar NGAL 6 saat	100< (n= 11)	0,61±0,13	0,36-0,78	0,102
	>100 (n= 36)	0,69±0,15	0,47-1,03	
Serum NGAL 6 saat	200< (n= 5)	0,74±0,11	0,54-0,86	0,335
	>200 (n= 42)	0,66±0,15	0,36-1,03	

Tablo 17. Hastaların 0. ve 6. saat idrar ve serum NGAL bulgularının karşılaştırılması (n=47)

	0. Saat	6. Saat	p
	Ort±ss	Ort±ss	
İdrar NGAL	379,57±397,57	421,03±506,71	0,425
Serum NGAL	1116,17±762,47	1260,86±1103,13	0,340

Tablo 18. Hastaların 0., 6. saat ve 3. gün idrar ve serum NGAL bulgularının incelenmesi (n=47)

İdrar NGAL						
Kreatin	0. saat		p	6. saat		p
	<100	>100		<100	>100	
0. saat	0,69±0,10 0,49-0,88	0,69±0,16 0,30-0,98	0,949	0,65±0,11 0,45-0,77	0,70±0,16 0,30-0,98	0,293
6. saat	0,67±0,011 0,49-0,88	0,67±0,16 0,36-1,03	0,908	0,61±0,13 0,36-0,78	0,69±0,15 0,47-1,03	0,102
3. gün	0,67±0,14 0,45-0,90	0,73±0,16 0,40-1,04	0,305	0,64±0,15 0,42-0,90	0,73±0,16 0,4-1,04	0,079
Serum NGAL						
Kreatin	0. saat		p	6. saat		p
	<200	>200		<200	>200	
0. saat	0,76±0,14 0,64-0,97	0,68±0,15 0,30-0,98	0,393	0,74±0,13 0,64-0,97	0,69±0,15 0,30-0,98	0,487
6. saat	0,79±0,04 0,75-0,86	0,66±0,15 0,36-1,03	0,125	0,74±0,11 0,54-0,86	0,66±0,15 0,36-1,03	0,335
3. gün	0,84±0,15 0,70-1,01	0,70±0,16 0,40-1,04	0,116	0,81±0,15 0,70-1,01	0,70±0,16 0,4-1,04	0,171

Hastaların günlere göre kreatinin değerlerindeki değişimlerinin (delta kreatinin) NGAL ile kıyaslamalarında 0-6. saatler ve 6-3. gün arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. İdrar 0. Saat NGAL değeri ile delta kreatinin 0-3 kıyaslamasında yakın ilişki bulundu ($p=0,052$). Serum 6. saat NGAL değeri ile delta kreatinin 0-3 kıyaslamasında yakın kuvvetli ilişki bulundu ($p=0,035$). Bu durum Tablo 19’da gösterilmektedir.

İdrar 0. saat NGAL değeri ile idrar NGAL 6. saati arasında pozitif yönlü zayıf derece korelasyon bulundu ($r=0,407$). İdrar delta kreatinin 6-3 değeri ile delta kreatinin 0-3 değeri arasında pozitif yönlü orta derece korelasyon bulundu ($r=0,615$) (Tablo 19).

Serum 6. saat NGAL ile serum 0.saat NGAL arasında orta derece ($r=0,844$), delta kreatinin 0-3 ile serum 6. saat NGAL arasında pozitif yönlü zayıf ($r=0,324$), delta kreatinin 6-3 ile delta kreatinin 0-3 arasında pozitif yönlü orta derece ($r=0,615$) korelasyon bulundu (Tablo 19).

Tablo 19. Delta kreatinin ile idrar ve kan NGAL değerlerinin kıyaslanması (n=47)

		Delta kreatinin 0-6		Delta kreatinin 0-3		Delta kreatinin 6-3	
		Yükselmiş	Düşmüş	Yükselmiş	Düşmüş	Yükselmiş	Düşmüş
		n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)	n(%)
İdrar NGAL 0. saat	100<	5 (45,5)	6 (54,5)	3 (27,3)	8 (72,7)	4 (36,4)	7 (63,6)
	>100	14 (38,9)	22 (61,1)	22 (61,1)	14 (38,9)	22 (61,1)	14 (38,9)
p		0,480		0,052*		0,136	
İdrar NGAL 6. saat	100<	4 (36,4)	7 (63,6)	4 (36,4)	7 (63,6)	5 (45,5)	6 (54,5)
	>100	15 (41,7)	21 (58,3)	21 (58,3)	15 (41,7)	21 (58,3)	15 (41,7)
p		0,520		0,176		0,341	
Serum NGAL 0. Saat	200<	3 (75,0)	1 (25,0)	4 (100,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	2 (50,0)
	>200	16 (37,2)	27 (62,8)	21 (48,8)	22 (51,2)	24 (55,8)	19 (44,2)
p		0,174		0,071		0,610	
Serum NGAL 6. Saat	200<	3 (60,0)	2 (40,0)	5 (100,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	2 (40,0)
	>200	16 (38,1)	26 (61,9)	20 (47,6)	22 (52,4)	23 (54,8)	19 (45,2)
p		0,317		0,035*		0,603	

Tablo 20. Hastaların idrar NGAL 0., 6. saat bulgularının delta kreatinin ile korelasyonu (n=47)

		İdrar NGAL 0.saat	İdrar NGAL 6.saat	Delta kreatinin 0-3	Delta kreatinin 0-6	Delta kreatinin 6-3
İdrar NGAL 0.saat	r	1,000	,407**	-,287	,057	-,211
	p		,005	,050	,705	,155
	N		47	47	47	47
İdrar NGAL 6.saat	r		1,000	-,186	-,046	-,110
	p			,210	,760	,463
	N			47	47	47
Delta kreatinin 0-3	r			1,000	,251	,615**
	p				,088	,000
	N				47	47
Delta kreatinin 0-6	r				1,000	-,132
	p					,377
	N					47
Delta kreatinin 6-3	r					1,000
	p					
	N					

Tablo 21. Hastaların serum NGAL 0., 6. saat bulgularının delta kreatinin ile korelasyonu (n=47)

		Serum NGAL 0.saat	Serum NGAL 6.saat	Delta kreatinin 0-3	Delta kreatinin 0-6	Delta kreatinin 6-3
Serum NGAL 0.saat	r	1,000	0,844**	0,286	0,215	-0,033
	p		,000	0,051	0,147	0,828
	N		47	47	47	47
Serum NGAL 6.saat	r		1,000	0,324**	0,138	0,032
	p			0,026	0,356	0,828
	N			47	47	47
Delta kreatinin 0-3	r			1,000	0,251	0,615**
	p				0,088	0,000
	N				47	47
Delta kreatinin 0-6	r				1,000	-0,132
	p					0,377
	N					47
Delta kreatinin 6-3	r					1,000
	p					
	N					

Hastaların 0. ve 6. Saat kan ve idrar NGAL ölçümleri ile AST, ALT, pH ve Hb değerlerinin 0. ve 6. saat ölçümleri kıyaslamalarında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Tablo 27 Serum 0. saat NGAL değeri düşük iken 0. saat ortalama WBC değeri $15,09 \pm 8,58$ uL, serum 0. saat NGAL değeri yüksek iken 0. Saat ortalama WBC değeri $9,53 \pm 3,31$ ölçülmüştür ($p=0,009$). Serum 6. saat NGAL değeri düşük iken 0. Saat ortalama WBC değeri $14,17 \pm 7,71$ uL, serum 6. Saat NGAL değeri yüksek iken 0. Saat ortalama WBC değeri $9,50 \pm 3,35$ uL ölçülmüştür ($p=0,017$). Hastaların WBC değerleri ve serum NGAL değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır. Ancak WBC ile hem 0. Saat hem de 6. Saat idrar NGAL'leri arasında ilişki saptanmamıştır (0. saat için $p=0,750$, 6. saat için $p=0,788$). Bu veriler Tablo 22'de gösterilmektedir.

Serum 0. saat NGAL değerleri normal olan hastaların 0. saat ortalama platelet değeri $423,5 \pm 419,2 \times 10^3$ iken serum 0. saat NGAL değerleri yüksek olan hastaların 0. saat ortalama platelet değeri $237,9 \pm 82,9 \times 10^3$ olarak bulundu ($p=0,013$). Serum 0. saat NGAL değerleri normal olan hastaların ortalama 6. saat platelet değeri $445,0 \pm 362,4 \times 10^3$ iken serum 0. Saat NGAL değerleri yüksek olan hastaların 6. saat ortalama platelet değeri $249,4 \pm 70,5 \times 10^3$ olarak bulundu ($p=0,008$). Platelet değerleri ile serum NGAL seviyeleri arasında ilişki saptanmıştır ancak platelet değerleri ile idrar NGAL seviyeleri arasında ilişki bulunamamıştır (0. Saat için $p=0,98$, 6. Saat için $p=0,77$). Bu veriler Tablo 22'de gösterilmektedir.

Tablo 22. Hastaların İdrar NGAL ve Serum NGAL değerleri açısından AST, ALT, pH, WBC, Hb, PLT*10³, kreatinin bulguları açısından karşılaştırılmaları (n=47)

		İdrar NGAL						Serum NGAL					
		0. saat		P	6. saat		P	0. saat		P	6. saat		P
		<100	>100		<100	>100		<200	>200		<200	>200	
AST	0. saat	19,5±4,37 14-27	41,2±97,6 14-608	0,488	22,5±7,6 14-41	40,±97,75 14-608	0,568	23,2±6,3 15-30	37,8±90,6 14-608	0,752	22,2±6,0 15-30	38,2±91,6 14-608	0,699
	6. saat	18,7±3,9 13-25	24,2±17,2 13-110	0,297	19,4±4,3 13-27	24,0±17,2 13-110	0,389	24,2±5,7 19-31	22,8±15,9 13-110	0,864	22,6±6,1 16-31	23,0±16,0 13-110	0,954
ALT	0. saat	15,7±4,1 10-23	33,6±67,0 10-407	0,406	20,2±10,8 11-47	32,4±67,1 10-407	0,573	28,5±17,7 16-54	29,8±62,3 10-407	0,965	26,6±15,9 16-54	30,1±63,0 10-407	0,902
	6. saat	15,4±4,3 9-25	26,8±37,9 9-213	0,327	19,5±12,8 11-56	25,6±37,6 9-213	0,603	26,2±18,9 13-54	24,0±34,6 9-213	0,900	24,4±16,9 13-54	24,2±35,0 9-213	0,990
pH	0. saat	7,37±0,01 7,34-7,39	7,37±0,05 7,12-7,48	0,937	7,38±0,03 7,34-7,46	7,36±0,05 7,12-7,48	0,417	7,36±0,01 7,34-7,38	7,37±0,05 7,12-7,48	0,681	7,35±0,01 7,34-7,38	7,37±0,05 7,12-7,48	0,530
	6. saat	7,36±0,02 7,33-7,40	7,38±0,04 7,31-7,49	0,455	7,36±0,02 7,33-7,39	7,38±0,04 7,31-7,49	0,469	7,35±0,04 7,31-7,41	7,38±0,03 7,31-7,49	0,158	7,35±0,04 7,31-7,41	7,38±0,03 7,31-7,49	0,130
WBC	0. saat	8,85±3,20 4,31-15,80	10,38±4,41 5,60-27,68	0,294	8,22±2,12 4,31-11,50	10,57±4,51 5,45-27,68	0,104	15,09±8,58 8,37-27,68	9,53±3,31 4,31-18,92	0,009*	14,17±7,71 8,37-27,68	9,50±3,35 4,31-18,92	0,017*
	6. saat	8,48±3,84 5,40-14,60	8,28±2,76 4,10-15,62	0,890	6,86±2,28 4,10-9,70	8,65±2,94 5,30-15,62	0,175	7,67±2,89 5,63-9,72	8,36±2,92 4,10-15,62	0,750	7,88±2,07 5,63-9,72	8,36±2,97 4,1-15,62	0,788
Hb	0. saat	14,06±1,75 11-16,3	13,34±1,77 9,1-17,3	0,246	13,74±1,31 12,2-16,3	13,44±1,91 9,1-17,3	0,633	13,62±1,16 12,7-15,3	13,5±1,83 9,1-17,3	0,898	13,92±1,20 12,7-15,3	13,46±1,84 9,1-17,3	0,595
	6. saat	13,04±2,14 10,5-14,8	12,83±1,90 8,9-17,3	0,827	13,43±1,34 11,9-14,9	12,73±2,01 8,9-17,3	0,428	12,6±1,25 11,3-13,8	12,89±1,97 8,9-17,3	0,807	13,0±1,29 11,3-14,2	12,84±1,99 8,9-17,3	0,882
PLT* 10 ³	0. saat	207,1±77,0 98-361	269,7±159,2 86-1049	0,218	218,0±72,8 98-355	266,2±161,0 86-1049	0,344	423,5±419,2 175-1049	237,9±82,9 86-415	0,013*	356,0±393,2 86-1049	241,7±80,3 98-415	0,098
	6. saat	229,8±85,4 113-346	273,8±132,5 104-861	0,481	223,3±69,3 113-302	276,9±134,9 104-861	0,355	445,0±362,4 197-861	249,4±70,5 104-389	0,008*	372,0±330,0 153-861	252,7±69,4 104-389	0,077

5. TARTIŞMA

Eylül 2017-31 Mayıs 2019 tarihleri arasında acil servisimize başvuran 61 hastanın çoğunun kış aylarında geldiği dikkat çekmektedir. Satar ve arkadaşlarının¹⁴ bahar aylarında mantar zehirlenmesi olgularının arttığı bilgisinin aksine, bizim çalışma sonuçlarımıza göre acil servisimize başvuru mevsimleri çoktan aza doğru sırasıyla kış, sonbahar, ilkbahar ve yaz ayları olarak kaydedilmiştir.

Çalışma hastalarımızın % 51,1'i erkek iken bu oran İran da yapılan retrospektif bir çalışmada¹³⁰ bu oran % 68, Teksas'ta yapılan mantar zehirlenmesi verilerinin analizine ait bir çalışmaya¹³¹ göre % 72 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızın kadın erkek oranının birbirine çok yakın olmasının nedeni hasta sayımızın az olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bunun bir diğer nedeni bölgemizde mantarların aile yemeklerinde tüketilmesi iken; oranları verdiğimiz çalışmalarda^{130,131} erkek oranının fazla olması nedeninin, erkeklerin gezici toplayıcı olarak doğal ortamda mantar tüketmesi olabilir. Hastaların yaş ortalamaları 45,60±17,23 (19-84 yaş aralığı) hesaplanması 2015'te Gawlikowski ve ark.¹³² Amerika zehir kontrol merkezinin 457 mantar zehirlenmesi geçiren hasta verileriyle benzerlik göstermektedir. Hastaların acil servise geliş şikayetleri literatürle kıyaslandığında çalışma bulgularımızın farklı olduğu, Gawlikowski ve ark.¹³² Amerika zehir kontrol merkezinin verilerine dayanarak yürüttüğü bir çalışmada en sık şikayetlerin kusma (% 82), bulantı (%68) ve epigastrik hassasiyet (% 58) şikayetlerinin başvuru nedeni olduğu görülmüştür. Teksas'ta yapılan mantar zehirlenme analizi ile ilgili çalışmada¹³¹ ise kusma (% 57,6), bulantı (% 32,2) ve bilinç değişikliğinde bozulma (% 28,8) şikayetlerinin sık olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda en sık saptanan şikayetler olan bulantı, kusma ve karın ağrısı, mantarın neden olduğu basit gastroenteritte de sıklıkla bir arada bulunan üç şikayettir Aynı zamanda kolinerjik etkili mantarlar, amanita falloides veya gyromitra mantar maruziyetinin de erken döneminde bu bulguların olabileceği akılda tutulmalıdır.

Şikayetlerin başlama zamanına baktığımızda, hastaların çoğunun ilk 3 saatte, şikayet tariflemesi literatürle benzerlik göstermektedir. İsviçre'de yapılan mantar zehirlenme olgularının retrospektif ve çok merkezli bir çalışmasında¹³³ 35 hasta (% 68,6) erken dönem semptomlar ve 13 hasta (% 25,5) geç dönem başlayan şikayetler

ile başvurmuştur. Acil servisimize başvuran 47 hastanın % 65,6'sı (n=33) ilk 3 saatte gelirken, % 32,7'si (n=14) 3-24 saat arasında acil servisimize gelmiştir. Halbuki hastaların şikayetlerinin başlama zamanı incelendiğinde hastaların % 78,7'inin ilk 3 saat, % 21,3'ünün 3-24 saatler içerisinde şikayetlerinin başladığı görüldü. Bunun sebebi 47 hastamızın 10 tanesi direkt başvuru yapmış, 37 hasta dış merkezden sevkli olarak acil servisimize gelmiş olmasıdır. Bu da ilk 3 saatte şikayetleri başlayan bazı olguların, ilk semptomdan sonraki 3 saatten daha geç idrar ve serum örneklerinin alınmasına ve dolayısıyla serum NGAL seviyelerinin idrar NGAL seviyelerine kıyasla daha katlı yükselmesine neden olmuş olabilir.

Hastaların kendi elde ettiği kaynaklardan tükettiği mantarları dağ ve orman mantarı olarak ayırmamızın sebebi Adana bölgesinin merkezde 0 rakımdan Aladağlar zirvesine doğru 3500 metre rakımlara ulaşan geniş rakım farkı nedeniyle hastaların ormanlar ve dağlardan yedikleri mantar türlerinin farklı toksidromlar yapma ihtimalidir. Zira ormanlık alanlardan gelen olguların genellikle çim ve çintar mantarı yeme öyküsü olan hastalarda daha çok bulantı kusma şikayetleri olurken, dağlık alanlardan gelen olguların daha çok katran mantarı yeme ve dilde uyuşma öyküleri bulunmaktaydı.

Hastalarımızın yakınlarının da mantar tüketmiş, fakat beraber mantar tüketen hasta yakınlarının yarısından azının aktif şikâyeti olmuştur. Literatürde mantar zehirlenme olgularının değerlendirildiği çalışmalarda, aile/beraber tüketen kişiler ile ilgili veri bulunmaktadır. Ancak bu veri, asemptomatik olup, birlikte mantar tükettiği kişinin zehirlendiği bilinen bireyler için takip gerekliliği açısından önemlidir. Ya da mantar zehirlenmesi olarak ön tanıda düşünülen durumun, farklı kaynaklı besin zehirlenmesi olabileceği de akılda tutulmalıdır.

Çalışma hastalarından antikolinerjik sendromu olan iki olgu mevcuttu. Kolinerjik sendrom ya da nöbetle gelen hastamız yoktu. Ancak antikolinerjik olgulardan biri dış merkezde nöbet geçirmişti. Sadece bir hasta düşük GKS ile başvurmuş ancak hiçbir hastada sekel dahil kötü sonlanım olmamıştır.

Acil servisimize başvuran mantar zehirlenmesi şüpheli olgularımızı laboratuvar anormallikleri olmasa dahi 24 saat gözlem altında tutmaktayız. Herhangi bir patoloji saptanan hastalar uygun tedavi süresince takip edilmektedir. Çalışma hastalarımızın en fazla 3 gün yatırıldığı görülüp, bu son organ hasarı, multi organ yetmezliği ya da

kronik diyaliz gerekliliği gibi nedenlere sahip hiç hastamız olmamasından kaynaklanmaktadır. Karaciğer enzim yüksekliği olup silibinin alan bir hastamız olsa da, karaciğer transplantasyon endikasyonu gelişmemiştir.

Hastalarımızın hepsinin 0., 6. saat ve 3. gün kreatinin değerleri normal sınırlardaydı (0,4-1 mg/dl). Çalıştığımızda kullandığımız NGAL kiti için normal değerler değeri, idrar için 100 ng/dl, serum için 200 ng/dl idi. Haase ve ark.¹²⁹ 19 merkez ve 2500 hastada yapmış olduğu bir meta-analizde çalışmamıza benzer şekilde olan birçok çalışma incelenmiştir. Bu metaanalizde farklı çalışmalarda idrar NGAL için 50- 480 ng/dl, serum NGAL için 80-680 ng/dl ye kadar değişkenlik gösteren cutt-off değerleri kullanılmıştır. Bunlar içerisinde yetişkinler için en güçlü sensitivite ve spesiviteye bağlı değer 170 ng/dl olmuştur. Serum NGAL'in idrar NGAL'den daha yüksek cutt-off değerlerde sensitivite ve spesivitesinin arttığı ifade edilmiştir. Fakat idrar veya serum NGAL'inin birbirine üstünlükleri gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da bu meta-analizde olduğu gibi serum kreatinin değerleri idrar kreatinin ortalama değerlerinden yüksek bulunmuştur.

Kreatinin 0., 6. saat ve 3. gün değerleri ile serum ve idrar NGAL değerleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir ilişki saptanamamıştır. Bunun bütün hastaların kreatinin değerlerinin normal olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz. Haase ve ark.⁹⁸ yapmış olduğu çok merkezli prospektif bir çalışmada NGAL yüksek, kreatinin normal olan ve subklinik akut böbrek hasarı olarak tanımlanan bu durumu biz de hastalarımızda tespit ettik. Bu çalışma ile subklinik ABH'nın hastanede yatış süreleri, mortalite ve morbiditede artış ile karakterize bir tabloyu ortaya çıkardığı tanımlanmıştır. Bizim hastalarımızın hiçbirisi ciddi böbrek hasarlanması yapan bir mantar tüketmemiştir. Hastalarımızın hepsinin kreatinin değerlerinin normal sınırlar içerisinde olması nedeniyle NGAL verilerini kreatinin değerleriyle kıyaslamak için delta kreatinin formülünü oluşturduk. Delta kreatinin=(sonraki kreatinin- ilk kreatinin)/ilk kreatinin formülünü kullanarak, 0-3, 0-6, 6-3 gruplarını oluşturarak kreatinin değişimleri ve NGAL değişimlerini kıyasladık. Hastaların delta kreatinin ile idrar NGAL ile kıyaslamalarında 0-6. saatler ve 6-3. gün arasında herhangi bir ilişki bulunamadı. İdrar 0. saat NGAL değeri ile delta kreatinin 0-3. gün kıyaslamasında yakın ilişki bulundu (p=0,052). Siew ve ark.¹²⁵ kritik bakım ünitesinde yapmış olduğu çalışma da ilk başvuru NGAL seviyelerinin bakılmasının

ABH tahmininde anlamlı olduğunu göstermektedir. Supavekin ve ark.¹⁰⁶ kritik bakım ünitesinde yürütmüş olduğu çalışmada da yine geliş idrar NGAL seviyesi bakılmasının akut böbrek hasarını en iyi gösterdiği sonucu vardır. Bizim çalışmamızda serum 6. saat NGAL değeri ile delta kreatinin 0-3. gün kıyaslamasında yakın kuvvetli ilişki bulundu ($p=0,035$). NGAL ile korele edilip, kreatinin saatler ve günler içindeki değişimine bakıldığında, normal sınırlarda kalsa da böbrek hasarlanmasını gösterebilecek yükselme tespit edildi. Bu durum da hastaların kreatinin değerleri normal olsa dahi böbrek hasarını dışlamadığını ortaya çıkarmaktadır. Delta kreatinin ile değerlendirdiğimiz NGAL verilerinden yola çıkarak eğer hastalarımız böbrek hasarı yapan bir mantar tüketse idi bunu erken dönemde tanımlama ihtimalimiz olabilirdi.

Hastalardan almış olduğumuz 0. ve 6. saat örnekleri ile delta kreatinin kıyaslanmasının herhangi bir istatistiksel anlamı olmadı. Kreatinin geç yükselen bir parametre olması dolayısıyla erken dönem NGAL ile kreatinin kıyaslamasının önemsiz olduğunu saptadık. Senthilkumaran S ve ark.¹³⁵ da kreatinin parametresinin geç dönem yükselen bir parametre olduğunu desteklemektedir.

Geliş saatindeki idrar ve 6. saatteki plazma örneklerinin 3. gündeki kreatinin değişimini en iyi gösteren ve dolayısıyla böbrek hasarı tahmininde de en iyi parametreler olarak analiz ettik. Literatürde plazma 0. ve 6. saat NGAL ölçümü ile ilgili herhangi bir kıyaslama yapılmamıştır fakat Siew ve ark.¹²⁵ ve Supavekin ve ark.¹⁰⁶ yaptıkları çalışmalarda plazma 0. saat NGAL ölçümünün değerli olduğunu desteklemesine rağmen bizim çalışmamız 6. saat NGAL seviyesinin ölçümünün kreatinin değişimini daha iyi tahmin ettiğini göstermiştir. Hayashi ve ark.⁸⁷ ABH'ın erken tespitinde geliş idrar NGAL seviyesinin, geliş serum NGAL seviyesinden daha spesifik bulunmuştur. İdrar NGAL değerinin, serumdan daha erken yükseldiğini ifade etmişlerdir. Bu tespit çalışmamızın verisini desteklemektedir.

İdrar 0. saat NGAL ile idrar 6. Saat NGAL'i arasında pozitif yönlü zayıf derece korelasyon mevcut olup, idrar 0. saat NGAL yüksekliği olan hastanın 6. saatte yüksek olarak bulunmuştur, tam tersi de geçerlidir. İdrar delta kreatinin 6-3 değeri ile delta 0-3 değeri arasında pozitif yönlü orta derece korelasyon bulundu. Serum 6. Saat NGAL ile serum 0.saat NGAL arasında pozitif yönlü orta derece, delta kreatinin 0-3 ile serum 6. saat NGAL arasında pozitif yönlü zayıf, delta kreatinin 6-3 ile delta

kreatinin 0-3 arasında pozitif yönlü orta derece korelasyon bulundu. Delta kreatinin değeri bizim çalışmamızda kreatinin değerlerinin normal olması nedeniyle elde ettiğimiz bir formül olup, NGAL verilerinin kreatinin değişimleri ile korelasyonunu anlamaya yönelik kullandığımız bir formül oluşturduk. Literatürde bununla ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

İdrar ve serum NGAL değerlerinin 0. ve 6. saatleri birbirleriyle kıyaslandıklarında aralarında anlamlı bir ilişki yoktu. Haase ve ark.¹²⁹ yapmış olduğu meta-analizde bahsettikleri gibi idrar ve serum NGAL değerlerinin birbirlerine üstünlüklerinin olmadığını destekler bir sonuç aldık.

Hastaların 0. ve 6. saat kan ve idrar ölçümleri ile AST, ALT, pH ve Hb değerlerinin 0. ve 6. saat kıyaslamalarında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Literatürde konu ile alakalı ayrıntılı bir veri bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda NGAL'in bu parametrelerden etkilenmediğini söyleyebiliriz.

WBC 0. saat ve idrar NGAL seviyeleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Serum NGAL değerleri normal olan hastaların WBC değerleri, serum NGAL seviyeleri yüksek olan hastalarınınkinden daha yüksek bulunmuştur. Goetz ve ark.¹¹² çalışmasına göre NGAL bakteriyostatik etkinliği olan bir akut faz reaktanıdır ve bakterinin demir bölgesinden şelatlama yapar. Bagshaw ve ark.¹³⁴ sepsis hastalarında yapmış olduğu bir çalışmada plazma NGAL' in en yüksek olduğu seviye ile WBC arasında pozitif yönde korelasyon olduğu bulunmuştur ($R=0,31$, $p=0,02$). Fakat bizim elde ettiğimiz veriler nötrofil sayısı yüksekliği NGAL ölçümünü düşürmektedir sonucu çıkarırken, Bagshaw ve ark.¹³⁴ yapmış olduğu çalışma ile ters düşmektedir. Mantar zehirlenmesi olgularında sepsis olgularından farklı olarak nötrofil sayısı yüksek iken NGAL ölçüm değerlerinin azaldığı görülmektedir. Literatürle çelişkili bir bulgu veren hematolojik parametremiz WBC iken, daha önce hiç bahsedilmeyen bir bulguya daha ulaştık. Çalışmamızda platelet değerleri ile idrar NGAL seviyeleri arasında ilişki bulunmazken, serum NGAL değerleri normal olan hastaların platelet değerleri, serum NGAL değerleri yüksek olan hastalarınınkinden daha yüksek bulunmuştur. 0. Ve 6. saat platelet değerleri ile 0. saat serum NGAL seviyeleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (0. saat platelet $p=0,013$, 6. saat platelet $p=0,008$). Serum platelet değeri yüksekliğinin serum NGAL seviyesinin düşük ölçülmesine sebep olabileceğini düşünmekteyiz. Bu durum ölçüm

metodundan kaynaklanmış ve bizim cihazımıza özgü de olabilir. Mantar zehirlenmesi olgularında platelet değeri yüksekliği yanlış negatif sonuca yol açmış olabilir. NGAL çalışması yapacak bilim insanlarının bu konuda da dikkatli olması gerektiği kanaatindeyiz.

Mantar zehirlenmesi ile acil servisimize başvuran olgularımızın sayısının azlığı ve almış olduğumuz 61 hastanın 14 tanesini de çalışmadan ayrılması nedeniyle istatistik verilerimizin bazılarında sınırlı anlamlılık bulmamıza sebep olmuş olabilir. 0. Saat, 6. Saatte kan ve idrar örnekleri alımı ve 3. Gün kreatinin alımının yapılması hasta uyumluluğu ve kooperasyonu gerektirmekteydi fakat 14 hastamız takiplerini yaptırmadan kendi isteği ile taburcu oldu. Hastane 3. Basamak bir hastane olması nedeniyle 47 hastamızın ancak 10'u direkt başvuru yapmıştır. Otuz yedi olguya ilk başvuru yaptıkları merkezde serum ve mide koruyucu tedaviler verilmiştir. Hastalarımızın % 78,7'sinin ilk 3 saat içinde şikayetleri başlamışken acil servisimize % 65,6'sı ulaşabilmiştir. Maruziyetten sonraki ilk 3 saat içinde hastanemize gelemeyen % 13,1'lik hastaların ilk kan örneklerinin geç alınması ve/veya tarafımıza ulaşmadan önce sıvı tedavileri ile böbrek hasarlarının azalmış olması, hastaların idrar NGAL ortalama değerlerinin kan NGAL ortalama değerlerinden daha düşük olmasının sebepleri arasında olabilir.

Acil servislerde zehirlenmeye bağlı akut böbrek hasarını tanımada NGAL kullanımı ile alakalı çalışma sayısı az olup, mantar zehirlenmesinde NGAL kullanımı ile ilgili bir çalışma yoktur. Fakat önceden parakuat zehirlenmesinde¹³⁶ ve yılan ısırığında¹³⁵ böbrek hasarlanmasını göstermek için NGAL çalışılmıştır. Bu durum NGAL verilerimizin birebir kıyaslanmasına engel olmakta ancak çalışma alanı açmaktadır. NGAL ile yapılan çalışmalarda genellikle kreatinin değeri yüksek ve mevcut durumdan dolayı kötüleşme beklenen olgular (kreatinin yüksek ve radyokontrast verilecek hastalar, ya da sepsis) seçilmiş olup, çalışmamızda kreatinin değerlerinin normal olması nedeniyle kıyaslama için delta kreatinin değerlerini inceledik.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çalışmamızın gerçekleştirildiği Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na mantar yeme sonrası başvuran 61 hastanın hiç birinde morbidite ve/veya mortalite gerçekleşmedi.
2. 61 hastanın 47'si çalışmaya dâhil edilmiş olup 47 hastada da herhangi bir morbidite ve/veya mortalite oluşmadı.
3. Literatürde var olan bilgilerden farklı olarak hastanemize gelen hastaların mevsimleri sırasıyla kış, sonbahar, ilkbahar ve yaz ayları şeklindeydi.
4. Acil servise başvuran mantar zehirlenmesi olguları çoğunlukla erkek ancak literatürde belirtilenden daha düşük oranda idi (% 51,1).
5. Hastaların % 78,7'si şikâyetlerinden sonra ilk 3 saatte, % 21,3'ü 3-24 saat aralığında başvurmuştu. 24 saat sonra başvuran hastamız yoktu.
6. Mantar zehirlenmesi ile gelen olgularımızın en sık şikâyetleri, literatürle benzer şekilde, sırasıyla bulantı (n=39, % 83), kusma (n=39, % 83 ve karın ağrısı (n=21, % 44,7) karın ağrısı idi.
7. Hastalarımızın % 55,3'ünün yakını da mantar tüketmişken, beraber mantar tüketen hasta yakınlarının sadece % 46,1'inde aktif şikâyet bulundu.
8. Mantar zehirlenmesi ile acil servisimize gelen hastaların ortalama yatış süresi $1,28 \pm 0,61$ (1-3 gün) gündü.
9. Mantar maruziyeti sonrası acil servisimize 47 hastanın % 65,6'sı ilk 3 saatte, % 32,7'si 3-24 saat arasında geldi.
10. Mantar maruziyeti sonucunda ilk 3 saatte şikâyetleri başlayan olguların %13,1'i dış merkezlerden sevkli gelmişti ve maruziyet sonrası ilk 3 saat idrar ve serum örnekleri alınamadı.
11. Sistolik-diyastolik kan basıncı yükseklik ve düşüklüğü ile 0. ve 6. saat kan ve idrar NGAL kıyaslamalarında herhangi bir ilişki bulunmadı.
12. Hastalarımızın hepsinin 0. 6. saat ve 3. gün kreatinin ve ortalama kreatinin değerleri normaldi. Kreatinin ortalamaları gelişte $0,69 \pm 0,15$, 6. saatte $0,67 \pm 0,15$, 3. günde $0,71 \pm 0,16$ idi.
13. Sıfırncı ve 6. saat idrar NGAL ortalama değerleri sırasıyla $379,57 \pm 397,57$ ve $421,03 \pm 506,71$ idi.

14. Hastaların 0. saat idrar ve serum NGAL'inin geliş kreatinin değeri ile kıyaslandığında herhangi bir ilişki saptanmadı (idrар NGAL için $p=0,949$, serum için $p=0,393$).
15. İdrar ve serum NGAL değeri, 0. ve 6. saatlerinde birbirleriyle kıyaslandığında herhangi bir farklılık bulunmadı.
16. WBC değışikliklerinin idrar NGAL seviyelerini etkilemediğı görüldü.
17. Literatürden farklı olarak, WBC yüksek iken serum NGAL seviyesinin düşük olduğı görüldü. Yüksek WBC, serum NGAL seviyelerinde yanlış negatiflik yapıyor olabilir.
18. Platelet değışikliklerinin idrar NGAL seviyelerini etkilemediğı görüldü.
19. Serum platelet değeri yüksek iken serum NGAL seviyelerinin düşük ölçüldüğü görüldü. Yüksek platelet, serum NGAL seviyelerinde yanlış negatiflik yapıyor olabilir.
20. Hastaların 0. saat, 6. saat ve 3. gün ortalama kreatinin değeri ile idrar ve serum 0. saat ve 6. gün değeri arasında anlamlı fark bulunmadı.
21. Delta kreatinin 0-6 ve delta kreatinin 6-3 arasında herhangi bir ilişki yoktu.
22. Delta kreatinin 0-3 ve serum 0. Saat NGAL değeri arasında yakın bir ilişki mevcuttu ($p=0,052$). Sıfırncı serum NGAL'i, 0. ve 3. gün kreatinin değeri yüksekliğini öngörüyor olabilir. Sıfırncı serum NGAL seviyesi bakılması hastanın böbrek hasarı hakkında bilgi verebilir. Bu sonuç literatür ile benzerlik göstermektedir.
23. Delta kreatinin 0-3 ve serum 6. saat NGAL değeri arasında yakın bir ilişki bulundu ($p=0,035$). Olguların 6. saatinde alınan serum NGAL ölçümleri kreatinin değışimi hakkında bilgi verebilir ve böbrek hasarının tahmininde faydalı olabilir. Bu durum literatürden farklıdır.
24. Yüksek NGAL değeriyle rağmen kreatinin değeri normal olması NGAL değeri yüksek olan hastalarımızda subklinik akut böbrek hasarı olduğunu düşündürdü.
25. İdrar 0. ve 6. saat NGAL seviyelerinin arasında pozitif bir korelasyon vardı ve 0. saat NGAL'inin 6. saat NGAL'ini öngörebileceğı görüldü. Geliş saatinde yüksekse 6. saat de yüksek, geliş saatinde düşükse 6. saat de düşük çıkması beklenebilir.

26. AST, ALT, pH ve Hb değerlerindeki değişiklikler, 0. ve 6. saat kan ve idrar NGAL değerlerine etkisiz olduğu görüldü.

Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre aşağıdaki öneriler sunulabilir.

1. Mantar yeme sonrası acil servise başvuran yaşı 18 ve üzerinde olan hastaların, birbirinden farklı ve çok geniş yelpazede toksidromlar ile başvurabileceği unutulmamalıdır.
2. Akut böbrek hasarının nedenleri arasında orellanın içeren mantar yeme sonrası böbrek tübüler hücrelerine direkt toksisite veya mantar yeme sonrası şok nedeniyle oluşan renal hipoperfüzyon olabileceği unutulmamalıdır.
3. Acil servislerde, böbrek hasarının tespiti için NGAL biyokimyasal belirteci, hızlı ve pratik sonuçlar vermesi nedeniyle kullanılabilir.
4. Kreatinin ile kıyaslandığında NGAL, böbrek hasarını, subklinik akut böbrek hasarı evresindeyken gösterebilecek faydalı ve hassas bir belirteç olarak kullanılabilir.
5. Mantar yeme sonrası şikayetlerle başvuran 18 yaş ve üzeri hastaların geliş idrar NGAL ve 6. saat serum NGAL seviyeleri yüksek ise, 3. gün kreatininlerinde yükselme olabileceği öngörülebilir.
6. WBC yüksekliği olan hastaların kan ve idrarındaki NGAL değerinin düşük olması, daha önce belirtilmiş bir durum değildir, bu konuda ileri çalışma gerekmektedir.
7. Platelet değeri yüksek olan hastalardaki kan ve idrar NGAL düzeylerinin düşüklüğü önceki çalışmalarda bildirilmemiş bir bulgudur. NGAL konusunda ileri çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. **Satar S.** Acilde klinik toksikoloji, 1.baskı, Adana, Nobel Kitabevi Yayın Dağıtım ve Pazarlama Ltd. Şti, **2009**:639-649.
2. **Klein SJ, Brandtner AK, Joannidis M.** Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis, *Intensive Care Med.*, **2018**; 44(3):323-336
3. **Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, Haase-Fielitz A, Egi M, Morimatsu H, et al.** Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness, *Intensive Care Med.*, **2010**; 36:452-461.
4. **Senthilkumaran S, Thirumalaikolundusubramanian P, Elangovan N.** Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin as an Early Diagnostic Biomarker of Acute Kidney Injury in Snake Bite, *J Emerg Trauma Shock*. **2019**; 12(4):260-262.
5. **Yardan T, Eden AO, Baydın A, Arslan B, Vural K,** Mantar zehirlenmeleri. *O.M.Ü. Tıp Dergisi*, **2008**; 25(2):75-83.
6. **Silva DDD, Rapior S, Sudarman E, Stadler M, Xu JC, Alias SA, Hyde KD.** Bioactive metabolites from macrofungi: ethnopharmacology, biological activities and chemistry. *Fungal Divers*, **2013**; 62(1):1-40.
7. **Halpern GM.** Medicinal mushrooms, *Healineg Mushrooms*, **2010**; 12(1):29-36.
8. **Taofiq O, Gonzalez-Paramas AM, Martins A, Barreiro MF, Ferreira ICFR.** Mushrooms extracts and compounds in cosmetics, cosmeceuticals and nutricosmetics-A review, *Ind. Crops Prod.*, **2019**; 90:38-48.
9. **Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Wax PM, et al.** *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* .1nd Ed., New York, **2011**:1-17.
10. **Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Wax PM, Flomenbaum NE.** *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* .1nd Ed., New York, **2011**:1166-1176.
11. **Pérez-Moreno JS, Ferrera-Cerrato R.** A review of mushroom poisoning in Mexico Food Addit. Contam. A., **1995**; 12(3):355-360.
12. **Musha M, Ishii A, Tanaka K, Kusano G.** Poisoning by hallucinogenic mushroom hikageshibiretake (*Psilocybe argentipes* K. Yokoyama) indigenous to Japan, *Tohoku J. Exp. Med.*, **1986**; 148(1):73-78.

13. **Pérez-Moreno J, Pérez-Moreno A, Ferrera-Cerrato R.** Multiple fatal mycetism caused by *Amanita virosa* in Mexico, *Mycopathologia*, **1994**; 125(1):3-5.
14. **Akers BP, Ruiz JF, Piper A, Ruck CAP.** A prehistoric mural in Spain depicting neurotropic *Psilocybe* mushrooms?, *Econ. Bot.*, **2011**; 65(2):121-128.
15. **Guzmán G.** Hallucinogenic mushrooms in Mexico: an overview, *Econ. Bot.*, **2008**; 62:404-412.
16. **Guzmán G.** New studies on hallucinogenic mushrooms: history, diversity, and applications in psychiatry, *Int. J. Med. Mushrooms*, **2015**; 17(11):1019-1029.
17. **Satar S.** Acilde klinik toksikoloji, 1.baskı, Adana, Nobel Kitabevi Yayın Dağıtım ve Pazarlama Ltd. Şti, **2009**:639-649.
18. **Rahmani F, Bakhtavar HE, Ghavidel A,** Acute Hepatorenal Failure in a Patient Consumption of Mushrooms: A Case Report, Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4441771/>, Erişim tarihi:12.12.2019.
19. **Karvellas CJ, Tillman H, Leung AA, Lee WM, Schilsky ML, Hameed B.** Acute liver injury and acute liver failure from mushroom poisoning in North America, *Liver Int.*, **2016**; 36:1043-1050.
20. **Lionte C, Sorodoc L, Simionescu V.** Successful treatment of an adult with *Amanita phalloides*-induced fulminant liver failure with molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Rom J Gastroenterol.*, **2005**; 14:267-271.
21. **Vardar R, Gunsar F, Ersoz G, Akarca US, Karasu Z.** Efficacy of fractionated plasma separation and adsorption system (Prometheus) for treatment of liver failure due to mushroom poisoning. *Hepatogastroenterol.*, **2010**; 57:573-577.
22. **Santi L, Maggioli C, Mastroberto M, Tufoni M, Napoli L, Caraceni P.** Acute liver failure caused by *Amanita phalloides* poisoning, *Int J Hepatol*, **2012**; 487-480.
23. **Karlson-Stüber C, Persson H.** Cytotoxic fungi-an overview, *Toxicon*, **2003**; 42:339-349.
24. **Karvellas CJ, Tillman H, Leung AA, Lee WM, Schilsky ML, Hameed B.** Acute liver injury and acute liver failure from mushroom poisoning in North America, *Liver Int*, **2016**; 36:1043-1050.
25. **Schneider SM, Borochovitz D, Krenzelok EP.** Cimetidine protection against alpha-amanitin hepatotoxicity in mice: a potential model for the treatment of *Amanita phalloides* poisoning. *Ann Emerg Med.*, **1987**; 16:1136-1140.

26. **Saller R, Meier R, Brignoli R.** The use of silymarin in the treatment of liver diseases. *Drugs.*, 2001; 61:2035-2063.
27. **Ganzert M, Felgenhauer N, Schuster T, Eyer F, Gourdin C, Zilker T.** Amanita poisoning - comparison of silibinin with a combination of silibinin and penicilin, *Dtsch Med Wochenschr*, 2008; 133:2261-2267.
28. **Garcia J, Costa VM, Carvalho AT, Silvestre R, Duarte JA, Dourado DF.** A breakthrough on Amanita phalloides poisoning: an effective antidotal effect from polymixin, *B. Arch Toxicol.*, 2015; 89:2305-2323.
29. **Horowitz KM, Horowitz BZ.** Gyromitra Mushroom Toxicity, Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470580/>, Erişim saati: 13.12.2019.
30. **Morchella Esculenta,** Erişim: <https://www.first-nature.com/fungi/morchella-esculenta.php>, Erişim saati: 13.12.2019.
31. **Larsson E , Ryberg M, Moreau PA, Delcuse Mathiesen Å, Jacobsson S.** Taxonomy and evolutionary relationships within species of section *Rimosae (Inocybe)* based on ITS, LSU and mtSSU sequence data, Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2802730/>, Erişim tarihi: 13.12.2019.
32. **Kuo M.** Coprinopsis atramentaria Erişim: http://www.mushroomexpert.com/coprinopsis_atramentaria.html, Erişim tarihi: 13.12.2019.
33. **Mattos-Shipley KMJ, Ford KL, Alberti F, Banks AM, Bailey AM, Foster GD.** The good, The bad, The tasty: The many roles of mushrooms, Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5220184/>, Erişim tarihi: 13.12.2019
34. **Mattos-Shipley KMJ, Ford KL, Alberti F, Banks AM, Bailey AM, Foster GD.** The good, The bad, The tasty: The many roles of mushrooms, Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5220184/>, Erişim tarihi: 14.12.2019.
35. **Persson H.** Mushrooms Erişim: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357303915003084#fig2>, Erişim tarihi: 14.12.2019
36. **Shao D, Tang S, Healy RA, İmerman PM, Schrunk DE, Rumbeiha WK.** A novel orellanine containing mushroom Cortinarius armillatus, Erişim: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041010116300289>, Erişim tarihi: 14.12.2019.
37. **Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Wax PM, et al.** *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* .1nd Ed., New York, 2011:769.
38. **Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Wax PM, et al.** *Goldfrank's Toxicologic Emergencies* .1nd Ed., New York, 2011:1530.

39. Nelson LS, Lewin NA, Howland MA, Hoffman RS, Goldfrank LR, Wax PM, et al. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 1st Ed., New York, 2011:1531.
40. Heilman-Clausen J, Christensen M, Froslev TG, Kjoller R. Taxonomy of *Tricholoma* in northern Europe based on ITS sequence data and morphological characters, Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5645187/>, Erişim tarihi: 14.12.2019.
41. Matsuura M, Saikawa Y, Inui K, Nakae K, Igarashi M, Hashimoto K, et al. Identification of the toxic trigger in mushroom poisoning, *Nat. Chem. Biol.*, 2009; 5:465-467.
42. Cho JT, Han JH. A case of mushroom poisoning with *Russula subnigricans*: development of rhabdomyolysis, acute kidney injury, cardiogenic shock, and death, *J. Kor. Med. Sci.*, 2016; 31:1164-1167.
43. Matsuura M, Kato S, Saikawa Y, Nakata M, Hashimoto K. Identification of cyclopropylacetyl-(R)-carnitine, a unique chemical marker of the fatally toxic mushroom *Russula subnigricans*, *Chem. Pharm. Bull.*, 2016; 64:602-608.
44. Lin S, Mu M, Yang F, Yang C. *Russula subnigricans* poisoning: from gastrointestinal symptoms to rhabdomyolysis, *Wilderness Environ. Med.*, 2015; 26:380-383.
45. Yin X, Feng T, Shang JH, Zhao YL, Wang F, Li ZH, et al. Chemical and toxicological investigations of a previously unknown poisonous European mushroom *Tricholoma terreum*, *Chemistry*, 2014; 20:7001-7009.
46. Anand JS, Chwaluk P, Sut M. Acute poisoning with *Tricholoma equestre*, *Przegl. Lek.*, 2009; 66:339-340.
47. Bedry R, Baudrimont I, Deffieux G, Creppy EE, Pomies JP, Ragnaud JM, et al. Wild mushroom intoxication as a cause of rhabdomyolysis, *N. Engl. J. Med.*, 2001; 345:798-802.
48. Laubner G, Mikuleviciene G. A series of cases of rhabdomyolysis after ingestion of *Tricholoma equestre*, *Acta Med. Litu.*, 2016; 23(3):193-197.
49. Bédry R, Gromb S. Intoxications specific to the Aquitaine region, *Rev. Med. Interne*, 2009; 30:640-645.
50. Minami T, Matsunura S, Nishizawa M. Acute and late effects on induction of allodynia by acromelic acid, a mushroom poison related structurally to kainic acid, *Br J Pharmacol.*, 2004; 142:679-688.
51. Sasaki H, Akiyama H, Yoshida Y, Amakura KY, Kasahara Y, Maitani T. Sugihiratake Mushroom (Angel's Wing Mushroom)-Induced Cryptogenic Encephalopathy may Involve Vitamin D Analogues, *Bio Pharm Bull*, 2006; 29(12):2514-2518.

52. **Villa AF, Saviuc P, Langrand J, Favre G, Chataignerl D, Garnier R.** Tender Nesting Polypore (*Hapalopilus rutilans*) poisoning: report of two cases, *Journal Clinical Toxicology*, **2013**; 51(8):798-800.
53. **Koppel C.** Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning, *Toxicon*, **1993**; 31:1513-1540.
54. **White J, Weinstein SA, De Haro L, Bédry R, Schaper A, Rumack BH.** Mushroom poisoning: A proposed new clinical classification, *T.Toxicon.*, **2019**; 157:53-65.
55. **Aguilar LEA, Montoya A, Kong A.** The cultural significance of wild mushrooms in San Mateo Huexoyucan, Tlaxcala, Mexico, Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3996006/>, Erişim tarihi: 15.12.2019.
56. **Shi GQ, Zhang J, Huang WL, Yang T, Ye SD, Sun XD, et al.** Retrospective study on 116 unexpected sudden cardiac deaths in Yunnan, *Chin. J. Epidemiol.*, **2006**; 27:96-101.
57. **Yang ZL, Li YC, Tang LP, Shi GQ, Zeng G.** *Trogia venenata* (Agaricales), a novel poisonous species caused hundreds of deaths in southwestern China, *Mycol. Prog.*, **2012**; 11:937-945.
58. **Shi G, He J, Shen T, Fontaine RE, Yang L, Zhou Z, et al.** Hypoglycemia and death in mice following experimental exposure to an extract of *Trogia venenata* mushrooms, Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22745677>, Erişim tarihi: 25.12.2019.
59. **Yang ZL, Li Tang LP, Shi GQ, Zeng G.** *Trogia venenata* (Agaricales), a novel poisonous species caused hundreds of deaths in southwestern China, *Mycol. Prog.*, **2012**; 11:937-945.
60. **Merlet A, Dauchy FA, Dupon M.** Hyperprocalcitonemia due to mushroom poisoning, *Clin. Infect. Dis.*, **2012**; 54:307-308.
61. **Yoon YH, Choi SH, Cho HJ, Moon SW, Kim JY, Lee S.** Reversible pancytopenia following the consumption of decoction of *Ganoderma neojaponicum* Imazeki, *Clin. Toxicol.*, **2011**; 49:115-117.
62. **Chu EY, Anand D, Dawn A, Elenitsas R, Adler DJ.** Shiitake dermatitis: a report of 3 cases and review of the literature, *Cutis*, **2013**; 91:287-290.
63. **Wang AS, Barr KL, Jagdeo J.** Shiitake mushroom-induced flagellate erythema: a striking case and review of the literature, *Dermatol. Online*, **2015**; 19:5.
64. **Lang N, Enk AH, Toberer P.** Streaky, whiplash-like erythema and succulent papules: agellate dermatitis following consumption of *Auricularia auricula-judae*, *J Deutsche Dermatologische Gesellschaft*, **2016**; 14(3):303-304.

65. **Bak WC, Park JH, Park YA, Ka KH.** Determination of Glucan Contents in the Fruiting Bodies and Mycelia of *Lentinula edodes* Cultivars, Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4206800/figure/F1/>, Erişim tarihi: 17.12.2019
66. **Ng S, Hanison J,** Renal failure and its treatment, *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, **2018**; 19(5):217-223.
67. **Washburn KK, Zappitelli M, Arikan AA, Loftis L, Yalavarthy R, Parikh CR.** Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children. *Nephrol Dial Transplant*, **2008**; 23:566-572.
68. **Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Koc-Zorawska E, Malyszko JS, Kobus G, Dobrzycki S.** Midkine: a novel and early biomarker of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Biomed Res Int.*, **2015**; 2015:879-509.
69. **Kashani K, Al-Khafaji A, Ardiles T. Artigas A, Bagshaw SM, Bell M.** Discovery and validation of cell cycle arrest biomarkers in human acute kidney injury, *Crit. Care*, **2013**; 17:25.
70. **Parvez Z, Ramamurthy S, Patel NB, Moncada R.** Enzyme markers of contrast media-induced renal failure, *Invest Radiol.*, **1990**; 25:133-134.
71. **Sadat U, Walsh SR, Norden AG, Gillard JH, Boyle JR.** Does oral N-acetylcysteine reduce contrast-induced renal injury in patients with peripheral arterial disease undergoing peripheral angiography? A randomized-controlled study, *Angiology*, **2011**; 62:225-230.
72. **Aguado-Fraile E, Ramos E, Conde E, Rodriguez M, Martin-Gomez L, Lietor A.** A pilot study identifying a set of microRNAs as precise diagnostic biomarkers of acute kidney injury, *PLoS One*, **2015**; 10:127-175.
73. **Lattanzio MR, Kopyt NP.** Acute kidney injury: new concepts in definition, diagnosis, pathophysiology, and treatment, *J Am Osteopath Assoc*, **2019**; 109(1):13-19.
74. **Sjostrom P, Tidman M, Jones I.** The shorter T1/2 of cystatin C explains the earlier change of its serum level compared to serum creatinine, *Clin Nephrol*, **2014**; 62(3):241-242.
75. **Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y, Bennett MR, Ma Q, Devarajan P.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentrations predict development of acute kidney injury in neonates and children after cardiopulmonary bypass, *J Pediatr*, **2011**; 158(6):1009-1015.
76. **Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A.** Group NM-aI: accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis, *Am J Kidney Dis*, **2009**; 54(6):1012-1024.
77. **Devarajan P.** Biomarkers for the early detection of acute kidney injury, *Curr Opin Pediatr*, **2011**; 23(2):194-200.

78. **Ronco C.** Biomarkers for acute kidney injury: is NGAL ready for clinical use?, *Crit Care*, **2014**; 18:680.
79. **Wagener G, Jan M, Kim M, Mori K, Barasch JM, Sladen RN.** Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery, *Anesthesiology*, **2006**; 105(3):485-491.
80. **Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, Dobrzycki S.** NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and L-FABP after percutaneous coronary interventions due to unstable angina in patients with normal serum creatinine, *Adv Med Sci*, **2009**; 54(2):221-224.
81. **Tsuchimoto A, Shinke H, Uesugi M, Kikuchi M, Hashimoto E, Sato T.** Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin= a useful biomarker for tacrolimus-induced acute kidney injury in liver transplant patients, *PLoS One*, **2014**; 9(10):110-27.
82. **Gaspari F, Cravedi P, Mandala M, Perico N, Leon FR, Stucchi N.** Predicting cisplatin-induced acute kidney injury by urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin excretion= a pilot prospective case-control study, *Nephron Clin Pract*, **2010**; 115(2):154-160.
83. **Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Taranta-Janusz K, Michaluk-Skutnik J.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of cyclosporine nephrotoxicity?, *Pediatr Nephrol*, **2010**; 25(5):889-897.
84. **Ling W, Zhaohui N, Ben H, Leyi G, Jianping L, Huili D.** Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography, *Nephron Clin Pract*, **2008**; 108(3):176-181.
85. **Cai L, Rubin J, Han W, Venge P, Xu S.** The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL, *Clin J Am Soc Nephrol*, **2010**; 5(12):2229-2235.
86. **Yang HN, Boo CS, Kim MG, Jo SK, Cho WY, Kim HK.** Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin= an independent predictor of adverse outcomes in acute kidney injury, *Am J Nephrol*, **2010**; 31(6):501-509.
87. **Andreucci M, Faga T, Riccio E, Sabbatini M, Pisani A, Michael A.** The potential use of biomarkers in predicting contrast-induced acute kidney injury, *Int J Nephrol Renov Dis.*, **2016**; 9:1-17.
88. **Charlton JR, Portilla D, Okusa MD.** A basic science view of acute kidney injury biomarkers, *Nephrol Dial Transplant.*, **2014**; 29:1301-1311.
89. **Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P.** Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, *J Am Soc Nephrol*, **2007**; 18:407-413.

90. **Hayashi M, Izawa H.** Recent prophylactic strategies and novel biomarkers for contrast-induced acute kidney injury, *OA Nephrol*, **2014**; 2:1.
91. **Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A.** Group NM-aI: accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis, *Am J Kidney Dis.*, **2009**; 54:1012-1024.
92. **Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J, Sise ME, Canetta PA, Barasch N.** Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury, *Ann Intern Med.*, **2008**; 148:810-819.
93. **Martensson J, Bell M, Oldner A, Xu S, Venge P, and Martling CR.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury, *Intensive Care Med.*, **2010**; 36:1333-1340.
94. **Constantin JM, Futier E, Perbet S, Roszyk L, Lautrette A, Gillart T.** Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in adult critically ill patients: a prospective study, *J Crit Care.*, **2010**; 25:171-176.
95. **Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, Harmon K, Monaco M, Cvijanovich N.** Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock, *Crit Care Med.*, **2008**; 36:1297-1303.
96. **Niemann CU, Walia A, Waldman J, Davio M, Roberts JP, Hirose R.** Acute kidney injury during liver transplantation as determined by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Liver Transpl.*, **2009**; 15:1852-1860.
97. **Li Y, Zhu M, Xia Q, Wang S, Qian J, Lu R.** Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and L-type fatty acid binding protein as diagnostic markers of early acute kidney injury after liver transplantation, *Biomarkers*, **2012**; 17:336-342.
98. **Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C,** Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery,. *Kidney Int.*, **2006**; 70:199-203.
99. **Edre ZH, Pickering JW, Walker RJ, Devarajan P, Edelstein CL, Bonventre JV.** Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function, *Kidney Int.*, **2011**; 79:1119-1130.
100. **Hall IE, Yarlagadda SG, Coca SG, Wang Z, Doshi M, Devarajan P.** IL-18 and urinary NGAL predict dialysis and graft recovery after kidney transplantation, *J Am Soc Nephrol.*, **2010**; 21:189-197.
101. **Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, Bellomo R, Cruz DN, Wagener G.** The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies, *J Am Coll Cardiol.*, **2011**; 57:1752-1761.

102. **Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, Borregaard N.** Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase, *J Biol Chem.*, **1993**; 268(14):10425-32.
103. **Cai L, Rubin J, Han W, Venge P, Xu S.** The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL, *Clin J Am Soc Nephrol.*, **2010**; 5(12):2229-35.
104. **Borregaard N, Cowland JB.** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, a siderophore-binding eukaryotic protein, *Biomaterials*, **2006**; 19(2):211-5.
105. **Neilands JB.** Siderophores of bacteria and fungi, *Microbiol Sci.*, **1984**; 1(1):9-14.
106. **Devireddy LR, Gazin C, Zhu X, Green MR.** A cell-surface receptor for lipocalin 24p3 selectively mediates apoptosis and iron uptake, *Cell*, **2005**; 123(7):1293-305.
107. **Devireddy LR, Teodoro JG, Richard FA, Green MR.** Induction of apoptosis by a secreted lipocalin that is transcriptionally regulated by IL-3 deprivation, *Science*, **2001**; 293(5531):829-34.
108. **Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al.** Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury, *J Clin Invest.*, **2005**; 115(3):610-21.
109. **Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, Kaskel FJ, Moore LC.** Devarajan, Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion, *Kidney Int.*, **2003**; 63(5):1714-24.
110. **Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al.** Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury, *J Am Soc Nephrol.*, **2003**; 14(10):2534-43.
111. **Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, Barasch J.** Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, *J Am Soc Nephrol.*, **2007**; 18(2):407-13.
112. **Mori K, Lee HT, Rapoport D, Drexler IR, Foster K, Yang J, et al.** Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury, *Clin Invest.*, **2005**; 115(3):610-21.
113. **Srichai MB, Hao C, Davis L, Golovin A, Zhao M, Moeckel G, et al.** Apoptosis of the thick ascending limb results in acute kidney injury, *J Am Soc Nephrol.*, **2008**; 19(8):1538-46.
114. **Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, Cheadle C, Barnes KC, Rabb H.** The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury, *J Am Soc Nephrol.*, **2008**; 19(3):547-58.

115. Goetz DH, Holmes MA, Borregaard N, Bluhm ME, Raymond KN, Strong RK. The neutrophil lipocalin NGAL is a bacteriostatic agent that interferes with siderophore-mediated iron acquisition, *Mol Cell.*, **2002**; 10(5):1033-43.
116. Berger T, Togawa A, Duncan GS, Elia AJ, You-Ten A, Wakeham A, et al. Lipocalin 2-deficient mice exhibit increased sensitivity to Escherichia coli infection but not to ischemia-reperfusion injury, *Proc Natl Acad Sci USA*, **2006**; 103(6):1834-9.
117. Yang J, Goetz D, Li JY, Wang W, Mori K, Setlik D, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin, *Mol Cell.*, **2002**; 10(5):1045-56.
118. Meldrum KK, Hile K, Meldrum DR, Crone JA, Gearhart JP, Burnett AL. Simulated ischemia induces renal tubular cell apoptosis through a nuclear factor-kappaB dependent mechanism, *J Urol.* **2002**; 168(1):248-52.
119. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Yang J, Mitsnefes M, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin, *J Am Soc Nephrol.*, **2004**; 15(12):3073-82.
120. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin= new paths for an old shuttle, *Cancer Ther.*, **2007**; 5:463-470.
121. Devarajan P. The promise of biomarkers for personalized renal cancer care, *Kidney Int.*, **2010**; 77(9):755-7.
122. Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin= a promising biomarker for human acute kidney injury, Erişim: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2893148/>, Erişim tarihi:18.12.2019.
123. Supavekin S, Zhang W, Kucherlapati R, Kaskel FJ, Moore LC, Devarajan P. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion, *Kidney Int.*, **2003**; 63(5):1714-24.
124. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, Schusterschitz N, Moreno R, Druml W, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database, *Intensive Care Med.*, **2009**; 35(10):1692-702.
125. Guerin C, Girard R, Selli JM, Perdrix JP, Ayzac L. Initial versus delayed acute renal failure in the intensive care unit. A multicenter prospective epidemiological study. Rhône-Alpes Area Study Group on Acute Renal Failure, *Am J Respir Crit Care Med.*, **2000**; 161(3):872-9.
126. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. ANZICS Database Management Committee, Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation, *Crit Care*, **2008**; 12(2):47.

127. **Makris K, Markou N, Evodia E.** Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients, *Clin Chem Lab Med.*, **2009**; 47(1):79-82.
128. **Siew ED, Ware LB, Gebretsadik T.** Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin moderately predicts acute kidney injury in critically ill adults, *J Am Soc Nephrol.*, **2009**; 20(8):1823-1832.
129. **Cruz DN, de Cal M, Garzotto F.** Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population, *Int Care Med*, **2009**; 36(3):444-451.
130. **Niemann CU, Walia A, Waldman J.** Acute kidney injury during Liver Transplantation as determined by neutrophil gelatinase-associated lipocalin, *Liver Transplant*, **2008**; 15:1852-1860.
131. **Nickolas TL, O'Rourke MJ, Yang J.** Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury, *Ann Intern Med.*, **2008**; 148:810-819.
132. **Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A.** NGAL Meta-analysis Investigator Group, *Am J Kidney Dis.*, **2009**; 54(6):1012-24.
133. **Pajoumand A, Shadnia S, Efricheh H, Mandegary E, Hassanian-Moghadam H, Abdollahi M.** A retrospective study of mushroom poisoning in Iran Human & Experimental, *Toxicology*, **2005**; 24:609 -613.
134. **Barbee G, Berry-Cabán C, Barry J, Borys D, Ward J, Salyer S.** Analysis of mushroom exposures in Texas requiring hospitalization, 2005-2006, *J Med Toxicol.*, **2009**; 5(2):59-62.
135. **Gawlikowski T, Romek M, Satora L.** Edible mushroom-related poisoning: A study on circumstances of mushroom collection, transport, and storage, *Human and Experimental Toxicology*, **2015**; 34(7):718-724.
136. **Keller SA, Klukowska-Rötzler J, Schenk-Jaeger KM, Kupferschmidt H, Exadaktylos A, Lehmann B, et al.** Mushroom Poisoning-A 17 Year Retrospective Study at a Level I University Emergency Department in Switzerland, *Int J Environ Res Public Health*, **2018**; 15(12):2855.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Sultan ÖZSELÇUK
Doğum Tarih ve Yeri : 03.07.1988-Kırşehir
Medeni Durumu : Bekar
Adres : Güzelyalı mahallesi, Turgut Özal Bulvarı,
Turşuoluk Apt., No:6, kat:3, daire:5
Çukurova/ ADANA
Telefon : +90 542 210 43 17
Faks :-
E.posta : sultanaozselcuk@hotmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : -
Görev Yerleri : Niğde Ulukışla İlçe Devlet Hastanesi
Dernek Üyelikleri : Türkiye Acil Tıp Derneği
Alınan Burslar : Türkiye Acil Tıp Derneği Bilimin Işığında Bursu
Yabancı Dil(ler) : İngilizce
Diğer Hususlar : -