



**T.C.**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**YILAN ISIRMASI NEDENİYLE ACİL SERVİSE  
BAŞVURAN HASTALARIN MPV DÜZEYLERİNİN ANTI-  
VENOM VERİLME ve VERİLMEME DURUMUNA GÖRE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Eylem KANTARCI**  
**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ. DR. GÜVEN KUVANDIK**

**HATAY 2017**

**T.C.**  
**MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**YILAN ISIRMASI NEDENİYLE ACİL SERVİSE  
BAŞVURAN HASTALARIN MPV DÜZEYLERİNİN ANTI-  
VENOM VERİLME ve VERİLMEME DURUMUNA GÖRE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Eylem KANTARCI**  
**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI**  
**DOÇ. DR. GÜVEN KUVANDIK**

**HATAY 2017**

## TEŞEKKÜR

Acil Tıp Uzmanlık eğitimim süresince, sahip oldukları tecrübe ve bilgilerini benimle paylaşma cömertliğinde bulunan değerli tez hocam Doç. Dr. Güven Kuvandık'a, Acil Tıp AD. Başkanımız Doç. Dr. Ali Karakuş'a, Çukurova Üniversitesi Acil Tıp AD. Prof. Dr. Ahmet Sebe'ye ve birlikte çalıştığım tüm hocalarıma,

3 yıl boyunca eğitim gördüğüm İstanbul Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesindeki tüm hocalarıma, uzman doktorlarıma, beraber mesai yaptığım tüm asistan arkadaşlarım ve sağlık personellerine,

Asistanlığımın son dönemlerini paylaştığım, tecrübe ve bilgileriyle gelişimimde aşama kaydetmeme yardımcı olan, Mustafa Kemal Üniversitesi'ndeki tüm hocalarıma, birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma ve sağlık personellerine,

Beni her zaman destekleyen hayattaki en büyük yardımcılarım başta annem, babam ve kardeşlerim olmak üzere, bu çalışmanın tamamlanmasında emeği geçen ve her zaman desteğini esirgemeyen Nilgün Gümüş'e, tez çalışmalarım süresince sabır ve manevi desteğini eksik etmeyen eşim Dr. Ali Haydar Kantarcı'ya ve bana şans getireceğine inandığım doğacak kızıma teşekkür ederim.

**Saygılarımla,**

**Dr. Eylem KANTARCI**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLO LİSTESİ.....	IV
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR.....	V
ÖZET.....	i
ABSTRACT .....	iii
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Epidemiyoloji .....	1
1.2. Türkiye’deki Zehirli Yılan Türleri .....	2
1.2.1. Colubridae Ailesi.....	3
1.2.1.1 Malpolon monspessulanus (Çukurbaşı Yılan)...	4
1.2.1.2Telescopus fallax (Kedi Gözlü yılan).....	5
1.2.2. Viperidae Ailesi (Engerek Yılanlar).....	5
1.2.2.1Vipera Lebetina (Koca Engerek).....	6
1.3. Yılan Zehri .....	8
1.3.1.Yılan Zehrinin Fiziksel ve Kimyasal Nitelikleri.....	8
1.3.2. Zehrin Vücut İçine Yayılması.....	9
1.3.3. Zehrin Etkinlik Derecesi.....	10
1.3.4. Yılan Zehrinin Sınıflandırılması .....	10
1.4. Yılan Isırmalarında İlk Yardım Müdahalesi .....	13
1.4.1. Turnike Uygulaması .....	13
1.5. Yılan Isırmalarında Süreç Yönetimi .....	14
1.5.1. Yılan Isırmasının Yönetim Aşamaları.....	14
1.5.2. Yılan Isırığında İlk Yardım Tedavisi ve İlkeleri.....	14
1.5.3. Solunum Paralizi ve Şok Tehlikesi.....	15

1.5.4. Önerilen İlk Yardım Yöntemleri.....	15
1.5.5. Hastanede veya Diğer Sağlık Kurumlarında Tedavi.....	16
1.6. MPV (Mean Platelet Volum).....	18
1.6.1. Trombositler.....	18
1.6.2. MPV Fizyolojisi.....	19
1.6.3. MPV Ölçümü.....	19
1.6.4. MPV Klinik Önemi.....	20
1.7. Antivenom Tedavi.....	24
1.7.1. Klinik Evrelendirme.....	27
1.7.2. Antivenom Tedavisinin Endikasyonları.....	28
1.7.3. Antivenom Tedavisinde Yan Etkiler.....	28
1.7.4. Yılan Isırığına Bağlı Kompartıman Sendromu.....	29
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	31
3. BULGULAR.....	33
4. TARTIŞMA.....	38
5. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	44
6. KAYNAKLAR.....	46
7.ÖZGEÇMİŞ.....	52

## TABLO LİSTESİ

<b><u>Tablo no:</u></b>	<b><u>Sayfa</u></b>
Tablo 1. Zehirli ve Zehirsiz Yılanların Fiziksel Özellikleri .....	2
Tablo 2. Yılan Zehrinin Özellikleri .....	9
Tablo 3. Zehirlerin Toksik Etkileri .....	10
Tablo 4. Hemotoksik Zehirlerde Alt Gruplarının Etkileri .....	11
Tablo 5. Yılan Isırığı Yönetimi .....	14
Tablo 6. A B C D E Yaklaşımı .....	16
Tablo 7. Hastanın, Zehirli bir Yılan Tarafından Isırıldığıının Erken Belirtil.....	17
Tablo 8. Klinik Evrelendirme .....	27
Tablo 9. Yaş Ortalama Grafiği.....	33
Tablo 10. 18-45 Yaş Arası Antivenom Verilenlerle Verilmeyenler Arası MPV 1(geliş mpv).....	35
Tablo 11. Biyokimyasal Değerlerinin Ortalaması.....	36
Tablo 12. Hemogram ve INR Değerlerinin Ortalaması.....	36
Tablo 13. Antivenom verilen ve verilmeyen hastaların ortalama kan değerleri istatistiği.	37

## ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil no:</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Malpolon monspessulanus (Çukurbaşı Yılan) .....	4
Şekil 2. Telescopus fallax (Kedi Gözlü yılan).....	5
Şekil 3. Vipera lebetina (Koca engerek).....	6



## KISALTMALAR

<b>A.B.D</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>ABY</b>	: Akut Böbrek Yetmezliği
<b>ADP</b>	: Adenozin Difosfat
<b>APTT</b>	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>BNP</b>	: Brain Natriüretik Peptid
<b>BUN</b>	: Kan Üre Nitrojeni
<b>c</b>	: Kompleman
<b>Ca++</b>	: Kalsiyum
<b>CBC</b>	: Tam Kan Sayımı
<b>CKMB</b>	: Kreatinin Kinaz MB İzoenzimi
<b>Cl</b>	: Klor
<b>cm</b>	: Santimetre
<b>Cr</b>	: Kreatinin
<b>DIC</b>	: Dissemine İntravasküler Koagülopati
<b>DNA</b>	: Deoksiribonükleik Asit
<b>EDTA</b>	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
<b>Fab</b>	: Antigen Binding Fragment
<b>Ig</b>	: İmmunglobulin
<b>IL</b>	: İnterlökin
<b>INR</b>	: International Normalized Ratio
<b>ISI</b>	: International Sensivity İndex
<b>K</b>	: Potasyum
<b>Kg</b>	: Kilogram
<b>LT</b>	: Lökotrien
<b>Ltd</b>	: Limited
<b>m</b>	: Metre
<b>Mg</b>	: Miligram
<b>MHC</b>	: Major Histokompatibilite Kompleksleri
<b>mmHg</b>	: Milimetre Civa



<b>Na</b>	: Sodyum
<b>NGF</b>	: Nerve Growth Factor
<b>PG</b>	: Prostaglandin
<b>PPD</b>	: Saflaştırılmış Protein Türevi
<b>PTZ</b>	: Protrombin Zamanı
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asid
<b>SGOT</b>	: Aspartat Aminotransferaz
<b>SGPT</b>	: Alanin Aminotransferaz
<b>TDP</b>	: Taze Donmuş Plazma
<b>TNF</b>	: Tümör Nekroz Faktör
<b>Trop T</b>	: Troponin T
<b>VWF</b>	: Von Willebrant Faktör
<b>vb</b>	: Ve benzeri
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü
<b>Yy</b>	: Yüzyıl

## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** Zehirli yılan sokmaları hızlı tedavi gerektiren acil tıbbi bir durumdur. Dünya üzerinde yılan ısırıklarına bağlı ölümlere oldukça sık rastlanılmaktadır. Bunların çoğunluğu ekvator kuşağına yakın ülkelerde meydana gelmektedir.<sup>1-2</sup> Tüm Dünyada bilinen yaklaşık 3000 yılan türünün onda biri zehirlidir.<sup>2</sup> Türkiye’de özellikle Güney ve Güneydoğu Anadolu bölgesinde iklim ve coğrafik özelliklerinden dolayı yılan sokmalarıyla sık karşılaşılmaktadır. En sık ısırığa yol açan tür Engerek (viperidae) yılanıdır.<sup>3</sup> Yılan zehiri birçok toksik protein ve enzimin bir araya gelmesinden oluşan karmaşık bir yapıya sahiptir. Zehirin kardiyotoksik, nörotoksik, miyotoksik, nefrotoksik ve hematoksik özellikleri vardır. Toksinin şiddetine göre hastada lokal ve sistemik belirtiler gözlenir. Isırılan bölgede ağrı, ısı artışı, hemorajik ödem, ekimoz, lenfanjit ve doku nekrozu gibi lokal bulguların yanında, ateş, bulantı, kusma, dolaşım kollapsı, sarılık, delirium, konvülsiyon ve koma gibi sistemik komplikasyonlar ortaya çıkabilir.<sup>4,5</sup> Klinik tabloya ilerleyici anemi, lökositoz, trombositopeni, hipofibrojenemi, koagülasyon testlerinde bozukluk, proteinüri, azotemi eşlik edebilir.<sup>6</sup> Yılan ısırığına karşı en etkin yöntem antiserum uygulaması olup, uygun dozda ve en kısa sürede uygulanması mortalite ve morbidite açısından önem taşımaktadır.<sup>7</sup> Bu yüzden mümkün olan en kısa sürede ısırığa maruz kalan kişiler müdahale edilebilecek en yakın sağlık kuruluşuna götürülmelidir.

Bu çalışmada MKÜ Tıp Fakültesi Acil Servisine son 5 yıllık dönemde (2012 - 2016) getirilen yılan ısırıkları vakaları retrospektif olarak taranmış, yapılan tetkik,anamnez,tedaviler incelenerek tüm olgulardaki hematolojik parametlerden olan MPV (ortalama trombosit hacmi) değerlerinin anti-venomla değişkenlik gösterip göstermediği araştırılmıştır.

**Metot:** Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 23.0 paket programı kullanılarak yapıldı.Bu çalışmada Mustafa Kemal Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı’nda 2012-2016 yılları arasında acil servise başvurmuş vakalar ICD kodu T63,0 (yılan zehrinin toksik etkisi) ve X20 (yılan veya kertenkele ısırması) HBYS sisteminde geriye dönük olarak tarandı, kayıtlı olan anamnezler incelendi. Tüm vakaların mevcut Hemogram (CBC), Biyokimya, INR değerleri incelendi.

Bu vakaların kaçına yılan anti-serumu verildiği araştırıldı. Yılan ısırığına maruz kalmış kayıtlı tüm vakaların yılan anti-venom verilen ve verilmeyen olgularda MPV düzeyleri incelendi, yaş ve cinsiyete göre farklılık gösterip göstermediği araştırıldı. Mevcut epikriz ve anamnezler incelendi. Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 23.0 paket programı kullanılarak yapıldı.

**Bulgular:** alışmamızda hastalar 18 yaş altı, 18-45 yaş arası ve de 45 yaş üstü olmak üzere gruplandırıldı. Bu gruplara gore kan değerleri antivenom verilmeden önce ve verildikten sonra istatistiksel olarak analiz edildi. Yaşlara gore antivenom verilenle verilmeyenler arasında bazı anlamlı farklar gözlendi. 18 yaş altındaki ve 45 yaş üstündeki hastalarda MPV 1 (geliş değer) ve MPV 2 (son değer) anlamlı bir fark gözlenmezken ( $p>0.05$ ), 18-45 yaş arasında MPV1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir. ( $p<0.05$ )

**Sonuç:**18-45 yaş arası hastalarda antivenom verilenle verilmeyen hastalar arasındaki MPV 1 (geliş) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenirken ( $p<0.05$ ), MPV 2 (ıkış ) değerlerinde herhangi bir yaş grubunda ya da genel olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. ( $p>0.05$ )

**Anahtar sözcükler:** Yılan ısırması, MPV, antivenom

## ABSTRACT

Poisonous snakebites are an urgent medical condition that requires rapid treatment. Deaths caused by snake bites all over the world are fairly frequent. The majority of them are located in countries near the equatorial belt. There are 3,000 species of snake known all over the world and 10 of them are poisonous. The most common species that causes biting is the viper (viperidae) snake. Snake venom has a complex structure consisting of a combination of many toxic proteins and enzymes. The poison has cardiotoxic, neurotoxic, myotoxic, nephrotoxic and hematoxic properties. According to the severity of toxin local and systemic symptoms are observed in the patient. Systemic complications may arise such as fever, nausea, vomiting, circulatory collapse, jaundice, delirium, convulsions and coma, as well as local findings such as pain in the bite area, temperature increase, hemorrhagic edema, ecchymosis, lymphangitis and tissue necrosis. The clinical picture may be accompanied by progressive anemia, leukocytosis, thrombocytopenia, hypofibrinogenemia, impaired coagulation tests, proteinuria, azotemia.

The most effective method against snake bite is antiserum application and it is important in terms of mortality and morbidity to be administered at the appropriate dose and in the shortest time. As a result, people who are bitten should be taken to the nearest health facility where they can be intervened as soon as possible.

In this study, snake-bites brought to MKU Medical Faculty Emergency Department during the last 5 years (2012 - 2016), were retrospectively screened the anamnesis and the treatments were examined and it was researched whether the MPV (mean platelet volume) values of the hematological parameters in all cases varied with anti-venom.

**Method:** Statistical analysis of the study was made by using SPSS 23.0 package program. In this study, we took account of applied to emergency service of Mustafa Kemal University Hospital between 2012-2016. ICD code T63.0 (toxic effect of snake venom) and X20 (snake or lizard bite ) were scanned retrospectively in the HBYS system and the recorded anamnesis was examined. In all cases Hemogram (CBC), Biochemistry, INR values were examined. The number of cases which were

given snake anti-serum was investigated.in all recorded cases exposed to snakes. MPV leves are compared between antivenom given and not given patiens. And also investigated differences in MPV levels according to age and sex. In all cases epicrisis and anamnesis are examined. Statistical analysis of the study was performed using the SPSS 23.0 package program.

**Findings:** In our study, patients were grouped under 18 years old, between 18-45 years old and over 45 years old. blood values were statistically analyzed before and after administration of antivenom to these groups. There were some significant differences between those who did not give and given antivenom for ages. There was no significant difference between MPV1 and MPV2 in patients under 18 years and over 45 years old. ( $P > 0.05$ ) There was no statistically significant difference between MPV1 values between 18 and 45 years ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** There was a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ) in the MPV 1 values between the patients aged 18-45 years who were not treated with antivenom .However in MPV 2 (output) values there were no significant differences in any age groups or in all general patients ( $p > 0.05$ )

**Key words:** Snakebite, MPV, Antivenom

# 1. GENEL BİLGİLER

## 1.1 Epidemiyoloji

Dünya Bankası Küresel Projesi 2005 çalışmasında, ülkeler epidemiyolojik olarak 21 farklı coğrafi bölgelere ayrılmıştır. Bu çalışmada dünyada en çok yılan ısırmasına bağlı mortalite ve morbidite; Güney Asya, Güney Doğu Asya ve Sahra-altı Afrika'dır.<sup>8</sup> Tüm dünyada, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yaptığı araştırma ve yayınlarına göre en fazla Hindistan'da olmak üzere yılan ısırıklarına bağlı her yıl yaklaşık 35.000-50.000 kişi ölmektedir.<sup>9</sup> Fransa'da, Vipera aspis ve Vipera berus türü yılanlara bağlı her yıl 1.000-2.000 arası vaka bildirilmektedir. Mortalite % 0,5'tir.<sup>10</sup> Güney Amerika'da yılan ısırıklarına bağlı mortalite % 2,4'tür. Britanya'da son 100 yılda engerek yılan ısırıklarına bağlı sadece 14 ölüm bildirilmiştir.<sup>11</sup>

Amerika'da her 115 yılan sokmasından 19'unun zehirli yılanlar tarafından yapıldığı; her yıl 45000 sokma olgusu ile karşılaştığı bildirilmiştir. Geçmiş yıllarda aynı ülkede zehirli yılan sokmalarında ölüm oranı % 25' ler seviyesinde bulunurken, tedavi tekniklerindeki ilerlemeler özellikle antivenom üretimindeki gelişmeler sonunda bu oran % 0.5 ler düzeyine inmiştir.<sup>12</sup>

Yurdumuzda 40 kadar yılan çeşidi yaşamaktadır. Hatay'ı da içine alan Çukurova bölgesinde bulunan zehirli yılan türleri ise "Telescopus fallax" , "Malpolon insignitus" ile "Vipera Lebetina" dır. Bu türlerin yılanlarının sahip oldukları zehirler, çoğunlukla hematotoksik, nadiren nörotoksik etkidir.

Yılan ısırığından muzdarip kişilere yapılabilecek "ilk yardım" amacına uygun müdahaleler, hastaların iyileşmesini ve komplikasyon gelişim sürecini etkilemektedir.<sup>13</sup>

Antivenom tedavisinin uygulanacağı hastalar ve doz miktarı tartışma konusu olmaktan henüz çıkmamıştır. Söz konusu tedavi her ne kadar hayat kurtarıcı olsa da Yan Etkilere dikkat edilmesi gerekir. Yılan ısırmasına bağlı olarak oluşabilecek komplikasyonların engellenebilmesi ve tedavi yöntemleriyle ilgili halihazırda birçok araştırma ve çalışmalar yapılmaktadır.

## 1.2 Türkiye'deki Zehirli Yılan Türleri

Yılanları zehirli ve zehirsiz olarak tanımlayabilmek elbette uzmanlık gerektirir. Türkiye'de yaşadığı saptanan 41 yılan türünden 28'i zehirsiz 13'ü zehirlidir. Bunların 10'u Viperidae (engerekgiller) ailesindedir. 2 türü colubridae 1 türü de Elapidae (kobralar) ailesine aittir. Isırdıkları anda nüfuz ettikleri zehir (venom) ile öldürücü olabilirler.<sup>14-16</sup> Fiziksel görünümleri baz alınarak zehirli-zehirsiz ayrımının yapılabilmesine olanak sağlayan bazı özellikler şu şekildedir<sup>17</sup>:

**Tablo 1.** Zehirli ve zehirsiz yılanların fiziksel özellikleri

Zehirli yılanlar	Zehirsiz yılanlar
Üçgen ve köşeli kafatalan vardır.	Elips kafatalan vardır.
Başlının arka tarafında çok sayıda küçük pullar bulunur.	Başlının arka tarafında 9 adet büyük pul bulunur.
Boyunlan belirgidir.	Boyunlan gövdeleriyle aynıdır.
Göz-alt çene kenarı arasında bulunan pullar çok sıralıdır.	Göz-alt çene kenarı arasında bulunan pullar tek sıralıdır.
Gövdelerinde iri iri lekeler mevcuttur.	Gövdeleri lekesizdir.
Kuyukuçları 'küt' şeklindedir.	Kuyukları uçlara doğru incelerek şekillenir.
Üst çenelerinin ön tarafında 2 adet zehirli dişleri vardır.	Zehirli dişleri yoktur.
Gözbebeklerinin şekli 'elips' tir.	Gözbebeklerinin şekli 'daire' dir.
Bir kısmı canlı doğum yapar.	Hepsi yumurtlama yoluyla üreme yaparlar.

Araştırmalara göre, Türkiye'de kırk bir yılan türü mevcuttur.<sup>14-16</sup> Burada yaşayan zehirli yılanların 'zehirleri' sağlıklı bir insanı öldürmeye yetecek kadar güçlü olmasa da tehlike arz ederler ve çok can yakıcıdırlar. Zehirli yılanların Colubridae, Viperidae, Atractaspidae, Elapidae ve Hydrophylidae olarak beş ana familyasından Türkiye'de en sık görüleni 'Viperidae' dir. Hatay'ı da kapsayan Güney illerimizde bulunan zehirli yılan familyalarıysa Colubridae ve Viperidae 'dir. Bu iki familyanın şehrimizde ve civar illerde görülen türleri ise şu şekildedir:

### 1-Colubridae:

**Malpolon insignitus (Malpolon monspessulanus insignitus)**, (Montpellier Snake / Çukurbaşı Yılan), 2 m./ boy

**Telescopus fallax** (Cat Snake / Kedi Gözlu Yılan) 80 cm./ boy

## 2-Viperidae: (Engerekler), (Vipers), (Tümü Zehirli)

**Macrovipera lebetina (Vipera lebetina)**, (Blunt-Nosed Viper / Koca Engerek),  
124 cm./ boy

### 1.2.1 Colubridae ailesi:

Bu ailenin kafataslarının üstündeki 3 adet kemik bulunur.Oynak olan maxilla, palatin ve pterygoid kemikleri üzerlerinde diş barındırırlar.Genelde zehir dişleri yoktur.Bazıları ise üst çene kemiğinin arka tarafında barındırır dişleri bu yüzden ısırıkları insanı zehirlemeleri mümkün olmamaktadır.<sup>18</sup>

Aile üyelerinin boyları 1 ila 2 m. civarındadır.Tüm yılan çeşitlerinin  $\frac{3}{4}$  ü bu ailenin üyesidir. 250'den daha çok cins ve 1.000'den daha çok türün bulunduğu tahmin edilmektedir. Bu yüzden gerek vücut şekilleri, gerek yaşadıkları ortamlar çok çeşitlidir.

Türkiye'de bu aileye ait 2 cins zehirli yılan bulunmaktadır:

### 2.2.1.1Malpolon monspessulanus (Çukurbaşı Yılan)



Şekil 1. Malpolon monspessulanus (Çukurbaşı Yılan)-[https://tr.wikipedia.org/wiki/Çukurbaşı\\_yılan](https://tr.wikipedia.org/wiki/Çukurbaşı_yılan)

Gözlerinin arka tarafında (başının üstünde) çukur şeklinde bir kısım bulunur.Boyu 2 mt dir.Gövdesi silindir yapıdadır ve başı boyun kadardır ya da diğer



bir ifadeyle boyundan daha geniş olmaz. Görünüm olarak yaşlı yılanlar ve genç yılanlar arasında farklılık bulunur. Genç yılanların başlarının üstünde kenar kısımları çoğunlukla sarıya yakın beyaz çizgilerle sınırlı olan yine sarıya çalan kahverengi lekeler vardır. Vücutlarının alt kısmı beyaza çalan ince ince siyah noktalı, üst kısım zeytuni ya da gri fon üzerine siyah renkli küçük lekeler barındırır.

Yaşlı yılanlarda hem vücut hem kafa lekeleri kaybolur.

Isırığında ısırılan yerin ağırmasına ve etrafının şişmesine neden olur ancak zehrini bırakmaz. Bu cinsin zehri sadece beslenmek için yediği hayvanları yutması sırasında devreye girer.

Karadeniz Bölgesinin sahil kesimi hariç tüm Türkiye’de bulunur.<sup>19</sup>

### 1.2.1.2 *Telescopus fallax* (Kedi Gözlü yılan)



**Şekil 2. *Telescopus fallax* (Kedi Gözlü yılan)**- <http://www.resimsitesi.com/surungenler/keci-gozlu-yilan>

Gövdesi 1 metreye kadar uzayabilen , boynu ince, göz bebekleri dikey olan bir yılan türüdür.<sup>19</sup> Üst kısmı gri ya da gri-kahverengi olup , bu fon üstünde ve sırt bölgesinde siyah lekeler mevcuttur. Sırttaki bu lekelerin rengi gövdenin arka tarafları ile k u y r u k üstünde nispeten soluk bazı durumlarda ancak fark edilebilecek kadar siliktir.<sup>14</sup>

Bu tür Türkiye’nin Batı, Güney kısımları ile Güneydoğu Anadolu Bölgesi’nde mevcuttur.<sup>19</sup>

### 1.2.2 Viperidae ailesi (Engerek Yılanlar)

Üstünde 2 ya da 2den fazla sayıda zehir dişi bulunan maksilla kemiği oldukça kısadır. Bu yılan türü ısıracağı esnada üst çenesi dikleşir.Çenenin kapanması sırasında ise dişler geriye doğru bükülür ve uçlarından mukus salgılayan bir bölümün içine girer. Ailenin sahip olduğu bu diş yapısı, bu türün saldırı ve savunma esnasında kendilerine faydalı bu özel durumu sebebiyle, gövdelerinin çok seri hareketler yapması gerekmektedir.<sup>19</sup>

Bu ailenin hemotoksik etki yapan zehir seviyeleri oldukça şiddetlidir. İnsan ısırıldığı an önce ateşi çıkar ve hızla yükselir sırasıyla cilt rengi beyaza döner, kan basıncı birden düşer, dokular dejenerasyona uğrar, iç kanama başlar, kalp çalışmayı durdurur ve ölüm gerçekleşir. Bazı çeşitlerin zehri aynı esnada nörotoksik etkiye de sahiptir. Bazılarının zehri de ilaç yapımında kullanılmaktadır. Dikey olan göz bebekleri elips şekline sahiptir.<sup>17</sup> Kafası, farkedilir biçimde, boyun tarafından daha geniştir. Genelde kısa kuyrukludurlar ve yapıları kalındır. Pek çoğunda kafanın üstü pullarla örtülüdür.<sup>18</sup>

Türkiye’de Viperidae ailesine ait vipera cinsi ile bunun 9 türü bulunmaktadır. Bunların sadece 1 türü ‘Vipera Lebetina’ bu bölgede yaşar. Özellikleri şu şekildedir:

#### 1.2.2.1Vipera Lebetina (Koca Engerek)



Şekil 3. Vipera lebetina (Koca engerek)- [https://tr.wikipedia.org/wiki/Koca\\_engerek](https://tr.wikipedia.org/wiki/Koca_engerek)

Ülkemizde yaşayan yılan türleri içinde boy uzunluğu, gövde kalınlığı ve zehir şiddeti yönlerinden en tehlikeli olanıdır. 2m boya, 3kg ağırlığa kadar gelebilmektedir. Kafasının üst bölümü bütünüyle ufak karınelı pullarla doludur.Başlarının ucu küt boyun kısmı ise farkedilir derecede incedir.Isırılan fare saniyeler içerisinde ölür. Gövdenin üst kısmı gri ya da esmer- kahverengi; orta kısımlarıysa tuğla kırmızısı renklidir.<sup>14</sup>

Vipera Levenita'nın Türkiye'de dağılımı Adana civarı ve Güneydoğu ile Doğu Anadolu Bölgeleridir.<sup>17</sup>

### **1.3 Yılan zehri**

Oopisthognaths, zehirli yılanların sahip olduğu, içinde kanallar olan bir çift zehir dişidir. Yılanların bir kısmında bu dişler, arka tarafa yatık haldedir.Sadece yılan ağzını açtığıında kullanılabilir duruma döner.<sup>17</sup>

Zehirli yılanların kafalarının yan kısımları ile genellikle gözlerinin altları ve yanlarında büyük birer zehir bezi bulunur. Bu bezin ön tarafı 'zehir kanalı' olarak uzamıştır. Bu zehir kanalının ucu, kılıfa benzeyen yumuşak dokuyla çevrilmiş bulunan zehir dişinin oturduğu kaideye açılır.Isırma gerçekleştiğinde, zehir bezini çevreleyen kas kümesi kasılır böylece bezin içinde olan 'zehirli sıvı' kanal vasıtasıyla zehir dişine aktarılır ve sonrasında dişin batırılmış olduğu noktadan dokuya zerkedilir. Yani bizzat zehir dişi, zehirli değildir.Görevi, zehir bezinden aktarılan salgıyı akitmaktır.<sup>15,18</sup> Bir çift asıl zehir dişine eşlik eden bir çift 'yedek zehir dişleri' bulunur.<sup>20-21</sup>

#### **1.3.1 Yılan zehrinin fiziksel ve kimyasal nitelikleri**

Tüm hayvanlar arasında zehirleri sıradan ya da düzenli olmayan bir hayvandır yılan. Kompleks bir yapıya sahiptir. İçeriği cinslere göre değişir. Sadece tek bir türün zehri bile yılanın yaşadığı yıl, iklim ,havanın ısısı ve bulunulan mevsime göre değişiklik gösterebilir. Protein oranı % 90'dan fazla olan zehir, kuru zehirdir. Bu proteinler umumiyetle değişik enzimler, polipeptidler -enzimatik olmayan, toksin ve toksik olmayan NFG (Nerve Growth Factor, Stanley Cohen ve Rita Levi-

Montalcini tarafından keşfedilmiştir) gibi proteinlerdir. Enzim oranı engerek zehrinde % 80-90 a ulaşırken, elapid zehrinde % 25-70 seviyelerine kadar düşer.<sup>18</sup>

Yılan zehri içeriğinde fazla olmasada katı cisimler barındıran, renk olarak beyaz veya sarıya çalan bir sıvıdır. Sudan ağırdır ve hafif yapışkandır.<sup>22</sup> % 70 su - % 30 protein olan yapısı farklı maddeler barındırır. Yanısıra RNA ve DNA'az , hyaluronidaz, fosfolipaz, kollejenaz, asetilkolinesteraz, lökotrienler, antibakterisidin, nörotoksinler, antikoagülant, prokoagülant, hemotoksin, kardiotoksin ve birtakım elektrolitler vardır. Isırılan bölgeden sitolitik enzimler vasıtasıyla serotonin, kinin ve histamin salınımına sebep olur.<sup>23</sup> Yılan zehrinde ayrıca; hemolitik ve proteolitik faktörler, aminoasit oksidanlar ve diğer enzimler de mevcuttur.<sup>22</sup>

Fosfodiesterazlar; ısırılmış olan kişinin dolaşım sistemine karışarak kan basıncının düşmesine yol açar. Fosfolipaz A2, kırmızı kan hücrelerinin esterolizi vasıtasıyla hemolize ve kas nekrozuna neden olur. Hemen hemen tüm yılan zehirlerinde vardır.<sup>24</sup>

Yılan zehri kolinesterazı engeller ve ısırılmış olan kişinin kas kontrolünü yitirmesine sebep olur. Hiyalüronidaz; doku geçirgenliğini artırır böylece diğer enzimlerin ısırılan kişinin dokusunda absorbe edilmesini kolaylaşmasını sağlar. Proteaz ve oksidaz sindirim içindir. Oksidaz aynı zamanda, bazı diğer enzimlerin harekete geçmesine ve bazı türlerdeki venomun yeşil renk olmasının nedenidir. ATP'az ısırılan kişinin enerjisinin üretilmesini bozar. Yılan zehri çoğunlukla, ATP'nin çözülmesine yarayan bu ATP'azı ve kalsiyum, sodyum, potasyum, magnezyum, demir, az miktarda çinko, kobalt, nikel ve manganez gibi inorganik katyon iyonları içerir.<sup>25</sup>

**Tablo 2. Yılan Zehrinin Özellikleri – (Doç.Dr.Satur,S. 2009) (acilde klinik toksikoloji- bölüm VIII )**

<b>Zehrin Bileşimi</b>	<b>İçeriği</b>
<b>Protein Olmayan Kısım</b>	<b>%5-10</b>
Metaller	Bakır, çinko, sodyum,magnezyum
Aminoasitler	Glisin, Valin, İzolosin
Peptidler	Piroglutamilpeptid
Nükleositler	Adenosin,guanosin,inosin
Karbonhidratlar	Nötral şekerler, sialik asit
Lipidler	Fosfolipidler ve kolesterol
Biojenik Aminler	Spermin, histamin, serotonin
<b>Protein Olan Kısım</b>	<b>%90-95</b>
Enzimler	Proteolitik enzimler, kollejenaz, fosfolipid A, nükleotidaz
Polipeptidler	Hyalüronidaz, asetilkolinesteraz, aminoasit oksidaz,krotoksin,kardiyotoksin,krotamin

### **1.3.2 Zehrin vücut içine yayılması**

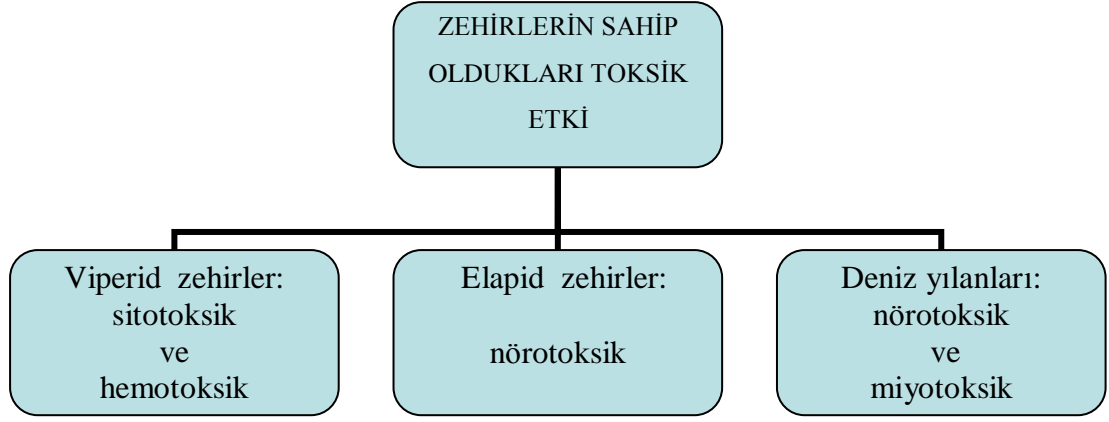
Isırılma sonrasında zehir dişlerinden boşalan sıvı vücut yolculuğuna 2 yoldan başlayabilir; birinci yol ‘kan dolaşımı sistemi’ ikinci yolsa ‘lenf dolaşım sistemi’dir. Zehir yayılması, daha çok ikinci yol ile olur ve yayılma yavaştır.<sup>15, 26, 27</sup>

### **1.3.3 Zehrin etkinlik derecesi**

Yılan zehirlerinin toksik etkisi, ısırılan kişinin bu zehre duyarlılığı, şiddeti, miktarı, yılanın kaç yaşında olduğu, fizyolojik ve patolojik göstergeleri gibi şartlara bağlı olarak değişiklik gösterir. En önemlisi ‘toksisite’ si yani zehrin şiddetidir. Yılan cinsine göre değişen bu etken ,örnek olarak, Hindistan’da doğal yaşamını sürdüren ‘Echis carinata / zehir seviyesi çok yüksek’ engereğinin 1 insan için öldürücü dozu, 5 mg. kuru zehirdir.<sup>15</sup> Zehrin kontrolü tamamen yılanın elinde olduğundan, ısırıldığı an, zehir bezlerini boşaltıp boşaltmamak ya da ne kadar zehir salacağı ,yılanın psikolojik durumuna bağlı olarak şekillenir bu yüzden psikolojisi hayati önem arzeder.<sup>19</sup> Kişinin boyutları, yılan zehrine olan dayanma gücünde, belirleyici rol oynar. Isırılan yerin % 90-98 oranda ekstremiteler olmasının yanında, kafa ve gövdeden alınan ısırıklar en tehlikelileridir.<sup>28-30</sup>

### 1.3.4 Yılan zehrinin sınıflandırılması

Tablo 3. Zehirlerin Toksik Etkileri



**Sitotoksik:** Pozitif yüklü polipeptidlerdir.<sup>24</sup> Tüm vücuttan ziyade ancak belli yapıda hücrelere veya organa membran lipidleri ve proteinlerle etkileşmeye girerek etki ederler.<sup>31</sup> Hücreler sitotoksinlerden farklı yollarla etkilenir. Bir tanesi nekroz diğeri ise apoptosistir. Sonraki safhalarda umumiyetle nekrozla apoptosis birbirlerine eşlik eder.<sup>32</sup> Sitotoksinler aynı zamanda yutulmadan önce avın sindirilmeye başlatır.<sup>33</sup>

**Miyotoksik:** Çıngıraklı yılanlarla, çukur engereklerin zehirlerinde bulunurlar. İyi bilinenlerinden biri olan miyotoksin-a özellikle kasların sarkoplazmik retikulumuna bağlanır ve iyon geçirgenliğini değiştirerek hem sarkoplazmik retikulumda hem kas fibrillerinde bozulmalara neden olur.<sup>34</sup>

**Hemorajik:** Daha çok çıngıraklı yılanlarda bulunur. Zehir, kurbanın iç kanamayla ölmesine sebep olur. Bunun yanında yoğun doku yıkımına da yol açabilir.<sup>35</sup>

Fibrinolitik enzimler ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\delta$  fibrinogenaz) fibrinojenin zincirlerini sindirir. Faktör 5, 10,11 ve Protein C'yi uyarır. Protrombin aktivatörlerinin salınımını ve Fosfolipaz A2'yi yükseltir. Trombosit agregasyonunu sağlar ve agregasyonu baskılayan  $\alpha$ - fibrinogenaz, 5-Nükleotidaz ya da Adenindifosfatazı artırır. Von Willebrant Faktör (VWF) bağımlı trombosit agregasyonuna sebep olur. Şiddetli zehirlenmelerde yaygın 'damar içi pıhtılaşma' oluşur.<sup>36</sup>

**Tablo 4. Hemotoksik Zehir Alt Gruplarının Etkileri**<sup>37</sup>

<b>SORUMLU YILAN TÜRÜ</b>	<b>ETKİSİ</b>	<b>ZEHİR ALT GRUBU</b>
	Mikroanjiopatik hemoliz, böbrek, akciğer, hipofiz infarktı, iskemi	<b>Faktör 10 ve protrombin Aktivatörleri</b>
Viperidae / Colubridae	Pıhtılaşma bozukluğu	<b>Prokoagülan</b>
Viperidae / Colubridae	Trombositopeni, peteşi, pıhtı retraksiyonunda gecikme	<b>Fibrinolitik</b>
	Spontan sistemik kanamalar	<b>Hemorajin</b>
Viperidae / Colubridae	Travma bölgesindeki kanamalar	<b>Antikoagülan</b>

**Nörotoksik:** Nörotoksinler presinaptik kavşakta sinir uçlarına geri dönüşümsüz olarak bağlanarak asetilkolin salınımına sebep olur. Bu nöromuskuler blokajla neticelenir. Hastanın esas ölüm nedeni solunum yetmezliğidir. Isırılmış olan kişilerde 3-5 gün devam eden yaygın vücut felci gelişebilir, bütünüyle düzelme ise haftalar sürebilir.<sup>38</sup> Toksinin şiddetine bağlı olarak hastada lokal ve sistemik belirtiler ortaya çıkar. Lokal bulgular ödem, hematoma, gangrenöz lezyonlardır. Sistemik bulgularsa ateş, bulantı, kusma, dolaşım kollapsı, hafif sarılık, delirium, konvulziyon, koma olarak belirebilir. Ölüm 6 ila 48 saat içinde sekonder enfeksiyonlar, DIC (Dissemine intravasküler koagülopati), nörotoksisite, ABY (Akut Böbrek Yetmezliği), kafa içi kanama sebebiyle meydana gelebilir. Ayrıca ilerleyici anemi, lökositoz, trombositopeni, hipofibrinojenemi, koagülasyon testlerinde bozukluk, proteinüri, azotemi bildirilmektedir.<sup>39,40,41,42,43</sup>

Viperid zehirinde eğer fosfolipaz A2 varsa zehir direct olarak nefrotoksik olabilir. Akut böbrek yetmezliği gelişimi lokal ödem, ateş, bulantı ve kusmanın yanısıra toksinin sistemik etkileri, permeabilite artması, dolaşım kollapsı, bazı inflamatuvar ve vazodilatatör mediatörlerin salınımı yüzünden en çok prerenal nedenlerle oluşur.<sup>44,45,46</sup> Prerenal azotemi uzarsa hipoksik akut tübüler nekroza bağlı intrinsik böbrek yetmezliği oluşabilir. Ayrıyeten kompartman sendromu sonucu

olan myoglobinüri ve hemolize bağılı meydana gelen hemoglobinüri neticesinde toksine bağılı intrinsik böbrek yetmezliğı gerçekleşebilir. DIC sonucu oluşan mikro trombüslere bağılı vasküler hasar sonucu da akut böbrek yetmezliğine sebep olabilir. Bundan başka yılan toksinine bağılı alerjik tübülointerstisyel nefrit oluşabilir.<sup>43</sup>

## **1.4 Yılan ısırıklarında ilk yardım müdahalesi**

Yılan tarafından ısırılan insanlara profesyonel yardım alması sağlanana kadar ilk yardım uygulanmalıdır. Aksi takdirde hayatı tehdit edecek solunum yetmezliğı ya da şok gelişebilir.<sup>47,48</sup> Yılan ısırığı hayati tehlike arzeden zehirlenme göstergelerine sebep olabileceğı için ‘ilk yardım’ ve ‘müdahale edilme’den kasıt, hastaları mümkün olan en kısa sürede en yakın ve müdahale edilebilecek bir kuruma götürmek olmalıdır.

İlkyardım müdahalesinde öncelik hastaya güven verilmesi ve sakinleştirilmesidir. Isırılan bölge % 90-98 oranında ekstremitelerdir ancak kafa ve vücut ısırıkları en tehlikelileridir.<sup>28,29,30</sup> Isırılan bölge hafif nemli bir bezle silinmeli, ekstremitel kalp hizasında ve mutlaka hareketsiz olması sağlanmalıdır. O ekstremitede yüzük ve benzeri takılar (şişme ve ödem oluşacağından) varsa çıkartılmalıdır.<sup>40,44</sup>

Isırılmış olan hastaya lokal yara bakımı ve tetanoz profilaksisi uygulanmalı; gerekiyorsa da vakit kaybetmeden antiserum tedavisine başlanmalıdır. Isırılmış bölgenin hemen üzerinden arteriyel ve derin venöz akıma mani olmayan fakat yüzeysel venöz ve lenfatik akımı kesecek sıklıkta bir elastik bandaj uygulanmalıdır.<sup>45,46,49</sup>

Kateterizasyon, eksizyon, amputasyon, vakumla, şırıngayla, ağızla emme gibi yöntemler kesinlikle uygulanmamalıdır.<sup>50,51</sup>

### **1.4.1 Turnike uygulaması**

Geleneksel sıkı (arteriyel) turnike önerilmemektedir. Turnikelerin etkili olabilmesi için ekstremitenin üst kısmının etrafında sıkı bir şekilde uygulanması gerekir ve bu da nabzı tıkar. Bu yöntem çok acı verebilir ve çok tehlikeli olabilir.



Turnikenin uzun süre (yaklaşık 40 dakikadan fazla) bırakıldığı zaman ise, ekstremitelerde iskemi ile hasar görebilir. Bu tarz turnikelerin sebep olduğu birçok kangren vakası bulunmaktadır.<sup>52</sup>

## 1.5 Yılan ısırıklarında süreç yönetimi

### 1.5.1 Yılan ısırmasının yönetim aşamaları:

Yönetim aşamaları aşağıdaki adımları içerir<sup>40</sup>:

Tablo 5. Yılan ısırığı yönetimi<sup>40</sup>

Yılan Isırığı Yönetimi
<ul style="list-style-type: none"><li>• İlk yardım tedavisi</li><li>• Hastaneye nakil</li><li>• Hızlı klinik değerlendirme ve resüsitasyon</li><li>• Ayrıntılı klinik değerlendirme ve tür tayini</li><li>• Araştırmalar / laboratuvar testleri</li><li>• Antivenom tedavisi</li><li>• Antivenom yanıtını gözleme</li> <li>• Antivenomun daha fazla doz (lar) mı gerekip gerekmediğine karar vermek</li> <li>• Destekleyici / yardımcı tedavi</li><li>• Isırılmış parçanın tedavisi</li><li>• Rehabilitasyon</li><li>• Kronik komplikasyonların tedavisi</li></ul>

### 1.5.2 Yılan ısırığında ilk yardım tedavisi ve ilkeleri:

İlk yardım tedavisine ısırılır ısırılmaz ya da ısırıldıktan hemen sonra (ısırılan hastanın bir sağlık kuruluşuna varmasına kadar) başlanması çok önemlidir.

Tedavi hastanın kendisi ya da yanında olan herhangi biri tarafından yapılabilir.

Ne yazık ki, birçok geleneksel, popüler ve uygun zannedilen ilk yardım

yöntemlerinin yararsız hatta açıkça tehlikeli olduğu kanıtlanmıştır<sup>40</sup>. Bu yöntemler şunları içerir:

- . Isırılan yere ya da yakınına lokal kesikler, dikenler /delikler yoluyla bir çeşit "dövme" yapma,
- . Isırılan extremitelerden zehri emerek dışarı çıkarmaya çalışma
- . Siyah, yılan taşlarının kullanılması,
- . Ekstremitte etrafında sıkı turnike yapılması,
- . Elektrik şoku verme,
- . Topikal instilasyon veya kimyasal uygulama,
- . Otlar veya buz paketleri kullanma.

İnsanlar genelde geleneksel ve bitkisel tedavilere büyük güven duyabilirler ancak bunların zarar vermesine veya tıbbi müdahaleyi engellemelerine izin verilmemesi önemlidir.<sup>40</sup>

### **1.5.3 Solunum paralizi ve şok tehlikesi :**

Zehirli yılan tarafından ısırılmış insanlar için en büyük tehlike, hayata döndürülebilecekleri bir sağlık kuruluşuna ulaşmadan solunum felci geçirmeleri veya şoka girmeleridir.Bu risk ancak hastanın sağlık kuruluşuna vakit kaybetmeden götürülmesiyle minimize edilebilir.Örnek olarak hasta arka desteği olan bir motosiklete (düşmemesi sağlanarak) dik oturtulup götürülebilir. <sup>40</sup>

### **1.5.4 Önerilen ilk yardım yöntemleri:**

- Hastanın gerginliği giderilip güven verilmeli,
- Hasta hareketsiz duracağı şekilde sabitlenmeli, özellikle ısırılmış bölge, askı veya tahtayla korunarak kıpırdatılmamalıdır.Her hangi bir hareketlilik ya da kas kasılması zehrin emilerek kana karışmasını hızlandıracaktır.
- Gereken ekipman ve bilen bir kişi varsa yara yeri hariç, basınç immobilizasyonu ya da basınç pedi kullanılmalı(basınç pedi yönteminin yararlılığı 1995'te Myanmar'da 'Russel's vipe' ısırığında kanıtlanmıştır),
- Kanamayı arttırabileceği,enfeksiyona yol açabileceği ya da zehir emilimini arttırabileceği için ısırılan yer ile kesinlikle temas edilmemeli (kimyasal

sürülmemeli,ot koyulmamalı, kesilmemeli, çizilmemeli, kuvvetli temizlik ya da masaj yapılmamalı vb.),

- Hasta sağlık kurumunda tedaviye başlamadığı sürece sıkı turnike yapılmamalı .<sup>40</sup>

### **1.5.5 Hastanede veya diğer sağlık kurumlarında tedavi: (Hızlı 1.cil Klinik Değerlendirme)**

Hızlı birincil klinik değerlendirmede, oksijen idaresi ve intravenöz erişim kurulması dahil, kardiyopulmoner resüsitasyona gerek duyulabilir.

**Tablo 6.** ABCDE yaklaşımı

<b>Hızlı Birincil Klinik Değerlendirme ve Resüsitasyon ABCDE yaklaşımı</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Hava yolu - <b>A</b>irway</li><li>• Nefes alma- <b>B</b>reathing (solunum hareketleri)</li><li>• Dolaşım- <b>C</b>irculation (arteriyel nabız)</li><li>• Sinir sisteminin engelliliği- <b>D</b>isability of the nervous system (bilinç seviyesi)</li><li>• Maruz kalma ve çevre kontrolü- <b>E</b>xposure and environmental control (soğuktan korunma, boğulma tehlikesi vb.)</li></ul>

Hava yolu açıklığı, solunum hareketleri, arteriyel nabız ve bilinç seviyesi derhal kontrol edilmelidir.<sup>40</sup>

**Tablo 7.** Hastanın, zehirli bir yılan tarafından ısırıldığının erken belirtileri

<b>Hastanın, zehirli bir yılan tarafından ısırıldığının erken belirtileri</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Yılan 'çok tehlikeli' sınıfına aitse,</li><li>• Şişme ve kabarmanın ısırık yerinin etrafında çok çabuk artarsa,</li><li>• Lenfatik sistemde zehrin yayıldığını gösteren, lokal lenf düğümlerinin hassasiyetinin hızlıca genişlerse,</li><li>• Erken sistemik semptomlar görülürse: çökme (hipotansiyon, şok), bulantı, kusma, İshal, şiddetli baş ağrısı, "ağır" gözkapağı, uygunsuz (Patolojik) uyusukluk veya erken pitoz / oftalmopleji,</li><li>• Erken spontan sistemik kanama başlarsa,</li><li>• Koyu kahverengi / siyah idrar geliyorsa.</li></ul>

Yılan ısırılmalara Türkiye’de özellikle doğuda ve yaz mevsiminde zannedildiğinden daha fazla rastlanılır. Sözkonusu bölgede hastanelerin acil servislerinde yeter sayıda antiserum bulundurulması ölümlerle sonuçlanabilecek durumları tersine çevirmek için oldukça önemlidir.<sup>40</sup>

## **1.6 MPV (Mean Platelet Volum)**

### **1.6.1 Trombositler**

Trombositler İlk kez 1860’da Zimmerman, 1865’de Manschultz tarafından tanımlanmış ve kanın pıhtılaşmasındaki rolü 1878’de Zimmerman ve Haryan tarafından ortaya atılmıştır. Başlarda cansız hücre parçaları olarak tanınmasına rağmen, aktif hücreler olduğu ve megakaryositler tarafından yapıldığı ilk kez 1882’de Bizzazereo tarafından tanımlanmıştır.<sup>53</sup>

Trombositler, kemik iliğinde megakaryositlerce oluşturulur ve küçük, çekirdeksiz, oval / yuvarlak diskoid şekilli 2-4 µm çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Megakaryositler hemopoetik sistemin en büyük hücreleridir. Trombositlere kemik iliğinde ya da periferik kana çıkınca özellikle pulmoner kapillerden geçerken bölünür. Periferik kanda normal konsantrasyonu 150-400x10<sup>9</sup>/L’dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gün arasındadır, yarıdan fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır. Trombositler protein sentezi için düşük kapasitededir. Nukleus ve DNA içermemelerine karşın hücrenin tüm fonksiyonlarını gösterir.<sup>54</sup>

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda önemli rolleri vardır. Bu küçük hücreler sünger şeklinde tanımlanabilir ve hemorajiyi önlemek için kompleks biyokimyasal ve moleküler aktiviteleri olduğu bilinmektedir.<sup>55</sup>

Membran fosfolipidleri prostaglandin (PG) ve TxA<sub>2</sub> sentezinde önemli rol üstlenerek bunların sentezine öncülük edecek substratları içerir. Trombositlerdeki membran sistemi; yüzeyle ilişkili kanaliküler sistem, dens tubuler sistem ve mikrotubullerin sirkumferensiyel bandı; trombosit boyutu, kontraksiyonu ve granül salınımında önemli roller üstlenir. Dens granüller ADP substansları, serotonin ve kalsiyum iyonları içerir.. Trombositlerdeki α- granüller, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), trombosit faktör 4, β- tromboglobulin, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü içerir. Trombositlerin içinde mitokondriler, lizozomlar ve glikojen

granülleri de vardır. Trombosit granül ve membranı trombositlerin progenitör hücresi olan megakaryositlerce oluşturulur.<sup>56</sup>

### 1.6.2 MPV fizyolojisi

Trombosit volüm parametreleri 1980'lerden bu yana otomatik tam kan sayımı profilinde bakılabilmektedir. Trombosit volüm parametreleri, trombosit büyüklüğünü değerlendirmede objektif parametrelerdir ve ekstra maliyet oluşturmadığından otomatik tam kan sayımı sırasında bakılabilir.<sup>57</sup> Trombosit volümü trombosit fonksiyonu ve aktivasyonunun bir göstergesidir.<sup>58</sup> Klinik hematoloji laboratuvarlarında antikoagulan olarak sodyum sitrat kullanılarak, MPV olarak ölçülür<sup>59</sup>. Normal değeri 4,5-8,5 fL (femtolitre)'dir (ortalama 6,5fL).<sup>59</sup>

Trombositler büyüklük, yoğunluk, yaş ve metabolik fonksiyonlar olarak yaygın değişiklik gösterirler.<sup>60-62</sup> Genç erişkinlerde ve çocuklarda daha yüksek olduğu görülmüştür.<sup>58</sup> Trombosit parametreleri kadın ve erkeklerde sabittir, kadınlarda menstürel sıklusdan etkilenmez.<sup>57-59</sup>

Artmış MPV, trombopoetik strese cevaba karşı megakaryositik büyümede artmayla ilişkili olduğu gözlenmiştir. Büyük trombositler stres trombositleri olarak adlandırılabilirler.<sup>60</sup> MPV periferik trombosit yıkımının arttığı durumlarda artarken, trombosit üretimi bozulduğu durumlarda ise azalır.<sup>57,62</sup> Bu heterojenite dolaşımda yaşlanma ile bağlantılıdır. Genç trombositler büyük, yoğun ve daha aktiftirler.<sup>62</sup> Genç trombosit üretiminin arttığı hastalıklar, artmış yıkım ve yeni üretilen hücrelerin ani salınımına bağlı olarak makrotrombositozla birlikte dir.<sup>58,63</sup>

MPV, trombosit boyutlarını en doğru gösteren parametredir ve trombosit fonksiyonunun markerı olarak düşünülmektedir. MPV yüksekliği, tromboz eğiliminde artan, protrombotik faktör trombosan a2'nin fazlalığına tepki olarak trombosit fonksiyonları ve dolayısıyla MPV yi arttırdığı gözlenmiştir.<sup>64,65</sup> Platelet fonksiyonunda MPV, platelet sayısından daha değerlidir.<sup>66</sup> Artmış platelet aktivasyonu macro ve mikrovasküler hastalığın patofizyolojisiyle ilişkilidir.<sup>67</sup>

### 1.6.3 MPV ölçümü

Trombosit şekli ve ultrastruktürü, antikoagulan olarak kullanılan Etilen Diamin Tetra Asetikasit (EDTA) ile ortam ısı ve kullanılan metoda bağlı olarak değişir.<sup>58,68</sup> EDTA ile toplanan kanda trombositler küre şeklinde, sitratla toplanan da ise diskoid şekildedir. EDTA trombositlerin zamanla şişmesine neden olur. MPV impedans veya optik metodlarla ölçülebilir. İmpedans ölçümü ile EDTA kullanıldığında, MPV 2 saatte maksimum olmak üzere 24 saat boyunca artar.<sup>68-70</sup> Optik sistem kullanıldığında, EDTA ile MPV 2 saat içinde %10 azalır.<sup>71-73</sup> Antikoagulan olarak sitrat kullanıldığında, zamanla MPV değişmez. 37C ısıda 3 saatte MPV %3 değişirken, oda ısısında %20 MPV artar.<sup>71</sup> En uygun antikoagulan 0,12 mol/L trisodyum sitrat 4:1 kan/sitrat karışımıdır, fakat örnek düşük konsantrasyonda 9:1(kan/sitrat) kabul edilebilir.<sup>73</sup>

Otomatik makinalarda tam kan sayımı yapılırken, antikoagulan olarak EDTA kullanılmaktadır. Thompson ve arkadaşları MPV ölçümüne antikoagulanların etkisini incelediği çalışmalarında antikoagulan olarak EDTA kullanıldığında trombosit hacimlerinde önemli değişiklikler fark etmişler ve zamanla trombositlerde şişmenin olduğunu normal MPV değerleri 4,5-8,5 fL iken, EDTA kullanıldığında bu değerlerin 7-13fL 'ye kadar çıkabildiğini ve bunun 24 saate kadar devam ettiğini saptamışlardır. Aynı şekilde Threatte ve arkadaşları da çalışmalarında antikoagulan olarak EDTA kullanıldığında MPV 'deki artışı %30 olarak tespit etmişler ve 37 derecede sitratlı kan alımını önermişlerdir.<sup>71,74,75</sup> Daha sonraki çalışmalarda kan alımı sonrası trombositlerdeki şişmenin ilk dakikalarda maksimum olduğu ancak örneklerin 1-2 saat bekletilmesiyle MPV deki değişmelerin en az olacağı bildirilmiştir.<sup>72,73</sup>

### 1.6.4 MPV'nin klinik önemi

Trombositlerin boyutu ve şekli, çeşitli trombosit hastalıklarının tayininde kullanılır. Trombositopenik hastalıklarda, MPV arttığı gözlenmiştir. Artmış MPV idiopatik trombositopenik purpura (ITP), preeklampsi veya sepsise bağlı trombosit yıkımında artmayı gösterebilir. Azalmış MPV, hipersplenizm veya hipoplastik trombosit üretimine işaret edebilir. Trombositopeni olmadan artmış MPV, kronik myeloid lösemi, heterozigot talasemide görülür. MPV, kronik böbrek yetmezliğinde

üremik kanama diatezlerinde azalır. Kronik lenfoid lösemide ise MPV normaldir. Megaloblastik anemide küçük trombositler ve artmış heterojenite mevcuttur.<sup>57</sup>

Ortalama trombosit hacminin trombosit aktivasyon ve agregasyon belirteçleri olan platelet faktör-4,  $\beta$ -tromboglobulin gibi faktörlerle birlikteliği pek çok çalışmada gösterilmiştir. Thompson ve arkadaşları MPV ile trombosit agregasyonu, ATP (adenosin tri fosfat) ve  $\beta$ -tromboglobulin içeriği arasında pozitif korelasyonu, ve uyarı sonrası MPV arttıkça ATP ve  $\beta$ -tromboglobulin salınımının progressif arttığını göstermişlerdir. Granül içeriği arttıkça trombosit hacmi de artmaktadır.<sup>76</sup> Böylelikle MPV tek başına trombosit aktivasyon belirteci olarak kabul edilmiştir.<sup>59,77</sup>

Trombosit volüm parametrelerinde değişiklikler, trombotik ve pretrombotik olaylarda profilaktik veya tanısasal önemi arz edebilir.<sup>78</sup> Yapılan çalışmalar sonucu büyük trombositlerin daha aktif trombositler olduğu gösterilmiştir.<sup>76</sup> Büyük trombositler, ADP, kollojen, adrenalin gibi trombosit agregasyon agonistleriyle daha kolay çökerler. Bu büyük trombositler, araşidonik asit metabolitleri, serotonin ve ATP gibi protrombotik ve vasoaktif faktörleri daha çok üretirler ve daha dens granüllere sahiptirler.<sup>57,59,79</sup> Yapılan çalışmalarda diyabetes mellitus, akut koroner sendrom, inme, preeklampsi, renal arter stenozu ve hiperkolesterolemi gibi hastalıklarda MPV artışı olduğu gösterilmiştir.<sup>57,59,80</sup>

**Vasküler hastalıklarda:** Trombositler, aterosklerotik lezyonlarda, koroner trombus oluşumunda önemli rol oynarlar. Büyük, yoğun trombositler, küçük olanlardan daha aktiftir, daha fazla granül içerirler trombotik potansiyelleri daha fazladır.<sup>57,59,62,78,81</sup> ADP, kollajen ve adrenalin ile daha hızlı agrege olurlar, daha fazla protrombotik TXA2, serotonin, ATP salgırlar, daha fazla yoğun granül içerirler.<sup>59,76</sup> Farklı boyuttaki trombositlerin intrinsik fonksiyonları benzerse de agregasyon ve granüller içerikleri trombositlerin boyutlarıyla ilişkilidir.<sup>76</sup>

**Akut koroner sendromda:** Akut myokard infarktüsü sırasında MPV artmıştır.<sup>58,62,78</sup> Artmış MPV akut myokard infarktüsü için bağımsız bir risk faktörüdür.<sup>82,83</sup> Akut koroner sendromlarda trombosit sayısı ve MPV nin artması, artmış trombopoetine bağlıdır.<sup>62</sup> Stabil anjina pektoriste trombosit sayısı değişmezken, MPV artmıştır, anstabil anjinada ise trombosit sayısının azalmışken, MPV'nin artmış olması trombosit yıkım hızının yapım hızından yüksek olduğunu

gösterir. Büyük ve aktif trombositler anstabil anjinada koroner arter tıkanması ile ilişkilidir.<sup>78,79</sup> MPV myokard infarktüsü sonrası mortalitenin önemli bir göstergesidir. Myokard infarktüsünden 6 ay sonra MPV'nin artışı reinfarkt riskini artırır.<sup>57,84,85,86</sup> Kararsız anjinada da MPV yüksektir ve bu trombus oluşumunu gösterdiğinden acil anjioplasti yapılmalıdır. Perkütan invaziv girişim sonrası restenoz ile MPV düzeyleri arasında da pozitif korelasyon mevcuttur.<sup>87</sup>

**Sigara içiminde:** Sigara içen yaşlılarda MPV'nin arttığı gösterilmiştir. Sigara içen aterosklerotik hastalarda trombosit sayısı ve MPV, sigara içmeyen ve ateroskleroza olmayan gruba göre yüksektir. Aterosklerotik grupta sigarayı bıraktıktan 1-3 ay sonra MPV %10 azalmıştır. Sigara nedeniyle artan MPV aterosklerozun hızlanmasına yardımcı olur.<sup>88</sup>

**Gebelikte:** MPV, hamileliğin indüklediği hipertansiyon olan preeklampsi riskini saptamada kullanılabilir. 28 haftalık gestasyonda MPV'nin 11fL'den büyük olması, preeklampsi için risk faktörüdür. Normal gebelik sırasında MPV sabittir.<sup>57-59,89</sup>

**Hipertansiyonda:** Hipertansif hastalarda, trombositler, normotansiflere göre daha aktiftirler.<sup>90,91</sup> Esansiyel hipertansiyonda MPV değişmezken, hipertansiyon ile kombine renal arter stenozunda veya semptomatik periferik vasküler hastalıklarda ve hiperlipidemide MPV artmıştır.<sup>59</sup>

**Hiperlipidemi:** Aterosklerozun ve trombotik komplikasyonların sık görüldüğü tipIIa ailesel hiperlipidemisi olan hastaların trombositleri, agregasyona neden olan uyarılara daha duyarlıdır ve normal insan trombositlerine göre daha fazla TXA2 üretirler. Tip IIa hiperlipidemisi olan hastalarda normal kişilere kıyasla daha fazla sayıda megatrombositler görülmüştür. Bu hastaların trombositlerinin membran lipid konsantrasyonu hiperlipidemiye bağlı olarak değişmiştir ve trombositleri daha sensitif ve agregasyona daha yatkın hale getirmiştir. Kolesterol düşürücü tedavi ile trombositlerin agregasyonu azalır.<sup>92-94</sup>

**Serebrovasküler atakda:** Hipertansiyonun sebep olduğu serebrovasküler hastalıklar, yaşlılardaki en sık nörolojik hastalıklardır. Boyun damarlarının aterosklerotik lezyonları, geçici iskemik atak, trombotik veya embolik inmelere neden olur. İnmeden 1 ay sonra azalmış trombosit sayısı ve artmış MPV bulunur. Bu infarkt alanında trombosit tüketiminin artmasına bağlıdır.<sup>58,59</sup> MPV 'de her 1fL artış,



iskemik inme rölatif riskinde %12 artışa neden olur.<sup>95</sup> MPV, inmenin 6. gününde maksimum değere ulaşır,45 günde normale döner.<sup>96</sup>

**Diyabetes mellitusta:** Diyabetes mellitusda büyük trombositler mevcuttur. Mega-trombositler bu hastalardaki trombosit agregasyonunun artışından ve vasküler kompli-kasyonlardan sorumludur. Tip 1 ve Tip 2 diyabetes mellitusda MPV değişmez. Diyabetes mellitusda hemostaz pretrombotik duruma doğru kayar, mikroanjiopatik geç komplikasyonların oluşmasına yol açar.<sup>58,59</sup> Diyabetik hastalarda MPV'nin normal popülasyona göre yüksek olduğu saptanmıştır. Bu yüksekliğin diyabetteki bozulmuş hemostaz ve pretrombotik duruma sebep olan faktörlerden biri olduğu bilinmektedir. Sıkı metabolik kontrolün diyabetteki bu hiperaktiviteyi normale döndürüp döndüremeyeceği tartışma konusudur. Trombositteki bu hacim büyüklüğünün megakaryosit serideki kök hücresi fonksiyon bozukluğuna bağlayan çalışmalar da mevcuttur.<sup>57,97</sup> Bazı çalışmalarda makroanjiopatik diyabetik hastaların MPV seviyelerinin normal kontrollere göre yüksek olduğu saptanmasına rağmen diğer birçok çalışmada vasküler komplikasyonlarla MPV arasında istatistiksel ilişki saptanmamıştır.<sup>79,97</sup> Çalışmalarda, diyabetes mellitusda olduğu gibi hiperkoagulabil trombositlerden, trombosit fonksiyonlarındaki kalitatif değişikliklerden çok MPV 'deki değişikliklerden olduğu rapor edilmiştir.<sup>98</sup> Komplikasyonlu veya vasküler komplikasyonsuz diyabetes mellitusda MPV yüksek bulunmuş<sup>99,100</sup> ama glukoz yüksekliği ve glikolize hemoglobin (HbA1c) ile MPV arasında korelasyon gösterilememiştir.<sup>99,88</sup>

**Egzersiz:** Kısa süreli egzersizde trombosit sayısı geçici olarak yükselir ama MPV değişmez. Uzun süreli egzersizde ise MPV düşer.<sup>57</sup>

**Kullanılan ilaçların MPV ye etkileri:** Artmış MPV, vasküler hastalıklarda trombosit fonksiyonunu göstermede önemli bir parametre olduğundan MPV'nin tedavi ile değişimi araştırılmış ve vasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların MPV üzerindeki etkileri açıklanamamıştır.

### 1.7 Antivenom Tedavi

Antivenom (veya antivenin) zehirli (venom) ısırıkların ve sokmaların tedavisinde kullanılan biyolojik ürün olarak bilinir.<sup>101</sup> İlk yılan antivenomu 1895'te Pasteur Enstitüsü'ndeki Fransız bilim insanı Albert Calmette tarafından enstitünün Hindişin şubesinde çalışırken adi kobraya (Naja naja) karşı geliştirildi. Brezilyalı bir

bilim insanı Vital Brazil 1901'de Orta ve Güney Amerika'daki Crotalus, Bothrops ve Elaps cinsleri için ilk monovalan ve polivalan antiveninleri geliştirdi.<sup>102,103</sup> Antiveninin prensibi temel olarak Louis Pasteur'ün geliştirdiği aşıya dayanır. Ancak antivenomda bağışıklığı tetikleme işlemi doğrudan hastada yapılması yerine, işlem konak hayvanda yapılır ve hiperimmunize serum hastaya transfüze edilir.<sup>101-103</sup>

Antivenom hedeflenen venomun küçük bir miktarının at, koyun, keçi veya tavşan gibi hayvanlara enjeksiyonu ile üretilir. Hayvanın bağışıklık sistemi venoma reaksiyon gösterir ve venomun aktif molekülü karşısında antikor üretir. Bu antikorlar hayvanın kanından alınarak zehirlenme tedavisinde kullanılır. Uluslararası düzeyde, üretilen antiveninler Farmakope ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) standartlarına uymak zorundadır.<sup>101</sup>

Antivenin monovalan (sadece belirlenen türün venomuna karşı etkili) ve polivalan (bir dizi türün venomuna karşı etkili veya birkaç farklı türün venomuna karşı aynı anda etkili) olarak sınıflandırılabilir.

Antiserum tedavisi, alerji ve anaflaktik reaksiyon riskinden dolayı rutin olarak yapılmamakla birlikte, sistemik zehirlenme veya ağır lokal doku reaksiyonu olan hastalarda yapılmalıdır. Antiserum yapılmadan önce deri testi ile duyarlılık değerlendirilebilir, ayrıca bu tedavi sırasında antihistamin, kortikosteroid ve adrenalin el altında bulundurulmalıdır.<sup>40,104,105</sup> Ülkemizde ithal edilen üç çeşit yılan antiserumu kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi 'European Viper Venom®' (Intervax Biological Ltd, Toronto, Zagreb, Hırvatistan) antiserumudur. Uluslararası literatürde bu serum 'Zagreb serumu' olarak da bilinmektedir. İkincisi 'Pasteur Ipser Europe®' (Pasteur Merieux, Lyon, Fransa) antiserumudur. Üçüncüsü ise 'Polyvalent Snake Venom Antiserum®' (Vascera, Giza, Mısır) antiserumudur. Ülkemizdeki yılan çeşitleri göz önüne alındığında birinci antiserum daha uygun bir seçimdir; ancak Zagreb antiserumu bulunamaz ise, yılanın türü tam olarak tespit edilerek uygun bulunduğu takdirde diğer antiserumlar da kullanılabilir.<sup>40,104</sup> Zagreb antiserumu, özellikle yaz mevsiminin son aylarında bu serumun tükenmesine bağlı olarak temin edilemeyebilir. Antiserumun intramuskuler veya lokal enjeksiyon şeklinde uygulanması gibi bir takım yanlılıklar yapılmaktadır. Lokal enjeksiyonların zehiri daha yavaş nötralize etmesi yanında, ısırılan bölge sıklıkla olduğu gibi el veya ayakta ise verilen antiserum doku içinde zaten yüksek olan basıncı daha da arttırarak

dolaşımı bozar. Bundan dolayı antiserum tedavisinin intravenöz yoldan uygulanması gerekir. <sup>106</sup>

MKÜ Acil Tıp kliniğinde 2012-2016 yılları arasında POLİSERA® antivenomu kullanılmıştır.

POLİSERA®, her mililitresinde aşağıdaki etkin maddeleri içermektedir;  
Macrovipera lebetina yılan venomuna karşı immünoglobulin  $\geq 50$  LD50 Nötralize Ünite

F(ab')<sub>2</sub> fragmanları (At Kökenli),

Montivipera xanthina yılan venomuna karşı immünoglobulin  $\geq 50$  LD50 Nötralize Ünite

F(ab')<sub>2</sub> fragmanları (At Kökenli)

Vipera ammodytes yılan venomuna karşı immünoglobulin  $\geq 100$  LD50 Nötralize Ünite

F(ab')<sub>2</sub> fragmanları (At Kökenli)

Yardımcı etken madde: Sodyum klorür 8,5 – 9,5 ml

POLİSERA®, Viperidae ailesinin ülkemizdeki tek temsilcisi olan engerek yılanlarından *Macrovipera lebetina* (Koca Engerek), *Montivipera xanthina* (Şeritli Engerek) ve *Vipera ammodytes* (Boynuzlu Engerek) türü yılan ısırıklarına karşı etkili polivalan yılan antiserumu olarak kullanılır.

#### **Farmakodinamik özellikler:**

ATC kodu: İmmunoserumlar, immünoglobulinler J06 Yılan Antiserumu J06 AA03

POLİSERA®; hafif kokusu olan berrak, neredeyse renksiz veya soluk sarı renkli sıvı, enjeksiyonluk bir çözeltilidir. Viperidae ailesinin ülkemizdeki tek temsilcisi olan engerek yılanlarından *Macrovipera lebetina* (Koca Engerek), *Montivipera xanthina* (Şeritli Engerek) ve *Vipera ammodytes* (Boynuzlu Engerek) türü yılanların zehirlerine karşı antitoksik immünoglobulinler içeren bir antiserumdur. Söz konusu yılanlara karşı immunize edilmiş plazmaların saflaştırılmasıyla elde edilen IgG'nin pepsin ile enzimatik reaksiyonu ile oluşan F(ab')<sub>2</sub> fragmentlerini içerir.

*Macrovipera lebetina* (Koca Engerek), *Montivipera xanthina* (Şeritli Engerek) ve *Vipera ammodytes* (Boynuzlu Engerek) türü yılanların; 18-20 g ağırlığındaki fareler üzerinde yapılan LD50 çalışmalarında İntravenöz yoldan yapılan enjeksiyonlar ile letal dozları belirlenmiştir. Buna göre POLİSERA yılan venom antiserumunun 1 mL'si, *Macrovipera lebetina* (Koca Engerek) türü yılan zehrine karşın en az 50 LD50 nötralize ünite, *Montivipera xanthina* (Şeritli Engerek) türü yılan zehrine karşın en az 50 LD50 nötralize ünite ve *Vipera ammodytes* (Boynuzlu Engerek) türü yılan zehrine karşın en az 100 LD50 nötralize ünite koruyucu antikor içerir.

#### **Farmakokinetik özellikler:**

POLİSERA'nın kas içine enjeksiyonu ile etkin maddeleri olan; *Macrovipera lebetina* yılan venomuna karşın immünoglobulin F(ab')<sub>2</sub> fragmanları (At Kökenli), *Montivipera xanthina* yılan venomuna karşın immünoglobulin F(ab')<sub>2</sub> fragmanları (At Kökenli) ve *Vipera ammodytes* yılan venomuna karşın immünoglobulin F(ab')<sub>2</sub> fragmanları (At Kökenli) kan dolaşıma girer. Yaklaşık 160 kDa olan Immünoglobulinlerin hareket hızına oranla; yaklaşık 100-110 kDa molekül büyüklüğüne sahip F(ab')<sub>2</sub> fragmentleri daha hızlı yayılır ancak doku kompartmanlarında yayılımı azdır.

Dolayısıyla doku içindeki antijenleri nötralize etmesi zayıftır. Reaksiyona girmemiş F(ab')<sub>2</sub> fragmanlarının atılımı böbrekler yoluyla olmaktadır. F(ab')<sub>2</sub> fragmanlarının yılan zehri proteinleri ile oluşturdukları bileşiklere (antijen-antikor bileşikleri) bağlı böbrek hasarı riski potansiyel bir risk olup, kreatinin klirensinde belirgin düşme ile ortaya çıkabilir.<sup>107</sup>

## 1.7.1 Klinik evrelendirme

Tablo 8. Klinik Evrelendirme <sup>108</sup>

DERECE	Klinik	Antivenom kullanımı	Diğer Tedaviler	Takip
<b>Evre 0</b> Zehirlenme yok	-Zehirlenme bulgusu yok -Laboratuar bulgusu yok	-Kullanılmaz	-Yara Bakımı -Tetanoz profilaksisi -Profilaktik antibiyotik kullanımı??	8-12 saat gözlemden sonra taburcu edilebilir.
<b>Evre 1</b> Hafif Zehirlenme	-Hafif doku şişliği -Sistemik bulgu yok -Normal lab. Bulgusu	-Kullanılmaz	-Yara Bakımı -Tetanoz profilaksisi -Profilaktik antibiyotik kullanımı??	8-12 saat gözlemden sonra taburcu edilebilir.
<b>Evre 2</b> Orta zehirlenme	-Ödem, ağrı, şişlik, ekimoz -Hafif sistemik bulgular -Lab. Bozuklukları	- Zehirlenmenin şiddetiyle bağlantılı olarak 4-10 vial yılan antiserumu önerilir.	- Tetanoz profilaksisi -Monitörizasyon -Geniş spectrum. Anb. -Sıvı tedavisi -Fasiyotomi	-Mutlaka monitörize edilebileceği bir yerde takip edilmelidir.
<b>Evre 3</b> Şiddetli Zehirlenme	-İlerleyici ödem, ekimoz, nekroz, koagülopati -Şiddetli sistemik bulgular (böbrek yetmezliği, kardiyopulmoner arrest)	- Zehirlenmenin şiddetiyle bağlantılı olarak 10-40 vial yılan antiserumu önerilir.	- Tetanoz profilaksisi -Monitörizasyon -Geniş spectrum. Anb. -Sıvı tedavisi -Fasiyotomi	Yoğun bakımda takip edilmelidir.

Yılan ısırması vakalarında, hastanın tedavisini yönlendirmek ve takibini kolaylaştırmak amacıyla bir takım klinik evreleme sistemi geliştirilmiştir. Bu evrelendirme sayesinde hastalara gereksiz yere antivenom tedavisinden ve antivenom tedavisinin neden olduğu komplikasyonlardan korunulur. <sup>108</sup>

## 1.7.2 Antivenom tedavisinin endikasyonları

### A-Sistemik zehirlenme bulguları;

1-Hemorajik bozukluk: Spontan sistemik kanamaları olan (Burun kanaması, diş eti kanaması vb.), koagülopati (Fibrinojen ve trombosit azalır,

fibrin yıkım ürünleri artar, protrombin zamanı ve aktivite parsiyel tromboplastin zamanı uzar) gelişen hastalara verilmelidir.

2-Kardiyovasküler anormallikler: Şok, hipotansiyon, anormal elektrokardiyografik bulgular, akciğer ödemi.

3-Yaygın kas yıkımı, buna bağlı gelişen akut böbrek yetmezliği, kreatinin fosfokinaz yüksekliği.

4- Diğer ciddi sistemik semptomlar (Hipoksi, metabolik asidoz vb.)

5-Nedeni olmayan şuur bozukluğu, nörolojik tutulum.

### **B- Şiddetli doku zedelenme bulguları**

Isırılan ekstremitede ciddi ödem (yaklaşık ekstremitenin yarısını tutan) zedelenme, nekroz, hemorajik büllerin olması.<sup>109</sup>

### **1.7.3 Antivenom tedavisinde yan etkiler**

**Erken anafilaktik reaksiyonlar:** Genellikle antivenom verildikten 10-180 dakika içinde gelişir, hasta kaşıntıya başlar (çoğunlukla kafa derisi) ve ürtiker gelişir. Kuru öksürük, ateş, mide bulantısı, kusma, abdominal kolik, diyare ve taşikardi gelişebilir. Bu hastaların az bir kısmında hayatı tehdit eden anafilaksi gelişebilir: Hipotansiyon, bronkospazm ve anjiyödem gibi bulgularla ortaya çıkar.Ölüm sonrası reaksiyonlar muhtemelen ölüm sonrası yetersiz rapor edilmiştir.<sup>52</sup> Bunlar Ig E aracılı olan ve aracılı olmayan anaflaktik reaksiyon olarak bilinir.Yaklaşık % 20 hastada gelişir. Ig E aracılı olmayan ve hipotansiyonla seyreden anfilaktoid reaksiyon, yabancı proteine karşı gelişen mast hücresi degranülasyonuna bağlıdır.<sup>110-112</sup>

**Pirojenik Reaksiyon:** Antivenom verildikten 1-2 saat sonra gelişir. Ateş, üşüme, titreme, deride solukluk görülür. Çocuklarda febril konvülzyonlar görülebilir. Tedavide soğuk uygulama, ılık banyo, asetaminofen verilir.<sup>52</sup>

### **Gecikmiş Tip aşırı duyarlılık:**

Tedaviden 1 ile 12 gün içinde (ortalama 7 gün) içinde gelişir. Klinik bulgular içinde ateş, bulantı, kusma, kaşınma, tekrarlayan ürtiker atakları, artralji, miyalji, lenfadenopati, periartriküler şişlik, proteinüri eşlik eden nefritler ve nadir olarak

ensefalopatiler gelişebilir. Antihistaminikler ve kortikosteroidler geç reaksiyonların oluşmasını azaltır.<sup>52</sup>

#### **1.7.4 Yılan ısırığına bağlı kompartman sendromu**

Bir diğer önemli komplikasyon da, oldukça nadir olarak bildirilen, tedavi edilmediğinde iskemik kontraktür ve ekstremite amputasyonuna neden olabilen kompartman sendromudur.

Kompartman sendromu, kemik ve fasyalarla çevrilmiş kapalı bir boşluk içinde ödem ya da kanın birikimine bağlı olarak yükselen intramusküler basıncın; kapiller perfüzyonu azaltması ve doku canlılığını tehdit etmesi sonucu meydana gelir.<sup>113</sup> Mubarak kompartman sendromunu, kapalı osseofasyal kompartmanlarda mikrovasküler bozukluğa neden olacak şekilde intertisyel basıncın yükselmesi olarak tanımlamıştır.<sup>114</sup> Kompartman sendromu artmış basıncın sebebine ve semptomların süresine göre akut veya kronik olarak sınıflandırılabilir. Akut kompartman sendromunun en sık sebebi kırıklar, yumuşak doku travmaları, arteriel yaralanmalar, bilinç bozukluğu sırasında dokuların basınç altında kalmaları ve yanıklardır.<sup>115</sup> Aşırı kullanıma bağlı kronik kompartman sendromu genellikle bacağın ön ve derin kompartmanlarındaki tekrarlayan basınç artışları ile olur.<sup>115</sup> Sıklıkla, göreceli olarak daha az esnek olan, özellikle bacağın ön ve derin kompartmanları ve volar ön kol kompartmanı gibi, fasyal ve kemiksel kompartmanlar tutulur. Buna rağmen kompartman sendromu kalça, uyluk, omuz, el, ayak, kol ve lomber paraspinal kaslar gibi fasya ile kaplı iskelet kaslarında da gelişebilir.<sup>115</sup> Kompartman basısı, henüz dokulara zarar vermeden zamanında ortadan kaldırılırsa, kas, damar ve sinirler giderek normale döner, yani değişiklikler geçicidir. Eğer akut kompartman sendromu devam ederse, kas ve sinir nekrozuna bağlı kontraktür ve deformiteler gelişir. Kompartman içindeki dolaşımın bozulmasına bağlı olarak dokunun fonksiyon kaybı ya da nekrozu ile karakterize olan kompartman sendromu; Volkmann'ın iskemik kontraktürü, bacak hipertansiyonu, anterior tibial sendrom, cumartesi gecesi felci (saturday night palsy) ya da travmatik nekroz gibi isimlerle de anılır.<sup>116</sup>

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### **Çalışmaya alınma ölçütleri:**

- 2012-2016 tarihleri arasında acil servise başvurmuş, sisteme kayıtlı hastalar.
- Tetkik yapılmış olması

### **Çalışma dışı bırakma ölçütleri:**

- Sisteme kayıtlı olan fakat cbc, biyokimya, inr çalışılmamış hastalar
- Yeterli epikrizi olmayan

İstatistik analizinde Windows için IBM SPSS 23.0 versiyon (IBM Corporation Armonk, NY, USA) yazılım programı kullanıldı.  $P < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu her bir grup için Kolmoporov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılımında olmayan veriler Moun-Whitney u testi normal dağılımında olanlar için Student-t testi kullanıldı.

### **Laboratuvar Tetkikleri**

Tam kan sayımı (CBC): Beyaz küre, hemoglobin, hemotokrit ve trombosit sayımları yapıldı. Buna göre;

Beyaz küre normal değeri: 4-10 uL,

Trombosit normal değeri: 150-500 uL,

Hemotokrit normal değeri: 37-54 %,

Hemoglobin normal değeri: 11,5-17 g/dl arası idi.

International Normalized Ratio (INR):

INR değeri hastanın bulunan PTZ değerinin normal PTZ değerine bölünerek ISI (international Sensivity İndex) ile değerlendirilmesiyle elde edilir.

### **Biyokimyasal değerler:**

1- Glukoz: Normal değeri: 70-105 mg/dl'dir.

2- Kan Üre Nitrojini (BUN), Kreatinin (Cr): BUN normal değeri: 7-26 mg/dl, Cr normal değeri: 0,30- 1,40 mg/dl'dir.



3- Alanin Aminotransferaz (SGPT), Aspartat Aminotransferaz (SGOT): Serum normal değeri: 5-40 U/L'dir.

4- Sodyum (Na), Potasyum (K),. Serumda Sodyum normal değeri: 135-145 mEq/L, Potasyum normal değeri: 3,5-4,5 mEq/L,

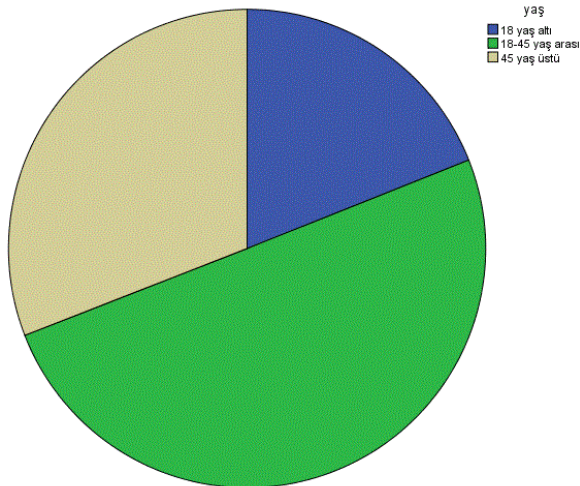


### 3. BULGULAR

İstatistik analizinde Windows için IBM SPSS 23.0 versiyon (IBM Corporation Armonk, NY, USA) yazılım programı kullanıldı.  $P<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu her bir grup için Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Normal dağılımında olmayan veriler Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Normal dağılımında olanlar için Student-t testi kullanıldı.

Çalışmamızda MKÜ acil servisine yılan ısırması ile 2012-2016 yılları arasında başvurmuş 427 hasta ele alındı. Bunların 145'i (%34) kadın, 282 si (%66) erkektir. 18 yaş altı hasta sayısı 81 (%19), 18-45 yaş arası 214 (%50.1), 45 yaş üstü hasta sayısı 132 (%30.9) idi. 2012 yılında 112 başvuru (%26.2), 2013 yılında 90 (%21.2) , 2014 yılında 94(%22), 2015 yılında 67 (%15.7), 2016 yılında 64 (%15) başvuru olmuştur. Bu tarihler arası en fazla başvuru 89 hasta ile Haziran ayında, daha sonra 87 hasta ile Mayıs ayında olmuştur. En az başvuru ise Ocak, Şubat ve Kasım aylarında olmuştur.

**Tablo 9.Yaş Ortalama Grafiği**



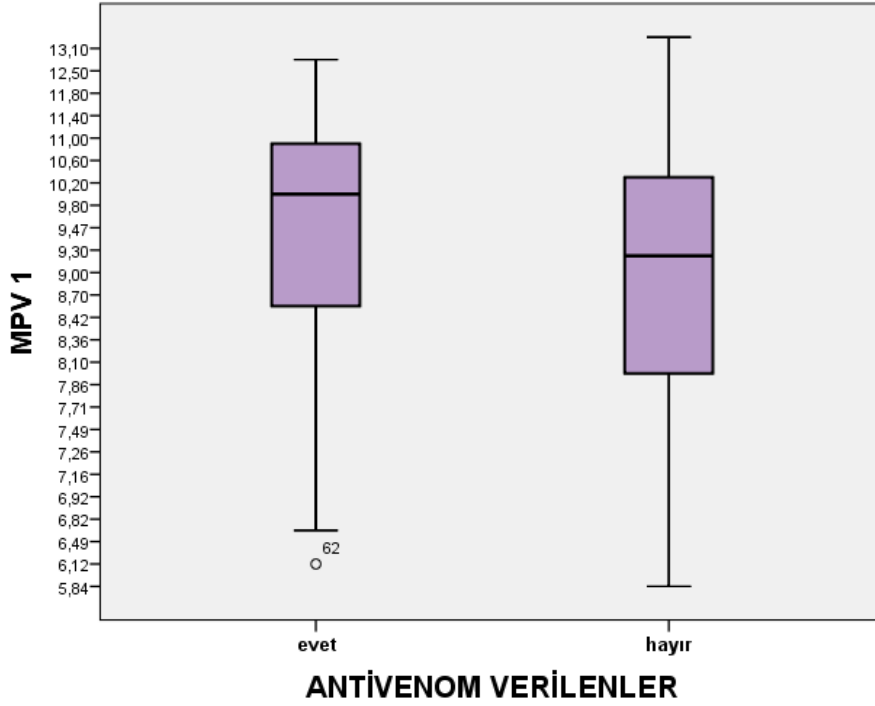
Hastaların Acil servise ilk başvuru esnasında hiçbir tıbbi tedavi verilmeden önce alınan kan örneklerinde, tam kan sayımı (hemoglobın, trombosit, MPV), INR, ve biyokimyasal değerlendirmeleri yapıldı.

Çalışmamızda hastalar 18 yaş altı, 18-45 yaş arası ve de 45 yaş üstü olmak üzere gruplandırıldı. Bu gruplara göre kan değerleri antivenom verilmeden önce ve verildikten sonra istatistiksel olarak analiz edildi. Bu çalışmada verilerin geliş değerleri 1, son değerleri 2 ile adlandırılmıştır.

18 yaş altı 81 hasta olduğu gözlendi. Bunların 61'i erkek 20'si kadındı. Bu hasta grubundan 40'ına yılan antivenomu verilmiş olup 41 ine verilmedi. 18 yaş altı 81 hastadan antivenom verilen ve verilmeyen hastalar arasında hemoglobın 1 (geliş değeri), trombosit 1 ve mpv 1 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). Öte yandan bu hasta grubunda INR 1, glukoz 1, INR ortalama ve glukoz ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olarak fark gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). Hastaların en son değerleri analiz edildiğinde ise hemoglobın 2 (son değer), trombosit 2, glukoz 2, kreatinin 2, sodyum 2, inr 2 ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). MPV 2 değerlerinde ise anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

18-45 yaş arası 214 hasta olduğu gözlendi. Bunların 75'i (%35) kadın, 139'u (%65) erkekti. Bu hasta grubundan 70'ine antivenom verilmiş olup 144'üne verilmedi. 18-45 yaş arası hastadan antivenom verilenle verilmeyen hastalar arasında hemoglobın 1, trombosit 1, MPV 1, INR 1 ortalama ve trombosit ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). Ayrıca glukoz 1, potasyum 1 ve glukoz ortalama değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlendi. ( $p<0.05$ ) Hastaların en son değerleri analiz edildiğinde ise hemoglobın 2 (son değer), trombosit 2, glukoz 2, kreatinin 2, sodyum 2, inr 2 ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). Hemoglobın 2 ve MPV 2 değerlerinde ise anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 10.** 18-45 yas arası antivenom verilenlerle verilmeyenler arası mpv 1(geliş mpv)



45 yaş üstü 132 hasta olduğu gözlemlendi. Bunlardan 50'si (%37.9) kadın, 82'si (%62.1) erkekti. Bu hasta grubundan 39'una antivenom verilmiş olup 93'üne verilmedi. 45 yaş üstü hastadan antivenom verilenle verilmeyen hastalar arasında hemoglobin 1, trombosit 1, MPV 1 ve bunların ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ). Öte yandan glukoz 1, INR 1 glukoz ortalama ve INR ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak analiz edildiğinde anlamlı bir fark gözlenmiştir ( $p<0.05$ ). Hastaların en son değerleri analiz edildiğinde ise hemoglobin 2, INR 2 ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiş olup ( $p<0.05$ ), MPV 1 ve MPV 2 değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

Genel olarak tüm hastalar yaş ve cinsiyet gözetmeksizin değerlendirildiğinde toplamda 427 hasta olup bunlardan 149'una antivenom verildi, 278 hastaya verilmedi. Hastaların genel olarak antivenom verilenle verilmeyenler arasındaki glukoz 1, INR 1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenirken ( $p<0.05$ ) diğer parametrelerde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

**Tablo 11.** Biyokimyasal Değerlerinin Ortalaması

	<b>Medyan (min-max)</b>	<b>Normal Değerleri</b>
<b>Glukoz 1</b>	112.5 (45-472)	70-105 mg/dl
<b>Sodyum 1</b>	138.5 (14-179)	136-145 mEq/L
<b>Potasyum 1</b>	4,19 (1,1-7)	3,5-5,1 mEq/L
<b>Kreatinin 1</b>	0,76 (0,02-5,65)	0,57-1,25 mg/dl
<b>Aspartat</b>	24 (3-1295)	5-34
<b>Alanin Aminotransferaz</b>	17 (2,9-806)	0-55

**Tablo 12.** Hemogram ve INR Değerlerinin Ortalaması

	<b>Ort (AS-ÜS)</b>
MPV	9,33
<b>Hemoglobin değeri (g/dl)</b>	13,5 (8-17)
<b>Trombosit sayısı (uL)</b>	240000 (100555-350000)
<b>INR</b>	1,16 (1,02-2,73)

**Tablo 13.**Antivenom verilen ve verilmeyen hastaların ortalama kan değerleri istatistiği

	<b>Grup I (n:149 )</b>	<b>Grup II (n:278)</b>	<b>Group karşılaştırması p value</b>
<b>CİNSİYET(k/e)</b>	50/99	170/180	
<b>Hb (g/dL)</b>	14.2(7.7-18.6)	13,9 (3.7-18.5)	(0.080)
<b>MPV (fL)</b>	9.6 (6.12-12.7)	9.4 (5.7-13.9)	(0.652)
<b>PLT (x10<sup>3</sup>/µL)</b>	196(24-645)	240 (32-431)	(0.76)
<b>GLUKOZ</b>	129 (45-472)	105 (48.5-461)	<b>(0,000)</b>
<b>BUN</b>	12.7(6.9-40.3)	13 (2.9-93.7)	(0.09)
<b>AST</b>	24 (5-161)	23.2 (3-1295)	(0,31)
<b>ALT</b>	17(6-117)	17 (2.9-806)	(0,895))
<b>KREATİN</b>	0.75 (0.4-1.76)	0.77(0.2-5,65)	(0.762)
<b>Na</b>	138 (124-145)	139(125-179)	(0.655)
<b>K</b>	4,1 (2,9-5,9)	4,2 (2,1-7)	(0.919)
<b>INR</b>	1.15(0.90-7.44)	1.04(0.60-8.62)	<b>(0.01)</b>

Grup 1: antivenom verilen hastalar , grup 2 : antivenom verilmeyen hastalar ; medyan (en küçük- en büyük ) değerler verilmiştir.p< 0.05 değer olarak alınmıştır.

Hastaların bazıısı direkt MKÜ Üniversitesi Acil servisine getirilirken, bazıları da başka merkezden sevk edilerek getirilmişlerdir.

#### 4. TARTIŞMA

Dünyada yılan sokmalarından dolayı 150.000 ölüm oluşmaktadır, tahmin edilen ısırılma vakası 3.000.000'dur. Amerikan Zehir Kontrol Merkezi yılda 6000 ısırıktan 200 tanesinin yılan sokması olduğunu raporlandırmıştır. Dünyadaki major yılan grupları, Viperidae, Elapidae, Hydrophinaedir. 2500 kadar yılan türü olduğu tahmin edilmektedir. Ancak bunların 1/3'ü insanlar için tehlikelidir. Türkiye'de de yaşayan 41 yılan türünden 28'i zehirsiz 13 tanesi zehirlidir. Bu zehirli yılanlardan 10 tür Viperidae, 1 tür Elapidae, 2 tür Colubridae'ye aittir.<sup>117</sup>

Yılan zehiri ısırılan bölge ve tüm vücutta yaygın etkilere sahiptir.<sup>118,119</sup> Bu nedenle hastalara yerinde ve doğru bir şekilde ilk yardım müdahalesi yapılması ve etkin bir tedavi uygulanması ölüm oranının düşürmektedir. Yılan zehiri birçok toksik protein ve enzimin bir araya gelmesinden oluşur (nörotoksin, hemolizin, kardiotoksin, nükleotidaz gibi) ve bu enzimlere ait doku zararlanmaları oluşur.<sup>120</sup> Yılan ısırmasının şiddetini etkileyen faktörler şunlardır; kurbanın yaşı, vücut kitlesi, ısırılan bölge (gövde ve baş çevresi en tehlikeli bölge), kurbanın hareket durumu (hareketlilik durumunda zehirin absorpsiyonu artar), yılanın büyüklüğü, yılanın ağzında bulunan mikroorganizmalar (özellikle klostridiumlar ve diğer anaeroblar, gram negatif mikroorganizmalar).<sup>39</sup>

Toksinin şiddetine göre hastada lokal ve sistemik belirtiler ortaya çıkar. Lokal bulgu olarak ödem, hematoma, gangrenöz lezyonlardır. Sistemik bulgu olarak ateş, bulantı, kusma, dolaşım kollapsı, hafif sarılık, delirium, konvulziyon, koma ortaya çıkabilir. Ölüm 6-48 saat içinde sekonder enfeksiyonlar, DIC (Dissemine intravasküler koagülopati), nörotoksisite, ABY (Akut Böbrek Yetmezliği), kafa içi kanama nedenleri ile oluşabilir. Ayrıca ilerleyici anemi, lökositoz, trombositopeni, hipofibrinojenemi, koagülasyon testlerinde bozukluk, proteinüri, azotemi görüldüğü bildirilmektedir.<sup>39,41,42,121</sup>

Al<sup>122</sup> ve arkadaşları tarafından yapılan 79 vakalık prospektif bir çalışmada en sık belirti ve bulgular sırasıyla ısırık izi, ağrı, ödem, ekimoz, taşikardi, baş

dönmesi, ateş, bölgesel lenf nodlarında genişleme, bulantı, hipotansiyon, kusma ve dispne olmuştur. Ana komplikasyonlar tromboflebit, hareket kabiliyetinde azalma, lokal hemorajik, cilt altı kanaması, rabdomiyoliz, akut renal yetmezlik, doku kaybı ve nekrozis uzuv.

Çalışmamızda 2012-2016 senesinde yılan sokması nedeniyle acile başvurmuş 427 hasta değerlendirildi. Anamnez ve epikrizler incelendiğinde en sık rastlanılan bulgu ağrı, ekimoz, şişlik, paralizisi olduğu gözlemlendi. 68 vakada hiç semptom oluşmazken, 102 vakada daha az sıklıkla bulantı, kusma, baş dönmesi, ishal, karın ağrısı, göğüs ağrısı mevcuttu. Kompartman sendromu ve ciddi sistemik bulgu gösteren sisteme kayıtlı 18 vaka olduğu görüldü.

Yılan ısırıklarının tedavisi alanda yapılan ilk yardım uygulamaları ve hastanede yapılan tedavi olmak üzere iki ana bölüme ayrılır.yılan ısırıkları sonrası alanda başlayan ilk yardım uygulamalarının esas amacı, hastaya zarar vermeden uygun tedaviyi verebilecek en yakın sağlık merkezine naklinin sağlanmasıdır. Isırılan kişi güvenli bir ortama alınmalı, sakinleştirilmeli ve sıcak olarak tutulmalıdır. Isırılmış olan kısım kalp seviyesinin üstünde hareketsiz tutulmalıdır,o bölgedeki yüzük, saat ve sıkı elbiseler çıkarılmalıdır. Olay yerine gelen sağlık personeli tarafından hava yolu, solunum, dolaşım değerlendirilmelidir. Hastaya etkilenmeyen ekstremiteden olabildiğince geniş damar yolu açılmalı, kristaloid infüzyonuna başlanmalıdır. Sahada yılan serumu verilmez.<sup>123,124</sup>

Hastaya zarar verebilecek ısırık yerinden inzisyon, ağız yoluyla emme, turnike uygulaması, buz uygulaması ve elektro şok uygulamaları gibi hastaya zarar verebilecek uygulamalar yapılmamalıdır. Yılan ısırıklarının hastanedeki tedavisi; destek tedavi, antivenom tedavi, cerrahi tedavi ve rehabilitasyon dönemi olarak sınıflandırılabilir.<sup>123,124</sup> Mahmood K.<sup>125</sup> ve arkadaşları yılan tarafından ısırılan hastaların hastaneye varış sürelerinin kısa olmasının tedavi ve hastanedeki yatış süresi açısından önemini belirtmişlerdir. McKidney E P.<sup>126</sup> ve arkadaşları yaptığı çalışmada, yılan ısırılan hastalara nasıl ilk yardım müdahalesi yapılması gerektiğini ayrıntılı bir şekilde anlatılmıştır. Krecsak L.<sup>127</sup> ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında; yılan tarafından ısırılan kişilere hastane öncesi yapılan ilk yardım müdahalesinin, aynı klinik zehirlenme bulgularına sahip



hastalara oranla hastanedeki tedavi ve yatış sürelerini uzattığı kanaatine varmışlardır. Michael GC.<sup>128</sup> ve arkadaşları zehirli yılan tarafından ısırılan kişilere olay yerinde yapılan uygunsuz ilk müdahalenin sonuçları konusunda bilgi vermişlerdir.

Yapılan birçok çalışmada yılan ısırması vakalarına ilkbahar ve yaz aylarında rastlanmaktadır. Al ve arkadaşlarının yaptığı 2 yıllık çalışmada 79 vakanın %80'ine yaz ve bahar aylarında rastlanmıştır.<sup>124</sup> Yine 51 vakalık başka çalışmada en sık Ağustos ayında vaka görülürken yapılan diğer çalışmalarda Aralık ve Mart ayları arasında vaka bildirilmemiştir.<sup>124,129-131</sup> Sotelo-Cruz N.<sup>132</sup> ve arkadaşlarının 100 çocukta yaptıkları retrospektif bir çalışmada yılan ısırıklarının% 63'ünün yaz aylarında meydana geldiğini gözlemlemiştir. Faiz MA.<sup>133</sup> ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise yılan ısırıklarının daha çok Mayıs ve Haziran ayında olduğu gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda en sık başvuru Haziran ayında daha sonra Mayıs ayında görülmüştür. Ocak, Şubat ve Kasım aylarında da yılan ısırığına bağlı başvuru olduğu gözlemlendi. Çevresel acillerden biri olan yılan ısırması olguları yaz aylarında sıkça karşılaşılmamasına rağmen kış mevsiminde de görülebilmektedir. Bu durum küresel ısınmanın bir sonucu olarak değerlendirilebilir.

Epikrizler incelendiğinde yılan ısırığı ile başvurmuş çoğu hastaların ısırılan ekstremiteleri atele alınmış, takip edilmiş varsa nekroz, ekimoz ve ödemin ne düzeyde olduğu tespit edilmiş ve gerekli hastalara yara bakımı yapılarak kompartman sendromu açısından değerlendirilmiştir. Sistemde kayıtlı 2012-2016 yılları arasında toplamda 12 hastada kompartman sendromu gelişmiş ve o hastalara ortopedi ve plastik cerrahisi konsültasyonu istenerek fasyotomi açılmıştır. Hamdi MF.<sup>134</sup> ve arkadaşları yılan tarafından ısırılan hastaların ekstremitelerin kompartman sendromu gelişmesi açısından sıkı takibinin uygun olduğunu anlatmışlardır. Klinik olarak yaptıkları çalışmalarda kompartman sendromunun takibinde intrakompartman basınç ölçümünün erken fasyotomiden daha iyi olduğu sonucuna varmışlardır.

Çalışmamızda yılan ısırığından dolayı 4 gebe olduğu gözlemlendi. Anamnez ve epikrizleri incelendiğinde 4'ünün de alt ekstremitelerinden ısırıldığı, ikisinin evre 0 diğer ikisinin evre 1 düzeyinde olduğu görüldü. 2'sinde hafif ödem ve ağrı, diğer ikisinde ağrı şikayeti mevcuttu. Bu hastalardan gerekli tetkikler istenmiş, palyatif

tedaviler verilmiş, gözleme alınıp takibe alınmış. 4 gebeye de antivenom tedavi uygulanmamıştır. Kadın doğum konsültasyonu istenmiş olup obstetrik açıdan patoloji görülmemiştir. 2 gebe 24 saat sonra diğer 2 gebe 48 saat gözlendi. Klinik durumları iyi vitalleri stabil, tetkiklerinde patolojik bulguya rastlanmaması üzerine önerilerle taburcu edilmiş. Ishikawa K.<sup>135</sup> ve arkadaşlarının yaptığı yılan ısırığına maruz kalmış 33 yaşındaki 25 haftalık bir gebe olgusunda antivenom verilmemiş, antivenom için gebelerde daha çok çalışma yapılması gerektiği vurgulanmıştır.

Vikrant S.<sup>136</sup> ve arkadaşının yaptığı bir çalışmada; 3. trimesterde yılan ısırığına maruz kalmış bir gebede akut böbrek yetmezliği geliştiği, antivenom verilme sonrası hastanın tamamiyle iyileşip sağlıklı bir bebek doğurduğu bildirilmiş ve gebelerle alakalı yeterli bir çalışma olmadığı da vurgulanmıştır. Mukhopadhyay<sup>137</sup> ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, yılan sokmasına bağlı akut böbrek yetmezliği gelişmesinin asli sebebinin üreminin yükselmesine bağlı olduğu vurgulanmıştır. Bizim vakalarımızda akut böbrek yetmezliği gibi ciddi klinik komplikasyonlar gelişmedi. Paul V.<sup>138</sup> ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada, tedavide heparin eklenmiş olan grupta: ölüm, renal yetmezlik, hemodiyaliz gerekliliği, hipotansiyon, platelet sayısında düşme daha az olmuş fakat bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Laboratuvar incelemesinde; lökositoz, anemi, hafif trombositopeni, sedimantasyon hızında artış ve serum bilirubin yükselmesi görülebilir. Rekürrens ya da persistan koagülopati, yılan zehirlenmesinden sonra 2 hafta içinde olguların hemen yarısında görülebilmektedir. EKG'de T, ST ve QT değişiklikleri, idrarda lökositüri, eritrositüri görülebilir. Fosfolipaz A2 içermesiyle rabdomiyolize neden olan bazı yılan zehirleri miyoglobüri, hiperpotasemi, hiperfosfatemi ve hipokalsemi, serum aspartat aminotransferaz ve kreatin fosfokinaz düzeylerinde yükselmeye yol açabilir.<sup>139-146</sup>

Acil servisimize başvurmuş tüm hastalarımızdan tam kan sayımı, INR, kreatinin, SGOT, SGPT, glukoz, serum elektrolitleri istenmiştir. Hastalarımızın çoğunda (%69 oranında) hafif-orta derecede lökositoz saptanırken, diğer biyokimyasal testlerde bozulma, koagülopati ya da trombositopeni izlenmemiştir.

Hastaların geliş yani tedavi öncesi kan değerleri, tedavi aldıktan sonraki ortalama kan değerleri ele alınmıştır. Glukoz ve INR'de anlamlı bir fark olmasına karşın (p<0.05) diğer parametrelerde anlamlı bir fark gözlenmemiştir (p>0.05).

SGOT ve SGPT değerlerinde değişiklik olmamıştır. Barraviera B.<sup>147</sup> ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada *Bothrops spp.* ve *Crotalus durissus terrificus* tür yılan tarafından ısırılan 32 hasta alınmıştır. Hastalardan sadece *Crotalus* tarafından ısırılıp ölen bir hastada mitokondrial düzeyde karaciğer yetmezliği gösterilmiştir. Karaciğer yetmezliğine neden olan iki mekanizma olduğu düşünülmektedir; biri yılan zehrinin karaciğer mitokondri üzerindeki toksik etkisi, diğeri ise oluşan sitokinlerin (özellikle IL-6) karaciğer üzerindeki toksik etkisidir.

Çalışmamızda yılan ısırığı ile başvurmuş her hastaya tetanoz uygulanmıştır. Evre 0 hariç diğer evrelerin hemen hepsinde antibiyotik profilaksisi uygulanmıştır. Palappallil DS.<sup>148</sup> 'in yaptığı retrospektif bir çalışmada yılan ısırığı ile gelen toplamda 313 hasta değerlendirilmiş, bu hastaların hemen hepsine (%94,6'sına) paranteral ya da oral antibiyotik uygulanmıştır. Profilaktik antibiyotik verilmesinin, sekonder enfeksiyonların gelişmesini engellemesi amaçlanmıştır.

Grag A.<sup>149</sup> ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, yılan tarafından ısırılan hastalarının yara yerinden en çok *Staph. Auerus* ve gram (-) aerobik enterobacteriaceae grubundan olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle verilen antibiotiğin bu gruplara etkin olması önemlidir. Lam KK.<sup>150</sup> ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda Colubridae, Elapidae ve Viperidae sınıflarına ait 47 türden ve 53 adet ısırması sonucu zehirlenme bulgusu yaratmayan yılanın ağız mukozasından 406 tür bakteri izole edilmiş ve bunların 72'sinin gram (-) ve gram (+) bakteriler olduğu tespit edilmiştir. En çok bakteri izolasyonu Chinese cobra (*Naja atra*)'dan izole edilmiştir. İzole edilen bakterilere en duyarlı antibiotikler; levofloxacin, netilmicin ve piperacillin/tazobactamdır. Enterococcus faecalis ve anaerobik bakterilere seçilecek avuantibiotik ise amoksisilin kllanik asit olduğu anlatılmıştır. Sefuroksim-aksetil tercihinin etkisiz olduğu şeklinde görüş bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmalarda ısırılan bölgede doku nekrozu, uygunsuz ilk yardım müdahalesi varsa profilaktik antibiotik kullanılması gerektiğine değinilmiştir.

Hastalara sistemik evrelendirmeye göre antivenom tedavi verildi. Evre 0 ve Evre1 zehirlenme bulguları olan hastalara antivenom tedavi uygulanmadı. Evre 0 kliniğine sahip hastalar Acil servisimizde doku ödemi ve sistemik zehirlenme bulgularındaki artışı açısından en az 12 saat gözlem altında tutulmuştur. Evre 0 zehirlenme bulgularına sahip hastalarda yılan ısırmasına bağlı diş izi olup

olmadığına bakıldı. Diş izi mevcut olmayan, takiplerinde doku ödemi ve sistemik zehirlenme bulguları gelişmeyen hastalar 12 saat gözlemden sonra taburcu edildi. Evre 1 zehirlenme bulguları mevcut olan hastalar acil servisimize yatırıldı. Bu hastalardan yatışı boyunca takiplerinde kliniğinde ilerleme gözlenmeyen ve Evre 1 olarak kalan hastalara antivenom tedavi uygulanmadı. Evre 2 kliniğine sahip hastalar monitörlü yataklı serviste izlenirken, evre 3 olan hastalar yoğun bakım şartlarında takip edildi. Evre 3 olan her hastaya antivenom tedavi uygulandı. Çalışmamızda 427 hastadan 149 una yılan antivenomu kullanıldı. Hastalarımızın hiçbirinde antivenoma bağlı komplikasyon gelişmedi.

Pivko-Levy D.<sup>151</sup> ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada yaş aralıkları 1 ile 17 arasında değişen 57 hasta baz alınmıştır. Bunlardan 25'ine (%42) antivenom tedavi uygulanmıştır. Antivenom uygulamasına yönelik endikasyonlar arasında 19 hastada orta ila şiddetli lokal bulgular 6 hastada sistemik bulgular vardı. Bu hastalardan hiçbirinde antivenoma bağlı yan etki gelişmedi.

Johnston<sup>152</sup> ve arkadaşlarının yaptığı 40 yılan ısırığı olgusunda sistemik bulgu ve evrelemeye göre 34 kişiye antivenom tedavisi uygulanmıştır. Çoğunda başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Erken antivenom tedavisinin klinik etkileri ve potansiyel faydaları tartışılmıştır.

Irion VH.<sup>153</sup> ve arkadaşlarının yaptığı 7 yıllık retrospektif çalışmada kırsal bir bölgedeki yetişkin ve pediatrik hastanelerin tıbbi kayıtları incelendi. Yılan ısırıkları yönetiminin çocuk ve yetişkinlerde farklılık göstermediği, destekleyici tedavinin ve antivenom tedavisinin yılan ısırıklarının çoğunda başarılı olduğunu göstermiş, doğru bir şekilde antivenom kullanılması durumunda hastaların 3. Basamak hastanelerde tedavi edilmesine gerek olmayabileceğini göstermişlerdir.

Ibister GK.<sup>154</sup> ve arkadaşlarının düşük doz antivenom kullanarak zehirli yılan ısırması tedavisiyle ilgili Charles Darwin Üniversitesi'nde yapılan çalışmada, yılan ısırması nedeniyle toplam 195 hasta alınmıştır. Bu hastalardan 145'i (% 74) hematolojik bozukluk, % 12'sinde sistemik bozukluk, %5'inde nörotoksik ve % 4'ünde miyotoksik bulgular saptanmıştır. Hastalara ortalama 4 vial (2-5 vial) antivenom kullanılmıştır. Hastaların 48'inde akut alerjik reaksiyonlar gözlenmiştir; 21 hastanın 11'inde orta derecede, 10'unda ciddi derecede anafilaksi ve 27 hastada sadece hafif derecede cilt bulguları gözlenmiştir. Hastaların 9'unda hipotansiyon

oluşmuştur. Sonuç olarak hiçbir hasta ölmemiş ve hiçbir hastaya amputasyon, fasiyotomi uygulanmamıştır. Çalışmada antivenom öncesi hiçbir hastaya cilt testi uygulanmamıştır.



## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

### 5.1 Sonuçlar

1. Toplamda 427 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bunların 145'i kadın, 282'si erkektir.
2. Yılan ısırıklarına en çok Haziran ve Mayıs ayında rastlanmıştır. Kış aylarında da başvuru olduğu gözlemlendi. Bu durum küresel ısınmanın bir sonucu olarak değerlendirilebilir.
3. Hastaların büyük çoğunluğu ekstremitelerinden ısırılmıştır.
4. En sık semptomların ağrı, ekimoz, şişlik, paralizi olduğu gözlemlendi. 18 vakada Kompartman sendromu ve ciddi sistemik bulgulara da rastlandı.
5. Çalışmamızda hastalar 18 yaş altı, 18-45 yaş arası ve de 45 yaş üstü olmak üzere gruplandırıldı. Bu gruplara göre kan değerleri antivenom verilmeden önce ve verildikten sonra istatistiksel olarak analiz edildi.
6. Çalışmamızda 149 hastaya antivenom verildi. 278 hastaya destekleyici ve palyatif tedavi uygulandı.
7. 18-45 yaş arası hastalarda antivenom verilenle verilmeyen hastalar arasındaki MPV 1 (geliş) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenirken ( $p<0.05$ ), diğer yaş grupları arasında görülmemiştir. ( $p>0.05$ )
8. MPV 2 (çıkış ) değerlerinde herhangi bir yaş grubunda ya da genel olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. ( $p>0.05$ )
9. MPV ortalama değerlerinde de genel olarak istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ).
10. Hastaların genel olarak antivenom verilenle verilmeyenler arasındaki glukoz 1, INR 1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenirken ( $p<0.05$ ) diğer parametrelerde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ( $p>0.05$ ).

## 5.2 Öneriler

1. Bilinçsiz yapılan ilk yardım müdahalelerinden kaçınılmalıdır aksi takdirde hastaya daha fazla zarar gelebileceği unutulmamalıdır.
2. Hastaneye erken başvurunun hastanın klinik seyrini, tedaviye cevap ve iyileşme sürecini etkilediği unutulmamalıdır.
3. Antivenomun bulunabilirliğinin yüksek olması bakımından hastaların mümkünse ilk tercih olarak 3. Basamak hastanelere götürülmeleri gerekmektedir.
4. Hastalar evre 0 bile olsa en az 12 saat gözlem altında tutulmalıdır.
5. Antivenom verilirken akut alerjik reaksiyon gelişimi yönünden dikkatli olunmalıdır.

## 6. KAYNAKLAR

1. **Sanford JP:** Snake bites. In: Wyngaarden JB and Smith LH. Cecil Textbook of Medicine, 18. Ed. WB. Saunders Company, 1988, PP: 1927-1929.
2. **Theakston RDG, Warrell DA, Griffiths E:** Report of a WHO workshop on the standardization and control of antivenoms. *Toxicon* 41: 541-557, 2003
3. **Okur Mİ, Yıldırım AM, Köse R:** Türkiye'de Zehirli Yılan Isırmaları ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Tıp bilimleri Dergisi* 21: 21-24, 2001.
4. **Bentur Y, Cahana A:** Unusual local complications of *Vipera palaestinae* bite. *Toxicon* 41: 633–635, 2003.
5. **Kristjansson M, Arbeit RD:** Mycobacterium Ulcerans and Osteomyelitis (letter; comment). *N Eng J Med* 19;329 (8): 582, 1993.
6. **Kerrigan KR:** Venomous snakebite in Eastern Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* 44: 93-99, 1991.
7. **Theakston RDG, Fan HW, Warrell DA:** Use of enzyme immunoassay to compare the effect and assess the dosage regimens of three Brazilian Yılan Isırığına Bağlı DİC Bothrops antivenoms. *Am J Trop Med Hyg* 47: 593- 604, 1992
8. **Kasturiratne A, Wickremasinghe AR, de Silva N, Gunawardena NK, Pathmeswaran A, Premaratna R, Savioli L, Lalloo DG, de Silva HJ.** The global burden of snakebite: a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths. *PloS Med*, 2008 Nov 4;5(11):e218.
9. **Mohapatra B, Warrell DA, Suraweera W, Bhatia P, Dhingra N, Jotkar RM, Rodriguez PS, Mishra K, Whitaker R, Jha P.** Million Death Study Collaborators. Snakebite mortality in India: a nationally representative mortality survey. *PloS Negl Trop Dsl.* 2011 Apr 12;5(4):e1018.
10. **Chippaux JP.** Global incidence of snake and scorpion envenoming. *Med SCL (Paris).* 2009 Feb;25(2):197-200.
11. **Edmunds C.** *Dangerius marine creatures* Reed Books Pty Ltd. 2 Aquatic Drives, French Forest NSW 2086,1989.
12. **Richard C.Dart, Herman F.Gomez, Frank F.S.Daly:** *Reptile bites.Tintinalli JE, Kelen GD Stapczynski JS.(ed) Emergency Medicine: Acomprehensive study guide 5<sup>th</sup> edition, McGraw-Hill,North California,USA, 2000; 1251-56 pp.*
13. **Harborne DJ.** Emergency treatment of adder bites: case report and literature review. *Arch Emerg Med.* 1993 Sep;10(3):239-43.
14. **Buyuk Y, Kocak U, Yazıcı YA, Gurpınar SS, Kır Z.** Yılan ısırığına bağlı olum. *Türkiye Klinikleri J Foren Med* 2007;4:127-30.
15. **Zehirli Hayvan Isırma ve Sokmaları.** T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yonelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri. Ankara, 2007. sf: 14359.
16. **Cakır B , Cobanoglu B , Aygıt CA.** Yılan Isırığına Bağlı Nekroz Olgusu. *ADU Tıp Fakultesi Dergisi* 2009;10:51
17. **Kuru M.** *Omurgalı Hayvanlar, 5. Baskı,* Palme yayıncılık, Ankara, 1999; 368-370.



18. **Koh,D.C.I; Armugam A.; Jeyaseelan, K.** "Snake venom components and their applications in biomedicine". *Celluler and Moleculer Life Siences*. **2006**; 63: 330-3041.
19. **Baran İ; ATATÜRK, M K.** *Türkiye Herpefaurası (Kurbağa Ve Sürüngenler)*, Çevre Bakanlığı, Ankara, **1998**; 181-203.
20. **Mamak N., Durgut R.** "Köpek ve kedilerde yılan sokması" *Veteriner Cerrahi Dergisi*. **2010**; 14(1): 31-17.
21. **Latifi M.** , The snakes of İran, **1999**; 39-50.
22. "<http://www.itg.be/itg/distancelearning/lecturonotesvandendene/42.Snakesp.htm>. Erişim tarihi: 25.08.2011.
23. **Kurtoğlu K.** *Zehirlenmeler Teşhis ve Tedavi*, Erciyes Üniversitesi, Pediatri Anabilim Dalı, Kayseri, **1992**; 533-539.
24. **Feofanov A.V,Sharonov G.V; Dubinnyi M.A; Astopova M.V.** Comparative Study of Structure and Activity of Cytotoxin from Venm of the Cobras Naja Oxiana, Naja Kaouthia, and Naja Naja. *Biochemistry(Moskow)*. **2004** Oct;69(10):1148-1157.15.
25. **Ananda K.J; Mohan K, Kamran, Anasar;Sharada r.** Snake bite in doğs and its successful treatment. *Veterinary World*. **2009**; 2: 67.
26. **Başoğlu M, Baran I.** *Türkiye Part 2. The Snakes Sürüngenler*. Ege Üniversitesi, Bornova İzmir **1980**.
27. **Büyükbecbeci O., Barlas SK., Karakarum G., Güleç A., Demir S.** Yılan ısırıklarında klinik deneyimlerimiz. *Artroplastı Artroskopik cerrahi*. **2001**; 12(1); 47-49.
28. **Reading CJ.**Incidence, pathology, and treatment of adder (*Vipera berus* L.) bites in man. *J Accid Emerg Med*. **1996** Sep;13(5):346-51.
29. **Milani JR., Jorge ML, de Campos P.** Snake bites by the jararacuçu (*Bothrops jararacussu*) : clinicopathological studie of 29 proven caces in Sao Paulo State, Brazil. *QJ Med*. **1997**;90(5):323-34.
30. **Büyük Y,Koçak U, Yazıcı YA,Gülpınar SS,Kır Z.** Yılan ısırıklarına bağlı ölüm. *Türkiye Klinikleri J Foren Med*. **2007**;4;127-30.
31. **Panda, Sathamay; Sinha, Jayanta.** The saga of cytotoxin-Switching of dostructive role to a constructive role. *Indian Journay of Biotechnology*. **2009**; 8: 259-265.
32. **Bonderud, Douglas.** "What Is a CYTOTOXİN?" wise geek.**2010**.
33. "How Snake Venom Works (Cytotoxin: Chewing Strarts Disegtion)". *Populer science*. **2010**.
34. **Koh D.C.I, Armugam A.** *Celluler and Moleküler Life Siences*. **2006**; 63: 3030-3041.
- 35.<http://www.snakesandspider.com/understanding-snake-venom-works/>. Erişim tarihi: 25.08.2011.
36. **Ouyang C, Teng CM, Huang TF.** Characterization of snake venom components acting on blood coagulation and platelet function. *Toxicon*. **1992** Sep; 30(9): 945-66.
37. **Hutton RA, Warrell DA.** Action of snake venom components in the haemostatic system. *Blood Rev*. **1993** Sep;7(3):176-89.

38. **Reading CJ.** Incidence, pathology, and treatment of adder (*Vipera berus* L.) bites in man. *J Accid Emerg Med.* **1996** Sep; 13(5): 346-51.
39. **Gökel Y, Başlamışlı F, Koçak R.** Çukurova yöresinde yılan ısırıkları. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* **1997**; 22: 184-188.
40. **Okur M.İ, Yıldırım A.M, Köse R.** Türkiye’ de zehirli yılan ısırıkları ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* **2001**; 21: 528-532.
41. **Currie BJ, Sutherland SK, Hudson BJ, Smith AM.** An epidemiological study of snake bite envenomation in Papua New Guinea. *Med J Aust.* **1991** Feb 18;154(4):266-8.
42. **Spiller HA, Bosse GM.** Prospective study of morbidity associated with snakebite envenomation. *J Toxicol Clin Toxicol.* **2003**;41(2): 125-30.
43. **Gundappa RK, Sud K, Kohli HS, Jha V, Gupta KL, Joshi K, Sakhuja V.** Snakebite induced acute interstitial nephritis: report of a rare entity. *Ren Fail.* **2002** May; 24(3): 369-72.
44. **Ertem K, Esenkaya I, Kaygusuz MA, Turan C.** Our clinical experience in the treatment of snakebites. *Acta Ortop Travmatol.* **2005**; 39(1): 54-8.
45. **Uğurtaş İH.** *Türkiye’de yaşayan zehirli yılanlar, ısırık ve sokmalar.* Klinik toksikoloji Derneği 10. Toplantısı Kitabı, Bursa, Uludağ Üniversitesi Basımevi. **2004**; 5-10.
46. **Clarck RF. Snakebite In: Olson KR, ed. Poisoning and Drug Overdose,** 4 th edition NewYork, Lange Medical Books/ McGruwHill, **2004.** 343-345.
47. **Phillips RE, Theakston RD, Warrell DA,** et al. Paralysis, rhabdomyolysis and haemolysis caused by bites of Russell’s viper (*Vipera russelli pulchella*) in Sri Lanka: failure of Indian (Haff kine) antivenom. *Q J Med* 1988; 68: 691–715.
48. **Warrell DA.** Clinical toxicology of snakebite in Africa and the MiddleEast /Arabian Peninsula. In: J Meier, J White, eds. Handbook of clinical toxicology of animal venoms and poisons. Boca Raton: CRC Press, 1995: 433–92
49. **Editorial Staff: European Snakes Snakes Widdle Eastern** (Management/ Treatment Protocol). In: Klasco RK(Ed) : POİSİNDEX System. Thomson Microdex Greenwood Village, Colorado (Voi 125, expres 9/2005).
50. **Warrell DA.** Treatment of snakebite in the Assia Passific: A personal view. In: Gopalaksishnakone P, Chou LM, eds. Snake of medical importance singapore venom ad. Toxin Research Group. *National University of Singapore.* **1990**; 641-670.
51. **Hall EL.** Role of surgical intervention in the management of crotaline snake envenomation. *Ann Emergy Med.* **2001** Feb;37(2): 175-80.
52. **Warrel, David A.** Guidelines for the management of snake-bites *WHO Library Cataloguing-in-Publication data* **2010** ISBN 978-92-9022-377-4 (NLM classification: WD 410) 61-69.
53. **Lee G.R., Bithall T.C., Foerster J.** Wintrobe’s Clinical Hematology; 9.Baskı,1993-Philedelphia-London.
54. **Guyton, Arthur C.** Textbook of medical physiology eighth edition.1991 W. B. Saunder company philadelphia, USA Ch 36 Hemoastasis and blood coagulation p 390 and 397.
55. **Adelson E, Rheingold J, Crosby W.** The platelet as a sponge :A review. *Blood* 1961;17:767-774.

- 56. Kristensen SD.** The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull.* 1992 Apr;39(2):110-27.
- 57. Dow RB.** The Clinical and laboratory utility of trombositol volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15:1-15.
- 58. Bath PM, Butterworth RJ.** Trombositol size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:157-161.
- 59. Bancroft AJ, Abel W,** et al. Mean trombositol volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Trombosits* 2000;11:379-387.
- 60. Thompson CB, Jakubowski JA,** et al. Trombositol size as a determinant of trombositol function. *JLab Clin Med* 1983;101:205-213.
- 61. Thompson CB, Jakubowski JA.** The pathophysiology and clinical relevance of trombositol heterogeneity. *Blood* 1988;72:1-8.
- 62. Şenaran H, İleri M, Altınbaş A,** et al. Thrombopoietin and mean trombositol volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001;24:405-408.
- 63. Paulus JM.** Trombositol size in man. *Blood* 1975;46:321-334.
- 64. Martin JF, Trowbridge EA, Salmon G, Plumb J:** the biological significance of platelet volume: its relationship to bleeding time, platelet thromboxane B<sub>2</sub> production and megacaryocyte nuclear DNA concentration *Thromb Res* 1983;1:443-460
- 65. Alonso A, Soto I, Urgelles MF, Pinto CR:** acquired and inherited thrombophilia in women with unexplained fetal losses. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1337-1342
- 66. Lamparelli RD, Baynes RD, Atkinson P, Bezwoda WR, Mendelow BV:** Platelet counts and mean platelet volume in normal and pregnant subjects. *S Afr Med J* 1988;73:36-39
- 67. Sharpe PC, Trinick T:** Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q J Med* 1993;86:739-742
- 68. O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA.** Measurement of trombositol volume using a variety of different anticoagulant and antitrombositol mixtures. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:431-436.
- 69. Bath W.** The routine measurement of trombositol size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost.* 1993;70:687-690.
- 70. Evans GO, Smith DEC.** Further observations concerning MPV measurement. *Am J Clin Pathol* 19
- 71. Bancroft AJ, Abel W,** et al. Mean trombositol volume is a useful parameter: a reproducible routine method using a modified Coulter Thrombocytometer. *Trombosits* 2000;11:379-387.
- 72. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, Jordanova N, Christ G, Thalhammer R, Huber K, Sunder-Plassmann R.** Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol.* 2002;117:399
- 73. Trowbridge EA, Martin JF.** The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease? *Thromb Haemost.* 1987 Aug 4;58(2):714-7.

- 74. Threatte GA, Arados C, Ebbe S.** Mean trombosit volume: the need for reference method. *Am J Clin. Pathol.* 1984;81:769-72.
- 75. O'Malley T, Ludlam CA, Fox KA, Elton RA.** Measurement of trombosit volume using a variety of different anticoagulant and antitrombosit mixtures. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 1996;7:431-436.
- 76. Thompson CB, Jakubowski JA,** et al. Trombosit size as a determinant of trombosit function. *J Lab Clin Med* 1983;101:205-213.
- 77. Cox D.** Methods for Monitoring Trombosit Function. *Am Heart J* 1998;135:16069.
- 78. Trowbridge EA, Martin JF.** The trombosit volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease. *Thromb Haemost* 1987;58: 714-717.
- 79. Pizulli L, Yang A, Martin Jf,** et al. Changes in trombosit size and count in unstable anjina compared to stable anjina or non cardiac chest pain. *European Heart Journal* 1998;19:80-84.
- 80. Sharp PC, Trinick T.** Mean trombosit volume in diabetes mellitus. *Quarterly Journal of Medicine* 1993;86:739-74
- 81. Kario K, Matsuo T, Nakao K.** Cigarette smoking increases the mean trombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haemat* 1992;14:281-287.
- 82. Li D, Turner A, Sinclair AJ.** Relationship between trombosit phospholipid and mean trombosit volume in healthy man. *Lipids* 2002;37:901-906.
- 83. Martin JF, Bath PM, Burr ML.** Influence of trombosit size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991;338:1409-1411.
- 84. Martin JF, Bath PM, Burr ML.** Mean trombosit volume and myocardial infarction. *Lancet* 1992;339:1000-1001.
- 85. Bath P, Algert C,** et al. Association of mean trombosit volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004;35:622-
- 86. Bath W.** The routine measurement of trombosit size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost.* 1993;70:687-690.
- 87. Boyacı A, Çağlı K, Ulaş M, ve ark.** Başarılı perkutan invaziv girişim uygulanan tek damar hastalarında hematolojik parametrelerin restenozla ilişkisi. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2004;17:11-17.
- 88. Kario K, Matsuo T, Nakao K.** Cigarette smoking increases the mean trombosit volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haemat* 1992;14:281-287.
- 89. Jackson SR, Carter JM.** Trombosit volume: laboratory measurement and clinical application. *Blood Reviews* 1993;7:104-113
- 90. Hernandez R, Carvajal AR, Pajuelo JG,** et al. The effect of doxazosin on trombosit aggregation in normotensive subjects and patients with hypertension. *Am Heart J* 1991 ;121:389-394.
- 91. Lande K, Os I, Kjeldsen,** et al. Increased trombosit size and release reaction in essential hypertension. *J Hypert* 1987;5:401-406.
- 92. Prisco D, Rogasi PG, Panicca R,** et al. Altered lipid composition and thromboxane formation in trombosit from patients affected by type II a hyperlipoproteinemia. *Thrombosis Research* 1988;50:593-604.

- 93. Delanty N, Vaughan CJ.** Vascular effects of statin in stroke. *Stroke* 1997;28:115.
- 94. Laufs U, Gertz K, Huang P, et al.** Atorvastatin upregulates type III nitric oxide synthase in thrombocytes, decreases thrombotic activation, and protects from cerebral ischemia in normocholesterolemic mice. *Stroke* 2000;31:2437-2449.
- 95. Dow RB.** The Clinical and laboratory utility of thrombotic volume parameters. *Jnl Medical Science* 1994;15:1-15.
- 96. D'Erasmus E, Aliberti G, Celi FS, et al.** The thrombotic count, mean thrombotic volume and their relation to prognosis in cerebral infarction. *J Intern Med* 1990;227:11-14.
- 97. Tschöpe D, Langer E, Schauseil S, Rosen P, et al.** Increased thrombotic volume sign of impaired thrombopoiesis in diabetes mellitus. *Klin Wochenschr* 1989;15;67(4):253-9.
- 98. Aliberti G, D'Erasmus E, Vecchi E, et al.** Thrombotic parameters in aged non-insulin dependent diabetics. *Arch. Gerontol. Geriatr. Suppl.* 21991;255-58.
- 99. Sharp PC, Trinick T.** Mean thrombotic volume in diabetes mellitus. *Quarterly Journal of Medicine* 1993;86:739-74
- 100. Gomi T, Ikeda T, Shibuya Y, Nagao R.** Effect of antihypertensive treatment on thrombotic function in essential hypertension. *Hypertens Res* 2000;23:567-571.
- 101. Theakston RD, Warrell DA, Griffiths E.** Report of a WHO workshop on the standardization and control of antivenoms. *Toxicon.* **2003** Apr; 41(5): 541-57.
- 102. Laloo DG, Theakston RD.** Snake antivenoms. *J Toxicol Clin Toxicol.* **2003**; 41(3): 277-90; 317-27
- 103. Vincent JL, Créteur J.** Snake bites. *Rev Med Brux.* **1995** Nov; 16(5): 349-52
- 104. Tagwireyi DD, Ball DE, Nhachi CF.** Routine prophylactic antibiotic use in the management of snakebite. *BMC Clinical Pharmacology.* **2001**; 1: 4. Epub **2001** Nov 2.
- 105. Köse R.** The management of snake envenomation: evaluation of twenty-one snake bite cases. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* **2007** Oct; 13(4): 307-12.
- 106. Snyder CC, Straight R, Glenn J.** *The snakebitten hand. Plast Reconstr Surg.* **1972** Mar; 49(3):275-82.
- 107. Web :** [www.vetals serum.com.tr](http://www.vetals serum.com.tr) (E-mail :[vetals serum@vetals serum.com.tr](mailto:vetals serum@vetals serum.com.tr))
- 108. Nelson LS, Howland MA, Lewin NA, Flomenbaum NE, Goldfrank LR.** *Goldfrank'in Toksikolojik Aciller El Kitabı.* **2008** .
- 109. Açıklan A.** Yılan ısırıklarında düşük doz antivenom tedavinin etkinliği ve sistemik tümör nekrozis faktör-  $\alpha$  salınımının mortalite ve morbidite ile olan ilişkisi. Uzmanlık Tezi. Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, **2004**.
- 110. Jenkins J L, Brean G R.** *Manual of Emergency Medicine, Philadelphia Lincot William & Wilkins;* **2000**: 240-245.
- 111. Tanen D, Ruha A, Graeme K, Curry S.** Epidemiology and hospital course of rattlesnake envenomations cared for at a tertiary referral center in Central Arizona. *Acad Emerg Med.* **2001** Feb; 8(2): 177-82.

112. *Tintinalli Emergency Medicine*. 2009; Chapter 30 Page: 242-246.
113. **Alan R. Hargens., PhD., and Scott J., Mubarak MD.,** Current Concepts in the Pathophysiology, Evaluation, and Diagnosis of Compartment Syndrome, *Hand Clinics*, August 1998; 371-383.
114. **Mubarak S.J., Owen C.A.,** Compartment syndrome and its relation to the crush syndrome., A spectrum of disease, *Clin Orthop*, 1975;113- 181.
115. **Frederick M. Azar,** Campbell's Operative Orthopaedics, 10th Edition, s 2737-2743, 2008.
116. **Gershuni D.H., Yaru N.C., Hargens A.R.,** et al: Ankle and knee position as a factor modifying intracompartmental pressure in the human leg, *J Bone Joint Surg Am*, 1984;66: 1415-140.
117. **Dart R C. Daly F.F.S.,** Reptile Bites in Tintinalli J Tintinalli's Emergency Medicine, E., Mac Graw Hill Medical, 2010;168(206):1354-1358
118. **Baran İ.** *Türkiye yılanlarının toksonomik revizyonu ve coğrafi dağılımları.* Türkiye bilimsel ve teknik araştırma grubu. T.B.A.G SERİ NO: 9 TB TAK Fotoğraf klişe laboratuvarı ve ofset tesisleri. 1976.
119. **Warrell D A.** The global problems of snake bites: Its prevention and treatment. In: *Proc 10th World Congress on Animal Plant and Microbial Toxins*, National University of Singapore, November 3-8, 1991. Abstract 0.04, p.56.
120. **Baran İ; Başoğlu M.** *Türkiye Sürüngenleri, Kısım 2, Yılanlar* Ege Üniversitesi. Basımevi, İzmir, 1998; 9-25
121. **Okur Mİ, Yıldırım AM, Köse R.** Türkiye' de zehirli yılan ısırıkları ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. 2001; 21: 528-532
122. **Al B., Orak M, Aldemir M, Güloğlu C,** Snake bites in adults from Diyarbakır region in the south-east part of Turkey, 2010;16(3):210-4
123. **Dr.Satar,** Acilde Klinik Toksikoloji Nobel Kitabevi; Blm VIII
124. **Tan HH.** Epidemiology of Snakebites from A General Hospital in Singapore: A 5-year Retrospective Review (2004-2008). *Ann Acad Med Singapore* 2010; 39: 640-7
125. **Mahmood K, Naqvi IH, Talib A, Salkeen S, Abbasi B, Akhter T, Iftikhar N, Ali A.** Clinical course and outcome of snake envenomation at a hospital in Karachi. *Singapore Med J*. 2010 Apr; 51(4): 300-5.
126. **McKinney E P.** Out of hospital and interhospital management of crotaline snakebite. *Annals of Emerg Med*. Feb 2001; 37(2): 168-175.
127. **Krecsák L, Zacher G, Malina T.** Clinical picture of envenoming with the Meadow Viper (Vipera (Acridophaga) ursinii). *Clin Toxicol (Phila)*. 2011 Jan;49(1): 13-20.
128. **Michael GC, Thacher TD, Shehu MI.** The effect of pre-hospital care for venomous snake bite on outcome in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2011 Feb; 105(2): 95-101. Epub 2010 Oct 28.
129. **Al-Sadoon MK, Jarrar BM.** A study of the frequency and incidence of scorpion stings and snake bites in Riyadh city. *J. King Saud Univ. Saudi Arabia* 1994; 6: 217-26)
130. **Bulut M, Eren Ş, Özdemir F, Köksal Ö, Durmuş O, Esen M, ve ark.** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Başvuran Yılan Isırması Vakaları Ve Günümüzdeki Yaklaşım. *Akademik Acil Tıp Dergisi* 2009; 8: 30-4. [CrossRef]

- 131. Rahman R, Faiz MA, Selim S, Rahman B, Basher A, Jones A, et al.** Annual incidence of snake bite in rural bangladesh. *Plos Negl Trop Dis* 2010; 4: 860. [CrossRef]
- 132. Sotelo-Cruz N, Gómez-Rivera N.** *Minerva Pediatr.* 2017 Apr;69(2):121-128. doi: 10.23736/S0026-4946.16.04226-2.PMID:2817877
- 133. Am J Trop Med Hyg.** (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28138054>) 2017 Jan 30. pii: 16-0842
- 134. Hamdi MF, Baccari S, Daghfous M, Tarhouni L.** Upper limb compartment syndrome after an adder bite: a case report. *Chin J Travmatol.* 2010 Apr 1; 13(2): 117-9.
- 135. Ishikawa K, Ohsaka H, Omori K, Obinata M, Mishima K, Oode Y, Yanagawa Y.** *Intern Med.* 2015;54(19):2517-20. doi: 10.2169/internalmedicine.54.4708. PMID:26424315 Vikrant S, Parashar A.
- 136. Am J Trop Med Hyg.** (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28167587>) 2017 Feb 6. pii: 17-0007. doi: 10.4269/ajtmh.17-0007.
- 137. Mukhopadhyay S, Ghosh A, Kar M,** Methylglyoxal increase in uremia with special reference to snake bite-mediated acut renal failure, *Clinica Acta*, 2008;391:13-17
- 138. Paul V, Pratibha S, Prahlad KA, Earali J, Francis S et al,** High-dose anti-snake venom versus low dose anti-snake venom in the treatment of poisonous snake bites-A critical study, *JAPI* 2004;52:14-17
- 139. Otkun M. Isırıklar ve böcek sokmaları. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K, Akahn S, Süleymanlar G (eds).** *Temel İç Hastalıkları. 1. Baskı.* Ankara: Güneş Kitabevi 1996: 2146-8.
- 140. Perez JC, Sanchez EE.** Natural protease inhibitors to haemorrhagins in snake venoms and their potential use in medicine. *Toxicon* 1999; 37: 703-28.
- 141. Bush SP, Siedenburg E.** Neurotoxicity associated with suspected southern Pacific rattlesnake (*Crotalus viridis helleri*) envenomation. *Wilderness Environ Med* 1999; 10: 247-9.
- 142. Chippaux JP, Goyffon M.** **Venoms, antivenoms and immunotreraapy.** *Toxicon* 1998; 36: 823-46.
- 143. Kurnik D, Haviv Y, Kochva E.** A snake bite by the Burrowing Asp, *Atractaspis erigerddensis.* *Toxicon* 1999; 37: 223-7.
- 144. Boyer LV, Seifert SA, Clark RF, et al.** Recurrent and persistent coagulopathy following pit viper envenomation. *Arch Intern Med* 1999; 159: 706-10.
- 145. Chippaux JP, Goyffon M.** **Venoms, antivenoms and immunotreraapy.** *Toxicon* 1998; 36: 823-46.
- 146. Audebert F, Urtizberera M, Sabouraud A, et al.** Pharmacokinetics of *Vipera aspis* venom after experimental envenomation of antivenom therapy. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 268: 1512-7.
- 147. Barraviera B, Coelho KY, Curi PR, Meira DA.** Liver dysfunction in patients bitten by *Crotalus Durissus terrificus* (Laurenti, 1768) snakes in Botucatu (State of São Paulo, Brazil). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1995 Jan-Feb; 37(1): 63-9.
- 148. J Clin Diagn Res -Palappallil DS** (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26435981>) 2015 Aug;9(8):OC05-9. doi: 10.7860/JCDR/2015/14753.6322. Epub 2015 Aug 1
- 149. Garg A, Sujatha S, Garg J, Acharya NS, Chandra Parija S.** Wound infections secondary to snakebite. *J Infect Dev Ctries.* 2009 Apr 30; 3(3): 221-3.

- 150. Lam KK, Crow P, Ng KH, Shek KC, Fung HT, Ades G.** A cross-sectional survey of snake oral bacterial flora from Hong Kong, SAR, *China. Emerg Med J.* **2011** Feb; 28(2): 107-14. Epub 2010 May 29.
- 151. Pivko-Levy D, Munchnak I, Rimon A, Balla U, Scolnik D, Hoyte C1 Volovitch Y, Glatstein M.** *Clin Toxicol (Phila).* 2017 Apr;55(4):235-240. doi: 10.1080/15563650.2016.1277233. Epub 2017 Jan 20.
- 152. Johnston CI, Ryan NM, O'Leary MA, Brown SG, Isbister GK.** *Clin Toxicol (Phila).* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27903075>) 2017 Feb;55(2):115-122. doi: 10.1080/15563650.2016.1250903
- 153. Irion VH, Barnes J, Montgomery BE, Suva LJ, Montgomery CO** *J Surg Orthop Adv.* ( <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27518288>) 2016 summer;25(2):69-73
- 154. Isbister GK, Brown SG, MacDonald E, White J, Currie BJ;** Australian Snakebite Project Investigators. Current use of Australian snake antivenoms and frequency of immediate-type hypersensitivity reactions and naphylaxis. *Med J Aust.* **2008** Apr 21; 188(8): 473-6.



## 7. ÖZGEÇMİŞ

1984 Hatay/ Samandağ doğumluyum. İlk öğrenimimi Atatürk İlkokulu'nda, orta ve lise öğrenimimi Osman Ötken Anadolu Lisesi'nde tamamladım. 2002 yılında İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp fakültesi'ne başlayarak 2009 'da mezun oldum. 2009-2010 yılları arasında Antakya Merkez Karaali Köyü Sağlık ocağında hekimlik yaptım, 2010-2011 yılları arasında 2 no'lu Acil ve 112 hekimliği yaparak mecburi hizmetimi tamamladım. 2012' de Okmeydanı Eğitim Araştırma Hastanesi Acil ve İlk Yardım asistanlığına başladım, 3 sene asistanlık yaptıktan sonra son bir senemi mazeretsiz geçiş izniyle Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesin Acil Tıp Anabilim Dalı'na yatay geçiş yaparak tamamladım. Evliyim.