



**AKUT AKREP ZEHİRLENMESİNDE KOBRA ANTİDOTUNUN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Süleyman ÇETİN

Yüksek Lisans Tezi

Danışman: Prof. Dr. Mustafa KABU

2.Danışman: Prof. Dr. İbrahim DEMİRKAN

Tez No: 2025-001

Afyonkarahisar-2025



T. C.

AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Yüksek Lisan Tezi

**AKUT AKREP ZEHİRLENMESİNDE KOBRA ANTİDOTUNUN
ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI**

Hazırlayan

Vet. Hek. Süleyman ÇETİN

Danışman

Prof. Dr. Mustafa KABU

2.Danışman

Prof. Dr. İbrahim DEMİRKAN

Tez No: 2025-001

AFYONKARAHİSAR-2025

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ

ENSTİTÜ ONAYI

Öğrencinin	Adı-Soyadı	Süleyman ÇETİN
	Numarası	213317013
	Anabilim Dalı	İç Hastalıkları Anabilim Dalı
	Programı	Tezli Yüksek Lisans
	Program Düzeyi	☒ Yüksek Lisans ☐ Doktora
Tezin Başlığı		Akut Akrep Zehirlenmesinde Kobra Antidotunun Etkinliğinin Araştırılması
Tez Savunma Sınav Tarihi		26.12.2024
Tez Savunma Sınav Saati		26.12.2024

Yukarıda bilgileri verilen öğrenciye ait tez, Afyon Kocatepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

Afyon Kocatepe Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun

...../...../..... tarihinde ve

..... sayılı kararıyla onaylanmıştır.

e-imzalı

Prof.Dr.

Enstitü Müdür

BİLİMSEL ETİK BİLDİRİMİ

Afyon Kocatepe Üniversitesi

Sağlık Bilimler Enstitüsü

Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilimsel Yayın Etiği İlkeleri ve Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir bölümü Afyon Kocatepe Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,

beyan ederim.

.../.../2025

Süleyman ÇETİN

ÖZET

AKUT AKREP ZEHİRLENMESİNDE KOBRA ANTİDOTUNUN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Bu tez çalışması, akut akrep zehirlenmelerinde kullanılan kobra antidozunun etkinliğini araştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışma, Türkiye'de yaygın olarak görülen ve özellikle sıcak iklim bölgelerinde ciddi sağlık sorunlarına yol açan *Androctonus crassicauda* türü akrep sokmalarına karşı etkili bir tedavi yöntemi geliştirilmesini amaçlamaktadır.

Çalışmamızda, her biri altı rat içeren altı farklı grup oluşturulmuş ve bu gruplara farklı kombinasyonlarda akrep zehri ile kobra antidozu uygulanmıştır. Bu araştırma kapsamında hematolojik, biyokimyasal ve histopatolojik analizler gerçekleştirilmiştir. Histopatolojik açıdan akrep zehri uygulanan gruplarda karaciğerde vena centraliste hiperemi, sinuzoidal dilatasyon alanları, kupffer yıldız hücre aktivasyonunda artış, hepatositlerde dejeneratif değişiklikler görülürken, böbrek dokusunda damarlarda hiperemi ve tromboz oluşum alanı, glomerulus bowman boşluğunda genişleme, tubulus epitel hücrelerinde dejenerasyon alanları tespit edildi ve antidozu uygulanan gruplar zehir grubuna göre istatistiki anlamda ($p<0,05$) olumlu değişiklikler izlendi. Hematolojik analizlerde WBC, RBC, HGB, HCT ve LYM gibi kan parametreleri istatistiki anlamda fark ($p<0,05$) izlenirken, MCH, MCHC ve PLT parametrelerinde istatistiksel anlamda bir fark ($p>0,05$) izlenmedi. Biyokimyasal olarak CK değerinde istatistiksel anlamda ($p<0,05$) fark olduğu izlenirken AST, ALT ve GGT değerlerinde istatistiksel anlamda fark ($p>0,05$) izlenmedi. Sonuç olarak, bu çalışma, akut akrep zehirlenmelerinde kobra antidozunun kullanılması histopatolojik, hematolojik ve biyokimyasal parametreler açısından olumlu etkilerini ortaya koyması nedeniyle fayda sağlayacağı kanaatindeyiz. Ayrıca elde ettiğimiz veriler ışığında akrep zehirlenmelerinde kobra antidozu tedavisinin, zehrin vücut üzerindeki etkilerini hafifletebileceği ve zehrin neden olduğu hasarları önleyebileceği ve kobra antidozunun klinik kullanımı için daha ileri çalışmalar ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: Akrep Zehri, Kobra antidozu, Rat, Zehirlenme

SUMMARY

INVESTIGATION OF THE EFFICACY OF COBRA ANTIDOTE IN ACUTE SCORPION ENVENOMATION

This thesis was carried out to investigate the efficacy of cobra antidote used in acute scorpion envenomations. The study aims to develop an effective treatment method against *Androctonus crassicauda* scorpion stings, which are common in Turkey and cause serious health problems especially in hot climate regions.

In our study, six different groups, each containing six rats, were formed and treated with different combinations of scorpion venom and cobra antidote. Within the scope of this study, hematologic, biochemical and histopathologic analyses were performed. Histopathologically, in the scorpion venom treated groups, hyperemia in the vena centralis, sinusoidal dilatation areas, increase in Kupffer star cell activation, degenerative changes in hepatocytes were observed in the liver, while in the kidney tissue, hyperemia and thrombosis formation area in the vessels, enlargement in the glomerulus bowman space, degeneration areas in the tubulus epithelial cells were detected and statistically ($p<0.05$) positive changes were observed in the antidote treated groups compared to the venom group. In hematological analysis, there was a statistical difference ($p<0.05$) in blood parameters such as WBC, RBC, HGB, and LYM, while there was no statistical difference ($p>0.05$) in HCT, MCH, MCHC and PLT parameters. Biochemically, there was a statistical difference ($p<0.05$) in CK value, while there was no statistical difference ($p>0.05$) in AST, ALT and GGT values. In conclusion, we believe that the use of cobra antidote in acute scorpion envenomations will be beneficial in terms of histopathologic, hematologic and biochemical parameters. In addition, in the light of the data we obtained, we think that cobra antidote treatment in scorpion envenomations may alleviate the effects of venom on the body and prevent venom-induced damages and further studies are needed for the clinical use of cobra antidote.

Key words: Cobra antidote, Poisoning, Rat, Scorpion venom

ÖNSÖZ

Bu tez çalışmasının hazırlanmasında bana destek olan, bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren başta danışman hocam **Prof. Dr. Mustafa KABU**'ya en derin teşekkürlerimi sunarım. Hocam, bana sağladığı akademik rehberlik, sabır ve anlayış ile bu sürecin her aşamasında destekleyici bir rol üstlenmiş ve bilimsel bilgiye olan merakımı daha da pekiştirmiştir. Aynı zamanda ikinci danışmanım **Prof. Dr. İbrahim DEMİRKAN**'a da çalışmam sırasında bana sunduğu katkılar ve sağladığı yönlendirmeler için teşekkür ederim.

Tezimin materyal ve yöntem kısmında deney hayvanlarının temini ve laboratuvar çalışmalarının yürütülmesi konusunda bana yardımcı olan **Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Uygulama ve Araştırma Merkezi** çalışanlarına, özverili yardımları ve ilgileri için minnettarım. Çalışmanın gerçekleştirilmesi için gerekli izinleri sağlayan ve etik kurallara uygun bir araştırma süreci yürütmemde destek veren **Afyon Kocatepe Üniversitesi Etik Kurulu**'na da teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca, hayatım boyunca bana destek olan, her zaman yanımda duran ve bana güvenen aileme, özellikle eşim, anne ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Onların sevgisi ve desteği, bu zorlu akademik yolculuk boyunca bana güç vermiştir.

Son olarak, bu tez çalışmasının gerçekleştirilmesi ve başarıyla sonuçlanması için gerekli olan maddi ve manevi desteği sağlayan **Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü**'ne teşekkür ederim. Tezimde bana verilen her türlü imkân ve destek, bu çalışmayı ortaya koymamda önemli bir rol oynamıştır.

Teşekkürlerimle,
Vet. Hek. Süleyman ÇETİN
Afyonkarahisar-2025

İÇİNDEKİLER

ÖZET	i
SUMMARY	ii
ÖNSÖZ	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	viii
ÇİZELGELER	ix
RESİMLER	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Akrep Anatomisi	2
1.1.1. Cephalothorax	2
1.1.2. Pedipalp	3
1.1.3. Chelicera (Keliser)	3
1.1.4. Bacak	4
1.1.5. Genital operculum	4
1.1.6. Pectens (Taraklar)	5
1.1.7. Sternum	5
1.1.8. Abdomen	5
1.2 Akrep zehri bileşenleri	6
1.2.1 Peptitler	7
1.2.2. Akrep Zehri Peptitleri	7
1.2.3. Akrep Zehirlerinin Genel Etki Mekanizması	8
1.3. AKREP ZEHRİNİN KLİNİK BELİRTİLERİ	10
1.4. AKREP ZEHRİNİN KULLANIM ALANLARI	13
1.5. AKREP ZEHİRLENMELERİNDE TEDAVİ	14
1.5.1. Akrep Zehirlenmelerinde Kullanılan Tıbbi Tedaviler	14
1.5.2. Akrep Zehirlenmelerinde Antivenom Uygulama Dozu ve Yolları	15
1.5.3. Antivenom ve Antidotların Avantaj ve Dezavantajları	16
2. MATERYAL ve METOT	18
2.1. Deney Hayvanlar	18
2.2. Akrep ve zehrin çıkartılması	19

2.3. Antidot	19
2.4. Hematolojik analiz	19
2.5. Biyokimyasal analiz.....	19
2.6. Histopatolojik analiz	20
2.7. Histopatoloji Skorlama/Derecelendirme.....	21
2.8. İstatistik Analiz	21
3. BULGULAR	22
3.1. Hematoloji Bulguları	22
3.2. Biyokimya Bulguları.....	25
3.3. Histopatoloji Bulguları	26
4. TARTIŞMA	29
5. SONUÇ.....	41
6. KAYNAKÇA	42
7.EKLER	52
Ek 7.1 Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı.....	52
Ek 7.2 Akrep Zehrinin Verilmesi ve Patolojik Örneklerin Çıkartılması	53
ÖZGEÇMİŞ.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT: Alanin Aminotransferaz

α : Alfa

ANOVA: Analysis of Variance (Varyans analizi)

AST: Aspartat Amino Transferaz

β : Beta

CK: Kreatin Kinaz

CS: Sistein Stabilize

DBPs: Disülfid köprüsü içeren peptitler

dL: Desilitre

g: Gram

G1: Grup 1

G2: Grup 2

G3: Grup 3

G4: Grup 4

G5: Grup 5

G6: Grup 6

γ : Gamma

GGT: Gama-Glutamil Transferaz

HCT: Hematokrit

HGB: Hemoglobin

IL-1: İnterlökin-1

IL-6: İnterlökin-6

K+: Potasyum İyonu

κ: Kappa

LYM: Lenfosit

MCH: Ortalama Eritrosit Hemoglobini

MCHC: Ortalama Eritrosit Hemoglobini Konsantrasyon

MCV: Ortalama Eritrosit Hacmi

Na+: Sodyum İyonu

NDBP: Disülfid Olmayan Köprülü Peptitler

NDBPs: Disülfid Köprüsü İçermeyen Peptitler

PAF: Platelet Aktive Edici Faktör

PLT: Platelet (Trombosit)

RBC: Eritrosit

TNF-α: Tümör Nekroz Faktörü Alfa

uL: Mikrolitre

UV: Ultraviole

WBC: Lökosit

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Akreplerin dış yapısı	2
Şekil 1.2. Zehirlerin etki mekanizmasına ait bir örnek (Klorotoksin)	9
Şekil 1.3. Bazı akrep zehirleri ve organizmadaki etkiledikleri kanal ve sistemler	10
Şekil 1.4. Hafif, orta ve şiddetli akrep zehirlenmelerinin klinik belirtileri ve semptomları.	11
Şekil 1.5. Akrep venomu bileşenlerinin potansiyel terapötik uygulamaları	13



ÇİZELGELER

Çizelgeler 3. 1. Hematolojik ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılması	24
Çizelgeler 3. 2. Biyokimya ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılması	26
Çizelgeler 3. 3. Karaciğer dokusunun gruplara göre karşılaştırılması	27
Çizelgeler 3. 4. Böbrek dokusunun gruplara göre karşılaştırılması	28



RESİMLER

Resimler 3. 1. Karaciğer dokusuna gruplara ait kesitleri	27
Resimler 3. 2. Böbrek dokusunun gruplara göre kesitleri	28



1. GİRİŞ

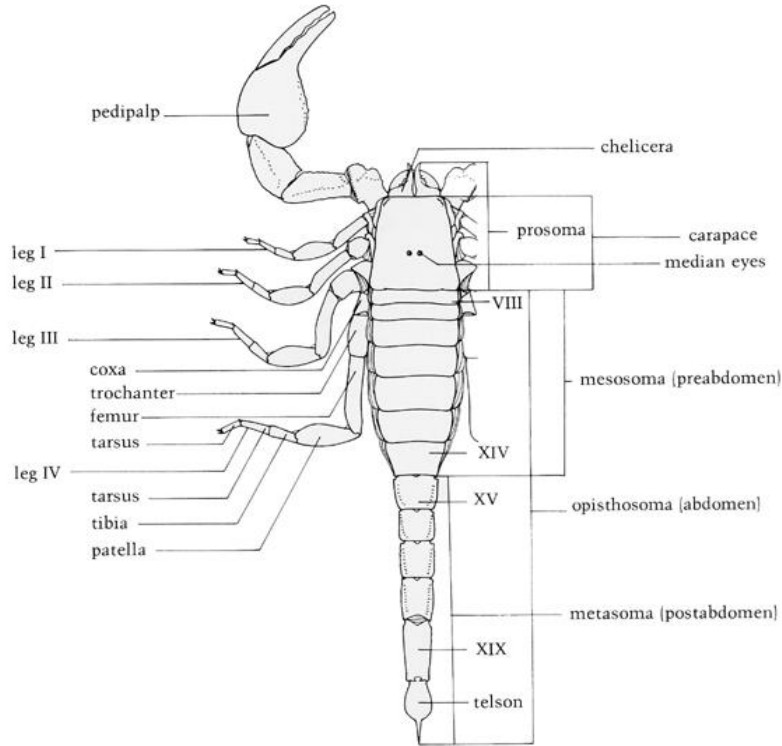
Akrepler, yaşamlarına devam eden ilk hayvan grupları arasında bulunan ve sudan karaya geçen canlılardan biridir. Akrepler, yaklaşık 460 milyon yıl önce suda yaşayan su akrepleri (Eurypterids)den evrim geçirerek ortaya çıkmıştır. Karada yaşayan ilk akrepler, yaklaşık 420 milyon yıl önce Silüryen döneminin sonlarında ortaya çıkmışlardır. Yaşayan fosiller olarak adlandırılma sebebi ilk ortaya çıktıklarından günümüze kadar çok az değişiklik gösterdiği bildirilmiştir. İlk akrep türlerinde günümüz akrep türlerinden farklı olarak ek bir çift kitapsı trakenin daha bulunduğu belirlenmiştir. Yalnızca Yeni Zelanda dışındaki tropikal ve subtropikal bölgelerde bulunurlar. Hayli özelleşmiş yaşam tarzlarına rağmen, bazı ata özelliklerini hala koruyarak UV ışığında floresan özellikleri sergilemektedirler (Yağmur, 2022).

Dünya üzerinde yaklaşık 2512 tür akrep bulunduğu bildirilirken, bunların 21 familyaya ve 195 cinse ait olduğu belirtilmektedir (Özkan ve Filazi, 2021) Ülkemizde, özellikle Doğu, Güneydoğu ve Akdeniz bölgeleri gibi sıcak iklimli yerlerde sıkça rastlanan bir durumdur. Akrep sokmalarında klinik olarak zehirlenme belirtileri her zaman ortaya çıkmasa bile, tüm akrep sokması vakaları ciddi komplikasyonlara neden olabilir ve insan ile hayvanların hayatlarını tehlikeye atabilir (Yakıncı vd., 2015).

Akrepler, Artropodların Chelicerata altkoluna ait olan ve Arachnida sınıfında bulunan, üzerleri kalın bir kitin tabakası ile kaplı olan eklem bacaklılardır (Özcan ve Zafer, 2004). İnsanların korkmalarına sebep olan şey, yırtıcılıkları ve zehirlenmeye yol açma özellikleri olmalarıdır. Akrep zehirlenmesi şiddetli belirtilerle seyrediyorsa, antivenom uygulanması gereklidir. Türkiye, iklim koşulları açısından akrepler için uygun bir ortama sahiptir. Türkiye'deki akrep türlerinin sayısının son yıllarda hızla arttığı ve bir sonraki dönemde daha da yükselmesinin beklendiği bildirilmiştir. Türkiye'deki en güçlü zehirli akrep türü *Leirus* olsada, akrep antivenomu *Androctonus crassicauda*'dan üretilmektedir. Yürütülen çalışmalar, Türkiye'de 1942 yılından beri sürekli olarak devam ediyor. *Crassicauda* kaynaklı antivenomun, diğer bilinen antivenomlardan daha etkili sonuçlar gösterdiği belirlenmiştir (Kovarık ve Teruel, 2014).

1.1. Akrep Anatomisi

Akrepler, vücutları dorso-ventral basık bir yapıya sahip olup, iki kısımdan oluşur. Bunlar cephalothorax ve abdomendir (Çağlar, 1957). Akrepler Cephalothorax: Pedipalp, Chelicera, Bacak, Genital operculum, Pectens (Taraklar), Sternum, Abdomen olmak üzere 8'e ayrılır (Doğan vd., 2015; Özcan ve Zafer, 2004).



Şekil 1.1. Akrelerin dış yapısı (Özcan ve Zafer, 2004).

1.1.1. Cephalothorax

Cephalothorax bölgesi, akrelerin merkezi kontrol birimidir. Cephalothorax üzerinde gözler, pedipalp adı verilen kavrama uzuvları ve yürüyüş bacakları bulunur. Bu yapılar akrebin çevresel uyumunda ve avlanmasında kritik rol oynar (Prendini, 2006). Segmentsiz olup baş ve gövdenin kaynaşmasından oluşmuştur. Prosoma olarak da bilinmektedir. Üst kısım tek parçadan oluşan sert bir kabuk ile örtülüdür. Karapaks da

denilmektedir. Karapaks baş kalkanı veya zırh diye isimlendirilmektedir. Cephalothoraxta bir chelicera çifti, bir pedipalp çifti ve dört bacak çifti bulunur (Foelix, 2011; Gullan ve Cranston, 2014).

1.1.2. Pedipalp

Cephalothorax'ın ön kısmından uzanan bir çift pedipalp, birinci çift ayak gibi görünür. Bütün akrep oluşumlarının en kalını ve hacim olarak en büyüğüdür. Bunlar, tıpkı makas gibi eğitilmiş bir uzuvdur. Hedefindeki avlarını ezmek, yakalamak veya yaralamak amacıyla pedipalplerini kullanırlar. Aynı zamanda dokunma organı olarak da görev yapmaktadır. Pedipalplerin üstünde titreşimleri algılayan “trichobothrium” olarak isimlendirilen duyuşal küçük tüyler bulunmaktadır. Hemen alt kısmında bir adet uzun ince tüy bulunmaktadır. Pedipalpler, coxa, trochanter, femur, patella, tibia ve tarsus olmak üzere beş kısma ayrılmıştır (Özcan ve Zafer, 2004; Kellersztein, 2021).

1.1.3. Chelicera (Keliser)

Chelicera ya da keliser olarak adlandırılan yapılar, akreplerin yiyecekleri parçalayarak ağızlarına aktarmasını sağlar. Keliserler, akrebin baş kısmında yer alır ve güçlü kaslarla desteklenmiştir. Bu yapı, avın parçalanmasını kolaylaştırır ve sindirim sürecine katkıda bulunur (Özkan vd., 2004). Pedipalplere oranla çok daha küçük yapıda ve pedipalplerin hemen ventralinde cephalothoraxın ilk çift ekstremitesidir (Şekil 1.1). Chelicera üç segmentten oluşur ve bunlar; tarsus, tibia ve coxadır. Tırnaklı pençe çeneler gibidir. Ailelere göre farklılıklar göstermektedir (Özcan ve Zafer, 2004).

Son segmentler (tarsus ve tibia) sabit, hareketsiz parmak (tibia) ve hareketli parmak (tarsus) tarzında kısaçaklı bir yapıda birbirlerine eklenmiştir. Tibia veya tarsustan bir tanesinin çevresi karapaks sınırı ile örtülü ve sarılmış gibidir. Biraz daha uzun olan ikinci segmentin üst kısmı dışa doğru dışbükeydir. İç yüzünde yakalama işine yarayan, diken tarzında kıllarla kaplı dişe benzer oluşumlar vardır. Avını yakalamak için ikinci makası

taşıyan segment (coxa) olarak bilinen üçüncü segment hareket edebilen parçadır (Özcan ve Zafer, 2004).

Eğilip bükülen bu kısım avını emmeden önce yakalamaya yarar. Uzaklık nedeniyle dinlenme esnasında iki nokta arası sabittir. Sınıflandırmada bu oluşumdaki dişler rol oynamaktadır. Cheliserler, birbirlerine sürtülmek suretiyle ses çıkarmaya ve av hayvanlarını tutmaya yararlar (Polis, 1990; Özkan vd., 2004).

1.1.4. Bacak

Göğüs halkalarının her birinde bir çift bacak bulunmaktadır. Yedi eklemlili yapıya sahip geniş coxa ile başlar. Trochanter, coxa, patella, femur, tibia, basitarsus ve telotarsustur (Şekil 1.1). Tırnaklar (vantuz) bacakların en uç kısmında tarsal segmentinde bulunur (Özcan ve Zafer, 2004).

1.1.5. Genital operculum

Akreplerin üreme organlarını kaplayan bir yarık kapağı, sternum ile pectenler arasındaki mesosomal segmentin (Genital segment) alt yüzeyinde ve dördüncü çift coxa yakınında bulunmaktadır. Dişilerde dışarı açılan Genital operculumda, bu kapağın alt kısmında bir tane genital delik vardır. Genital operculum yapı olarak çok farklılık ve çeşitlilik göstermektedir. Farklı türdede farklılıklar bulunmaktadır. Aynı türün erkek ve dişileri arasında dahi farklılıklar görülebilir. Dişilerde bu yapı, iki operculumun orta çizgisi boyunca bir araya gelir. Erkeklerde, genital operculum genellikle tamamen ya da kısmen ayrılmış olma eğilimindedir. Erkeklerde sternitin altındaki genital açıklıkta konik çiftleşme organı (papillae genitales) bulunur (Jacob vd., 2004; Özcan ve Zafer, 2004; 2007).

1.1.6. Pectens (Taraklar)

İkinci sternitin üzerinde genital deliğin ön tarafında bulunan ekstremitelerin değişmesiyle meydana gelmiş bir çift tarak vardır. Her tarağın bir sap bölümü vardır ve bu sapa dişler sıralanmıştır. Pektin, üç parçadan oluşan bir yapıdır; ortadaki parça en kısadır, proksimal parça ise en uzundur. Bu tarakların çiftleşme üzerinde etkisi olduğuna ve yüzey titreşimlerini algılayarak mekano-reseptör olarak işlev gördüğü düşünülmektedir. Akrelerin tarakları, hem dişilerde hem de erkeklerde bulunur. Erkeklerin taramaları, dişilere kıyasla daha fazla ve daha küçük dişlere sahip olma eğilimindedir. Akrelerdeki tarağımsı oluşumlar, morfolojik bir özellik olarak kabul edilir (Drozd vd., 2022).

1.1.7. Sternum

Tüm akrepler, üçüncü ve dördüncü coxa arasında sternumlarını taşır. Bazı ırklarda sternum, şeritler halinde düzenlenen bir yapıya sahipken eni dar bir şekilde oluşur. Bazı ırklarda ise ufak üçgenimsi plak şeklinde bulunabilir. Diğer ırkların sternum yapısı, genç bireylerdeki gibi pentagonal şeklindedir. Ailelerin tanımlanmasında sternum şekli önemli rol oynamaktadır. Örneğin Buthidae ailesi akreplerin sternumunun eni boyundan azdır, arkaya doğru genişlemiş ve üçgen şeklindedir. Chactidae ailesindeki akreplerinin sternumun boyu uzun değildir. Bir diğer akrep ailesi olan Bothriuridae ailesindeki akrepler ise iki sternuma sahip ve sternumun iki parça olduğu çok belirgin değildir. Sternumu beş köşeden oluşan scorpionidae ailesine ait türlerin, boyu eninin yarısı kadar ve yan kenarları birbirine paraleldir (Özcan ve Zafer, 2004; Ojanguren-Affilastro, 2018).

1.1.8. Abdomen

Abdomen (opistosoma) postabdomen ve preabdomen olarak ikiye ayrılır (Şekil 1.1). Gelişimin erken safhalarında, ovaryum içinde sekiz segmente sahip olan operasyon öncesi karın bölgesi, sonradan kaybolan ekstremit yapılarına sahiptir. Küçük olan

abdomen ekstremiteleri, yetişkin hayvanlarda preabdomen ve postabdomen ekstremiteler olmadan kaybolur. Cephalothoraks'a bağlanan preabdomen, yedi geniş yuvarlak segmentten meydana gelir. Bu segmentlerin arka kısmında sternit diye isimlendirilen kitin plak vardır. Preabdomenin ilk segmentinde dar bir sternit bulunmaktadır. Sternitin orta kısmında, genital operculum (genital kapak) bulunur; bu yapı serbest kısımları oval ve ortası yarık şeklindedir. İkinci sternitin üzerinde ayrıca bir adet çift tarak (pecten) de yer alır. Üç ile altı arasında. Sternitler arasında, her birinde bir çift solunum deliği bulunan kitap trakelerinin olduğu görülür. Postabdomen altı halkadan meydana gelir ve bu halkalardan biri zehir kesesidir (Şekil 1.1) (Polis, 1990; Özcan ve Zafer, 2004; Mattoni vd., 2015).

Yuvarlak ve ince bir kuyruğa benzeyen altı segmentli yapıya sahiptir. Postabdomenin beş segmentin her biri tek parçadan oluşan kitin yapısında olan bir zırhla örtülüdür. Postabdomen halkaları, preabdomen halkalarına göre daha ince yapıdadır. Postabdomen (kuyruk halkaları) zehir kesesi hariç aynı görünüme sahip ve aynı kalınlıkta olmakla birlikte dinlenme esnasında yana doğru kıvrılmış vaziyette durur (Polis, 1990; Özcan ve Zafer, 2004; Mattoni vd., 2015).

Yürüme esnasında kuyruk arkaya doğru uzanır vaziyettedir. Sokma ve saldırı anında ise kuyruk tamamen öne doğru kıvrılmış şeklinde ve üst kısımdan olmak üzere cephalothorax'a doğru kıvrılmaktadır. Postabdomenin en son halkasında zehir kesesi (telson) bulunmaktadır. Zehir kesesinin uç kısmında zehir iğnesi vardır (Şekil 1). Ayrıca zehir kesesinin için de iki adet zehir bezi bulunur. Zehir bezleri bağımsız bir şekilde birer kanalla iğneye açılırlar. Telson tüm yönlere doğru (aşağı yöne hariç) hareket edebilir. İğnenin çıkış yeri (terminal, subterminal gibi) türler arası değişiklik göstermektedir (Özcan ve Zafer, 2004; Mattoni vd., 2015).

1.2 Akrep zehri bileşenleri

Tüm akrepler zehir taşır ve bu zehir şeffaf bir sıvıdır, hiçbir tadı yoktur. Kimyasal reaksiyonlarda asidik özellik sergilemektedir. İlk başta renksiz olmasına rağmen zamanla

matlaşarak beyaz bir görünüme bürünür (Arıkan, 2022). Akrep zehrini oluşturan temel yapı tuz, su, peptidler, aminoasit ve enzimlerdir. En büyük öneme sahip olanlar peptitlerdir (Doğan, 2015).

1.2.1 Peptitler

Doğada 20 standart yapıda amino asit mevcuttur. Peptitler, 2 ile 100 amino asitten oluşur. 10(on) amino asitlik peptit yapıları bile 10 trilyon farklı kombinasyon olasılığına sahiptir. Küçük bir yapıya sahip olmasına rağmen peptitler, önemli biyolojik aktivitelere ve kompleks yapıya sahip moleküllerdir (toksinler, hormonlar, nörotransmittörler, antibiyotikler vb.) (Doğan, 2015).

1.2.2. Akrep Zehri Peptitleri

10 İle 100 amino asitten oluşan zehir peptitleri küçük proteinlerdir. Disülfid bağları ile karakterizedir. Akrep zehri peptidleri ortam sıcaklığındaki solüsyonlarda kimyasal yıkıma, avdaki proteazlar tarafından yıkıma ve yapılarındaki enzimatik yıkıma karşı dayanıklıdır. (Lewis ve Garcia, 2003; De la Vega vd., 2013; Uzair vd., 2018).

Akrepler zehirlerini yırtıcılara karşı avlarını yakalamak ve savunmak için kullanırlar. Akrep zehri su ile çözünebilen, antijenik, heterojen bir karışımdır. Değişen konsantrasyonlarda nefrotoksin, hemolitik toksin, nörotoksin, kardiyotoksin, fosfodiesterazlar, hiyalüronidazlar, fosfolipazlar, glikozaminoglikanlar, triptofan, serotonin, histamin, sitokin salıcılar ve benzerlerinden oluşur. (Bawaskar ve Bawaskar, 1997). Akrep zehirlerinin çoğunluğunu oluşturan peptitlerin iki gruba ayrıldığı rapor edilmiştir: disülfid bağlı olmayan peptitler (NDBP'ler) ve disülfid bağlı peptitler (DBP'ler) (Zeng vd., 2005). Şimdiye kadar, çeşitlilikleri ve geniş farmakolojik özellikleri nedeniyle en çok çalışılan bileşikler küçük akrep peptitleridir. Yapılarına göre, bu küçük peptitler üç büyük süper aileye ayrılır: sistein stabilize (CS) α/β motifleri, disülfid olmayan köprülü peptitler (NDBP'ler), kalsinlerdir. Bununla birlikte, inorganik tuzların karışımları,

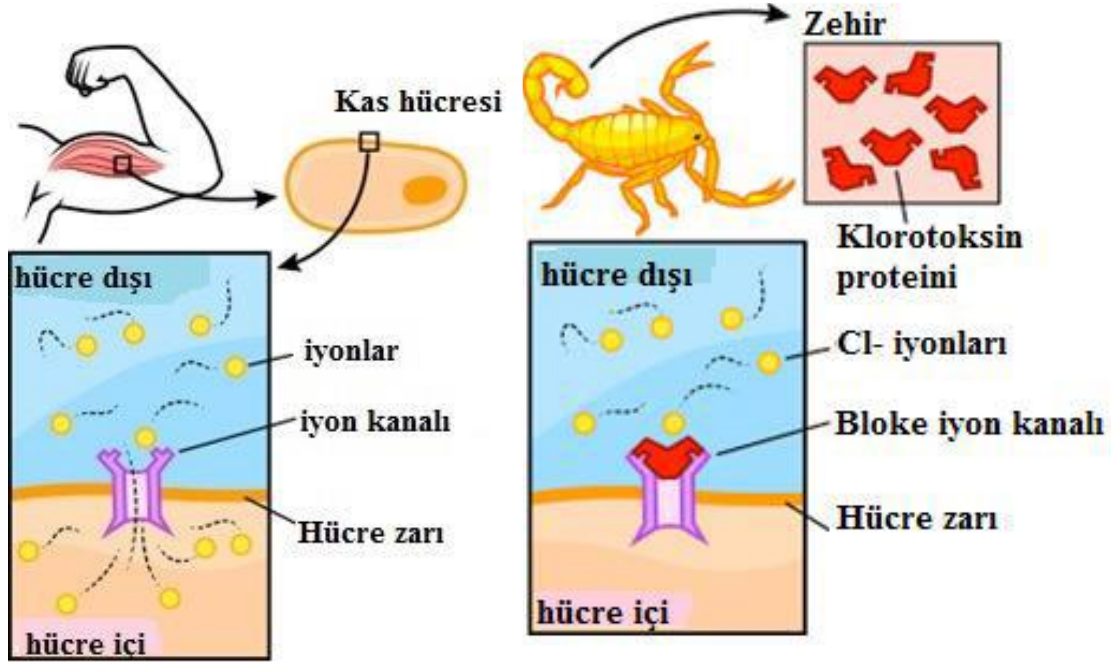
enzimler (daha büyük proteinler), nükleotitler, serbest amino asitler, aminler ve lipidler de akrep zehrinde bulunur (Ahmadi vb., 2020; Schendel vd., 2019; Lewis ve Garcia, 2003).

1.2.3. Akrep Zehirlerinin Genel Etki Mekanizması

Akrep zehirleri genellikle hücrelerin davranışını/özelliklerini bozarak etkilerini gösterir. Birçok zehir peptidi, toksik aktivitelerini arttırmak için hücre dışı ve/veya hücre içi iyon kanalları, reseptörler ve enzimler üzerinde etki gösterir. (Torres-Larios vd., 2000; Rodríguez de la Vega vd., 2010;).

Şekil 1.2’de görüldüğü üzere, kas hücrelerinin zarında bulunan kanallar, kasın kasılmasını ve gevşemesini kontrol ederek iyonların hücre içine geçişine izin verir. Kas hücrelerindeki kanalları bloke ederek iyonların geçişini durduran bir toksin olan klorotoksin, akrep zehrinden elde edilir (Bringans vd., 2008; Doğan vd., 2015).

Akrep zehrinin zehirli etkisi, avının hayati sistemlerini yok etmek için sinerjistik etki sağlayan çeşitli toksinlerin varlığından kaynaklanmaktadır. Ayrıca, her bir toksin ayrı ayrı alınıp düşük bir dozda enjekte edilirse belki de tedavi edici bir etki gösterebilir. Bu metodun kullanımıyla, bazı zehirlerin kalp fonksiyonları ve ağrı üzerinde güçlü iyileştirici etkileri bulunmaktadır. İstenilen özelliklere sahip toksik zehirli bir bileşik, doğru dozda kullanıldığında hastalıkların tedavisinde faydalı bir ilaç olabilir. (Bringans vd., 2008; Doğan, 2015).



Şekil 1.2. Zehirlerin etki mekanizmasına ait bir örnek (Klorotoksin) (Somay Doğan, 2018).

Akrep zehri tipik olarak dört farklı nörotoksin ailesini içerir. Bunlar klor, potasyum, sodyum ve kalsiyum içeren kanalları düzenleyen peptitlerdir. Memelilerin vücutlarında bulunan akrep toksinleri, α -nörotoksinler ve β -nörotoksinler adı verilen maddeler, sodyum (Na^+) kanallarının voltajına etki eder. Nörotoksinlerin sınıflandırmasında, voltaj kapılı potasyum (K^+) kanallarını harekete geçiren toksinler α (alpha), β (beta), γ (gamma) ve κ (kappa) olarak belirlenmiştir (Arıkan, 2022). Bazı akrep venomlarının etkilediği kanallar sunulmuştur. (Şekil 1.3.)

Akrep Venomu	Etkilediği Kanal ve Sistemler
Noxiustoxin	K _v 1 kanallarının blokajı Voltaj kapılı ve Ca ile aktive olan K kanallarının blokajı
Charybdotoxin ve Maurotoxin	
Leiurotoksin	Ca ile aktive olan K kanallarının blokajı
Agitoxin-2 ve Kalitoksin	K kanallarının blokajı
Hadrurin, Parabutopirin, Scorpine, Pandadinin 1 ve 2	Antimikrobiyal aktivite
<i>Heterometrus bengalensis</i> venomu	Lösemi hücrelerinde apoptozisi indükler
Çin Kırmızı Akrebi venomu	Hyaluronidaz homologu, apoptozisi indükleyici, Glioma ve astrositoma hücrelerinin klor akışını engelliyici etki
Klorotoksin	
İnsektotoksin	Na kanalları ve klor kanallarının blokajı
Hg-1	K _v 1.3 kanallarının blokajı
BmKTT-1 ve 2	Kunitz tip serin proteaz inhibitörü, antimikrobiyel etkinlik
Pandidin-2, Meucin-18, Meucin-24, Meucin-25	Antifungal aktivite
Mucroporin	Coronavirus ve H5N1 virusa antiviral etki Voltaj kapılı K kanallarının blokajı ile immunsupresyon
Bradikinin	
Margatoxin	K _v 1.3 kanallarının blokajı
Biyomühendislik ürünü OSK-1	K _v 1.2 kanallarının blokajı
TsAP1 ve TsAP2	Antimikrobiyal ve antikarsinojenik etkinlik
İberiotoksin	Ca ile aktive olan K kanallarının blokajı

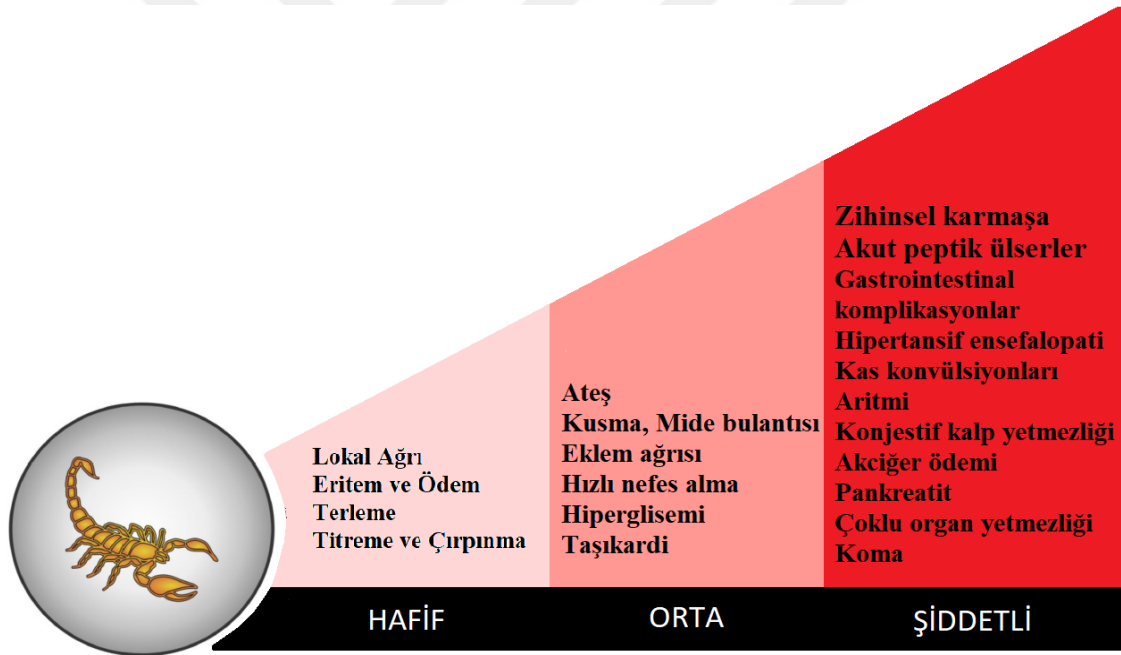
Şekil 1.3. Bazı akrep zehirleri ve organizmadaki etkiledikleri kanal ve sistemler (Quintero-Hernández vd., 2013)

1.3. AKREP ZEHRİNİN KLİNİK BELİRTİLERİ

Akrep zehri insan ve hayvanlarda vücudunda ciddi patolojik etkilere ve hatta ölüme neden olabilmektedir. Nörotoksinler, zehirlenmenin patolojik belirtilerinden sorumlu olduğu bilinen akrep zehrinin ana bileşenleridir. Bir zehirlenmenin yoğunluğu genellikle kurbanın hassasiyetine ve vücut kütlesine, sokmanın anatomik konumuna, enjekte edilen zehir miktarına ve akrep türlerine bağlıdır (Ahmadi vd., 2020). Lokal ağrı genellikle akrep zehirlenmesinin ilk belirtisidir ve bir sokma meydana geldikten sadece birkaç dakika sonra ortaya çıkabilir. Akrep türlerine bağlı olarak, semptomlar birkaç saat içinde ciddi komplikasyonlara ilerleyebilir. Nörotransmitterlerin büyük bir salınımını indükleyen

akrep zehri nörotoksinleri genellikle terleme, bulantı, kusma, hipersalivasyon, huzursuzluk ve daha ciddi durumlarda ölüme yol açabilecek aritmi, bilinç kaybı ve kalp yetmezliğine neden olur (Ward vd., 2018). Akrep venomlarının etkilediği organlar akciğer, kalp, karaciğer, kas, beyin ve böbreklerdir (Gueron, 1992; Shanmugam vd., 2006; Lamraoui vd., 2015). Akrep sokmasına bağlı morbidite ve mortalite akut pulmoner ödem, kardiyojenik şok ve çoklu organ yetmezliği ile ilişkilidir (Bawaskar ve Bawaskar, 1997).

Yaygın olarak, semptomların şiddetine bağlı olarak, akrep zehirlenmeleri üçe ayrılmaktadır: hafif, orta ve şiddetli (Şekil 4). Hafif zehirlenmeler lokal enflamatuar reaksiyonlara neden olurken, orta ve şiddetli zehirlenmeler ölümcül sistemik tepkilere neden olabilmektedir (Ahmadi vd., 2020; Cupo vd., 2015).



Şekil 1. 4. Hafif, orta ve şiddetli akrep zehirlenmelerinin klinik belirtileri ve semptomları.

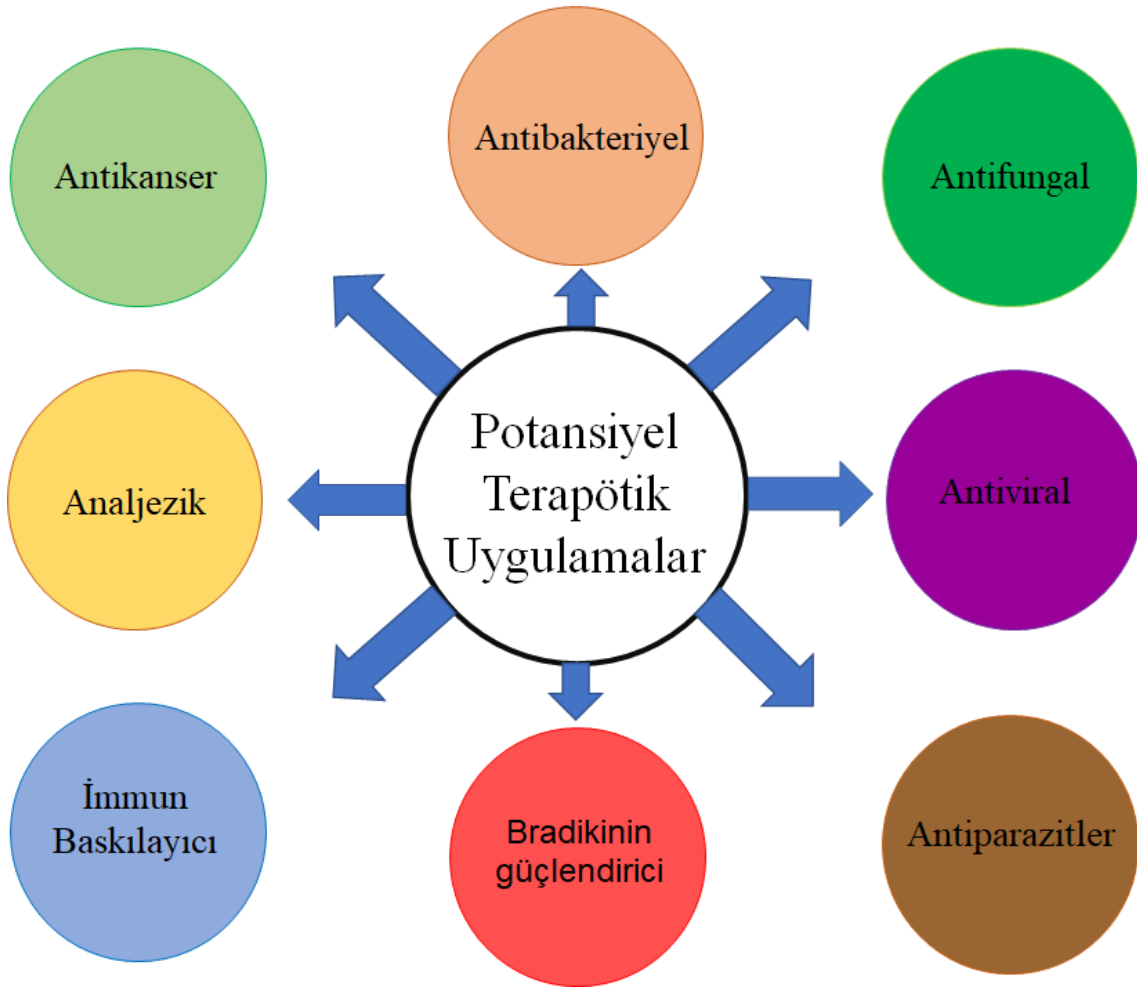
Hafif zehirlenmelerde tipik semptomları dakikalar ile saatler sürer ve lokal ağrı, kızarıklık ve şişmiş bir sokma bölgesi (eritem ve ödem), uyuşma, terleme, vücut titremesi ve ajitasyon içerir. Sitolitik toksinler içeren zehirli akreplerden daha yoğun zehirlenme, kan kabarcıkları, kanamalar ve çevre dokunun nekrozuna neden olabilir. Orta dereceli zehirlenme vakalarında, vücut ayrıca ateş, karın ve eklem ağrısı, hiperglisemi, anormal

derecede hızlı solunum, kalp ritminde atış ve kusma ile mide bulantısı ile seyreder. Bu semptomlar günlerce sürebilir ve çoğunlukla nörotoksinlerden kaynaklanır. Nörotoksinler ayrıca, pulmoner ödem, miyokard yetmezliği, aritmi, konjestif kalp yetmezliği, aşırı kas konvülsiyonu, hipertansif ensefalopati, akut peptik ülserler, pankreatit ve ölümcül çoklu organ yetmezliği, zihinsel karışıklık ve koma gibi kardiyovasküler, nörolojik, pulmoner ve/veya gastrointestinal komplikasyonlara yol açabilen ciddi zehirlenmelere neden olabilir. Birkaç gün sonra, ölümcül akrep sokması kurbanlarının çoğu kalp veya solunum yetmezliğinden ölür (Ahmadi vd., 2020; Ortiz, 2015).



1.4. AKREP ZEHRİNİN KULLANIM ALANLARI

Akrep zehrinin zengin bir biyoaktif bileşik kaynağı olduğu ve bundan dolayı toksinlerin farmasötik ve biyoteknoloji endüstrilerini ilgilendirdiği yaygın olarak bildirilmektedir (Kerkis vd., 2017). (Şekil 1.5) Akrep zehri bileşiklerinin terapötik araştırmalara konu olan potansiyel uygulamaları sunulmaktadır.



Şekil 1. 5. Akrep venomu bileşenlerinin potansiyel terapötik uygulamaları (Ahmadi vd., 2020).

1.5. AKREP ZEHİRLENMELERİNDE TEDAVİ

Farklı akrep türlerinin zehirleri arasında antijenik ve kimyasal farklılıklar bulunmaktadır. Zehrin şiddeti türlere göre değişir. Euscorpius cinsine ait akreplerin zehri lokal olarak etkilidir ve soktuğu noktayı etkiler. Oysaki Aegaeobuthus ve Androctonus cinsi akreplerin venomları genel (tüm vücudu) etkiye sahiptir. Akrep venomu dokuya dağıldığında etkisini gösterir. Ağızdan alındığında ise sindirim sisteminde parçalanır ve herhangi bir etkinliği olmaz. (Bawaskar ve Bawaskar, 1997).

Akrep sokmasına bağlı morbidite ve mortalite akut pulmoner ödem, kardiyojenik şok ve çoklu organ yetmezliği ile ilişkilidir. Hafif zehirlenmeler için konvansiyonel farmasötikler kullanılırken, orta ve şiddetli vakalarda antivenom tedavisi gerekli görülmektedir (Bawaskar ve Bawaskar, 1997).

1.5.1. Akrep Zehirlenmelerinde Kullanılan Tıbbi Tedaviler

Genel olarak, bir zehirleme olayından sonra uygulanan ilk tedavi stratejileri, güçlü salivasyon ve terlemenin olumsuz etkilerini azaltmak için ağrı kesici ve muhtemelen intravenöz hidrasyona odaklanır. Akrep sokmasından sonra akut ağrıyı gidermek için buzla soğutma veya intravenöz parasetamol enjeksiyonu veya diklofenak ve indometasin gibi nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar veya sokma yerine lidokain kremin topikal uygulaması kullanılabilir (Zoccal, 2016). Lidokainin analjezik etkisinin eski tedavilere göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (Aksel, 2015). Akrep zehirlenmelerinde uygulanan bir diğer madde prazosindir (katekolamin kaynaklı hipertansiyona karşı etkilidir) (Gupta, 2006). Prazosinin iki doz uygulanmasıyla, ölüm oranının ve hastanede ortalama kalış süresinin önemli ölçüde azaltılabileceği ve bu iki dozun biri zehirlenmeden hemen sonra ve diğeri de üç saat sonra olmak üzere uygulamasının yapılması gerektiği bildirilmiştir (Rodrigo, 2017). Ayrıca antihistaminikler ve steroidler inflammatuar yanıtları azaltır (Al Abri, 2019). Bununla birlikte sodyum fenobarbital konvülsiyonları ve akciğer ödemi önleyen bir diğer maddedir (Mesquita, 2002; Mullen, 2019) ve kalsiyum glukonat kas

spazmlarını azaltıcı etkiye sahiptir (Ahmed vd, 2013). Söz konusu tedavi yöntemleri pratikte uygulanıyor olsada olası yan etkileri ve etkinliği hakkında fikir birliği görülmemektedir. Bunlara ek olarak etilendiamintetraasetik asit EDTA, heparin ve aristoloşik asit gibi küçük moleküllerin hiyalüronidazlar, fosfolipazlar A2 ve metaloproteazlar gibi akrep zehri enzimlerini nötralize ettiği bildirilmiştir (Laustsen vd., 2016).

1.5.2. Akrep Zehirlenmelerinde Antivenom Uygulama Dozu ve Yolları

Panzehir (antivenom) başlangıç dozu, semptomların şiddetine göre değişir. Vücut ağırlığı ve yaşa göre değişkenlik göstermez. Güneydoğu Anadolu'da bulunan kara akrep (*Androctonus crassicauda*) adlı akrep türü, öldürücü etkileri olan ciddi sistemik semptomlara neden olmaktadır. Bu tür zehirlenmelerde semptomatik tedavinin yanı sıra akrep antivenomu uygulanması gerekir (Gümüştekin vd. 2019). Lokal veya sistemik semptom yoksa tedaviye ihtiyaç olmadığı bildirilmiştir. Lokal belirtilerin dışında, huzursuzluk, terleme, sokma alanında ağrı, uyuşma veya soğukluk hissedilirse ve ayrıca düşük tansiyon belirtileri görülürse, bir veya iki flakon antiserum intravenöz yolla verilir. Eğer iyileşme olmazsa, bu dozun tekrarlanması için 1-2 saat beklenir. Bu belirtilere ilave olarak bulantı, taşikardi, kusma ve gallop ritmi tespit edilirse, 1-2 flakon antiserum intravenöz yolla verilir. Eğer gelişme gözlenmezse, aynı doz 1 ila 2 saat sonra yeniden alınabilir. Kranial otonomik veya somatik (nöromusküler fonksiyon bozukluğu) durumunda 5 flakon serum, 1:10 oranında sulandırılarak damar içine 30 dakika boyunca uygulanmalıdır. Eğer bir iyileşme gözlenmezse, bu doz 1 ila 2 saat sonra yeniden uygulanabilir. Antivenom uygulaması en fazla 10 flakonu aşmamalıdır (Gümüştekin vd., 2019).

Sarı akrep (*Mesobuthus gibbosus*) zehirlenmelerinde genel olarak sistemik toksisite görülmez ve panzehir uygulanması gerekmediği bildirilmiştir (Gümüştekin vd., 2019). Ancak, sistemik belirtilerle baş edemediğimiz durumlarda, destekleyici veya semptomatik tedavilere yanıt alamadığımızda, son çare olarak panzehir uygulamak gerekebilir. Türkiye'de bulunan akrep panzehiri, Anadolu sarı akrebi (*Mesobuthus*

gibbosus) türüyle özelleştirilmemiştir. Kara akrebe (*Androctonus crassicauda*) spesifik antivenomun, *Mesobuthus gibbosus* dahil başka türlere de etkili olabileceği belirtilmektedir (Gümüştekin vd., 2019).

Arizona bölgesinde bulunan *Centruroides sculpturatus* akrebi sokmalarında uygulanan antivenom, Anascorp (Rare Disease Therapeutics, Inc., Franklin, Tenn) kullanıldığı bildirilmiştir (Klotz vd., 2021).

1.5.3. Antivenom ve Antidotların Avantaj ve Dezavantajları

Geleneksel tedavi yaklaşımı, antivenomların kullanımı üzerine yoğunlaşmıştır. Ancak, antivenomlar etkili olmakla birlikte, çeşitli sınırlamaları ve riskleri bulunmaktadır. Antidot geliştirme çalışmaları, bu alanda yenilikçi ve daha güvenli alternatifler sunabildiği bildirilmiştir (Everts, 2016).

Antivenomlar, belirli bir hayvan zehrine karşı üretilen antikor preparatlarıdır. Ancak, kullanımında çeşitli dezavantajlar mevcuttur:

- **Anafilaksi Riski:** Antivenomlar, ciddi alerjik reaksiyonlara yol açabilir. Özellikle anafilaksi, ortaya çıkabilir. Bu durum, antivenomların sadece monitörize tıbbi ortamlarda uygulanabilmesini zorunlu kılar (Mustafa vd., 1999)
- **Sınırlı Etkinlik:** Antivenomların, sistemik semptomlar üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Bir araştırmada, akrep sokması sonrası antivenom uygulanmasına rağmen, sistemik semptomlarda belirgin bir iyileşme görülmemiştir (Abroug vd., 1999).
- **Üretim Zorlukları:** Antivenomların üretimi, yüksek maliyetli bir süreçtir ve uygun saklama koşulları gerektirir. Ayrıca, bölgesel farklılıklar nedeniyle, her akrep türüne özel antivenom üretilmesi güç bir hedef olmaktadır (Carrera-Fernández, 2023; Özcan 2008).
- **Soğuk Hava Deposu Grekliliği:** Yale Üniversitesi'nden immünolog Noah Palm, bu tür panzehirlerin soğuk zincir altında saklanması gerektiğini, maliyetlerinin yüksek olduğunu ve sadece spesifik türlerin zehrine karşı etkili olduğunu belirtmektedir (Sarah E., 2016).

Antidotlar, zehrin etkisini kimyasal yollarla nötralize eden bileşiklerdir. Akrep sokmalarında antidotların kullanımı, birçok avantaj sunabilir:

- Hedefe Yönelik Etki: Antidotlar, zehrin biyokimyasal mekanizmalarını spesifik olarak hedef alarak hem lokal hem de sistemik semptomları etkili bir şekilde yönetebilir (Everts, 2016).
- Daha Az Yan Etki: Antidotlar, antivenomlara kıyasla daha az alerjik reaksiyona neden olabilir ve daha güvenli bir tedavi seçeneği sunabilir (Everts, 2016).
- Geniş Spektrumlu Kullanım: Antidotlar, birden fazla akrep türüne karşı etkili olacak şekilde tasarlanabilir, bu da tedavi maliyetini ve süresini azaltabilir (Abroug vd., 1999).

2. MATERİYAL ve METOT

Bu araştırma, Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu'nun onayı (No: 49533702/24 ve 16 Mart 2023 tarihli protokol izni) dahilinde yapılmıştır. Laboratuvar hayvanlarına, Amerika Birleşik Devletler Ulusal Sağlık Enstitüleri tarafından belirlenen Laboratuvar Hayvanları Bakımı ve Kullanımı Kılavuzu standartlarına uygun şekilde insanca bakım sağlandı.

2.1. Deney Hayvanlar

Çalışmada, Kobra antitodunun akrep zehirlenmesine karşı etkinliğinin belirlenmesi amacıyla Afyon Kocatepe Üniversitesi Deney Hayvanları Araştırma ve Uygulama Merkezi'nden tedarik edilen 2-6 aylık 200 g ağırlığındaki 36 adet erkek rat kullanılmıştır. Ratlar, standart koşullarda ($22\pm1^{\circ}\text{C}$, 12 saat aydınlık/karanlık siklusuna sahip) tutuldu. Yem ve ad-libitum standart olarak serbestçe temin edebilmesi sağlandı. Bu ratlardan 6 grup oluşturuldu ve her grupta 6 adet rat bulunmaktadır. Yapılan tüm bulgular histopatolojik, hematolojik ve biyokimya bulguları başlıklar altında kaydedildi.

Gruplandırma;

Ratlar rastgele 6 eşit ($n=6$) gruba ayrıldı.

Grup 1 (G1) Kontrol grubu: sadece 0,25 ml serum fizyolojik deri altı (SC) yolla uygulandı.

Grup 2 (G2) Akrep zehir grubu: sadece 0,25 ml akrep zehri SC yolla uygulandı.

Grup 3 (G3) Önce Akrep zehri sonra Kobra antitodu grubu: Önce 0,25 ml SC yolla akrep zehri enjekte edilip 30 dakika (dk) sonra oral yolla 4 ml kobra antitodu uygulandı.

Grup 4 (G4) Akrep zehri ve Kobra antitodu aynı anda verilen grup: SC yolla 0,25 ml akrep zehri verilip ardından vakit kaybetmeden oral yolla 4 ml kobra antitodu uygulandı.

Grup 5 (G5) Önce Kobra antitodu sonra Akrep zehri verilen grup: önce oral yolla 4 ml kobra antitodu verildikten 30 dk sonra 0,25 ml SC yolla akrep zehri uygulandı.

Grup 6 (G6) Antidot verilen grup: Sadece oral yolla 4 ml kobra antidot uygulandı.

2.2. Akrep ve zehrin çıkartılması

ABAVAC firmasından 33 adet olgun *Androctonus crassicauda* türü akreplerden telson elektriksel uyarılma ile akrep zehri elde edildi. Sağılan akrep kullanım süresine kadar -20 °C saklandı. Kullanmadan önce 6 ml saf su ile sulandırıldıktan sonra 15.000 rpm’de 20 dk oda sıcaklığında (24°C) santrifüj edildi ve dibe çöken tortulu kısım uzaklaştırıldı. Çalışmadan önce 0,25 ml zehrin fareyi öldürme süresinin 1 saat 30 dakika olduğu tespit edildi ve akrep zehri 0,25 ml olarak belirlendi.

2.3. Antidot

ABAVAC firmasından tedarik edilen Kobra antidot içeriği; Melas, Safra, Salik asit ve sudan oluşan Tanik asit konsantresinden oluştuğu bildirilmiştir.

2.4. Hematolojik analiz

Hematolojik olarak kan örnekleri EDTA’lı tüplere alındıktan sonra Lökosit (WBC), Eritrosit (RBC), Hemogloblin (HGB), Hematokrit (HCT), Ortalama Eritrosit Hacmi (MCV), Ortalama Eritrosit Hemoglobini (MCH), Ortalama Eritrosit Hemoglobini Konsantrasyon (MCHC), Trombosit (PLT), Lenfosit (LYM) konsantrasyonlarının ölçümleri Sysmex Model: pocH-100iV Diff cihazıyla yapıldı.

2.5. Biyokimyasal analiz

Biyokimya parametreleri için alınan kan örnekleri antikoagulanlı kan tüplerine alındıktan sonra 4000 rpm devir 10 dakika santrifüj edildikten sonra ölçüm yapıldı. AST (Aspartat Aminotransferaz), ALT (Alanin aminotransferaz), GGT (Gamma GT) ve CK

(Creatinine Kinase) kolorimetrik yöntem kullanılarak MINDRAY-BS400 cihazında ölçüm yapıldı.

2.6. Histopatolojik analiz

Bu çalışmada kullanılan hayvanlar, deney sonunda kurban edildikten sonra, göğüs kafesi ve batin bölgesi cerrahi yöntemlerle açılmıştır. Batin bölgesinden karaciğer ve böbrek dokuları alınarak histopatolojik inceleme için hazır hale getirilmiştir. Bu süreçte, organların farklı bölgelerinden yaklaşık 0,5-1 cm² büyüklüğünde doku örnekleri alınmış ve bu örnekler doku takip kasetlerine yerleştirilmiştir.

Alınan doku örnekleri, fiksasyon amacıyla %10'luk nötral tamponlu formalin solüsyonuna konulmuştur. Fiksatif solüsyonu, her gün değiştirilerek tazelenmiş ve doku örnekleri bu solüsyonda 5 gün süreyle bekletilmiştir. Fiksasyon işleminin ardından dokular, akarsuda bir gece bekletilerek formaldehitten arındırılmıştır.

Daha sonra, dokularda bulunan suyun uzaklaştırılması amacıyla dehidratasyon işlemi gerçekleştirilmiştir. Bu işlem sırasında dokular sırasıyla %70, %80 ve %96'lık etanol çözeltilerinden geçirilmiş ve her biri 1 saat süreyle bekletilmiştir. Daha sonra absölü alkolde 1 saat süreyle bekletilen dokular, şeffaflaştırma amacıyla 30 dakika ve ardından 1 saat süreyle ksilen solüsyonlarında bekletilmiştir. Şeffaflaştırma işlemi tamamlanan dokular, önce yumuşak parafin içinde her saat değiştirilecek şekilde 2 saat, ardından sert parafin içinde 1 saat süreyle bekletilmiştir. Bu işlemin ardından dokular parafin bloklarına gömülmüştür.

Parafine gömülen doku örneklerinden mikrotom cihazı kullanılarak 4-6 µm kalınlığında kesitler alınmış ve bu kesitler hem normal hem de adezivli lamlara aktarılmıştır. Toplamda 36 kesit alınmış ve bu kesitler boyama işlemi için gruplandırılmıştır. Genel histolojik özelliklerin değerlendirilmesi amacıyla, alınan kesitler Hematoksilen&Eozin (H&E) boyama yöntemi ile boyanmıştır.

Histolojik doku takip işlemi aşağıdaki basamaklardan oluşmuştur:

1. Dokuların küçük parçalara ayrılması (trimming).
2. %10 nötral tamponlu formalin içinde 5 gün süreyle fiksasyon (her gün fiksatif değiştirilmiştir).
3. Fiksasyondan sonra dokular, akarsuda yıkanarak formaldehitten arındırılmıştır.
4. Dehidratasyon işlemi, sırasıyla %70, %80, %96'lık etanol çözeltilerinde ve ardından absolü alkolde 1 saat bekletilerek gerçekleştirilmiştir.
5. Şeffaflaştırma işlemi, ksilen solüsyonlarında sırasıyla 30 dakika ve 1 saat bekletilerek tamamlanmıştır.
6. Parafin bloklama işlemi, yumuşak parafin içinde 2 saat ve sert parafin içinde 1 saat süreyle gerçekleştirilmiştir.
7. Mikrotom aracılığıyla 4-6 µm kalınlığında kesitler alınmış ve lamalar üzerine yerleştirilmiştir.
8. Alınan kesitler H&E boyama yöntemiyle boyanarak incelenmeye hazır hale getirilmiştir.

2.7. Histopatoloji Skorlama/Derecelendirme

Doku örnekleri mikroskop altında incelenerek, hiperemi, hücrel dejenerasyon, sinüzoidal dilatasyon, tromboz oluşumu ve diğer histopatolojik değişiklikler, 0'dan 4'e kadar derecelendirildi (Bancroft ve Gamble, 2008).

2.8. İstatistik Analiz

Bu çalışmada grupların Hematoloji, Biyokimya ve Histopatoloji parametrelerine göre karşılaştırılmasında Tek Yönlü Varyans analizi (One Way ANOVA) kullanıldı. Her bir grubun ikili karşılaştırılmasında ise Duncan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Elde edilen sonuçlar aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. İstatistiksel önemlilik düzeyi 0,05 olarak alındı. Araştırmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS 26 paket programı kullanılarak yapıldı.

3. BULGULAR

Çalışmamızda; ratlardan alınan kan örnekleri ve doku örnekleri gerekli analizler yapılarak hematolojik, biyokimyasal ve histopatolojik açıdan sonuçları değerlendirildi.

3.1. Hematoloji Bulguları

Tüm gruplarda ölçtüğümüz hematolojik parametrelerin WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$), RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$), HGB (g/dL), HCT (%) ve LYM ($\times 10^3/\mu\text{L}$) değerlendirildiğinde kontrol grubu (Grup 1) istatistiksel anlamda ($p<0,05$), çalışma gruplarına göre konsantrasyonları düşük olduğu tespit edildi. MCV (fL), MCH (pg), MCHC (g/dL) ve PLT ($\times 10^3/\mu\text{L}$) konsantrasyonları istatistiki anlam ($p>0,05$) taşımaya da kontrol grubu (Grup 1) düşük konsantrasyonda olduğu tespit edildi.

WBC konsantrasyonu istatistiki ($p<0,05$) anlam ifade edecek şekilde en düşük Grup 1 (kontrol grubunda) ($9,23 \pm 4,39 \times 10^3/\mu\text{L}$), en yüksek Grup 3 ($18,83 \pm 3,94 \times 10^3/\mu\text{L}$) olarak ölçüldü. Diğer gruplarda ise ölçülen konsantrasyonlar Grup 2 ($11,57 \pm 3,65 \times 10^3/\mu\text{L}$), Grup 4 ($13,67 \pm 4,48$), Grup 5 ($16,33 \pm 5,98 \times 10^3/\mu\text{L}$), Grup 6 ($12,73 \pm 2,65 \times 10^3/\mu\text{L}$) şeklinde tespit edildi.

RBC konsantrasyonu Grup 1 ($7,70 \pm 0,23 \times 10^6/\mu\text{L}$) istatistiksel olarak ($p<0,05$) anlam ifade edecek şekilde düşük olduğu tespit edildi. Çalışma grupları gösterdiği artış sırasına göre Grup 2 ($8,63 \pm 0,81 \times 10^6/\mu\text{L}$), Grup 6 ($9,62 \pm 0,35 \times 10^6/\mu\text{L}$), Grup 3 ($9,69 \pm 0,96 \times 10^6/\mu\text{L}$), Grup 5 ($10,57 \pm 0,79 \times 10^6/\mu\text{L}$) ve Grup 4 ($11,31 \pm 0,54 \times 10^6/\mu\text{L}$) olarak tespit edildi.

HGB parametresi en düşük Grup 1 ($14,77 \pm 0,46$ g/dL) istatistiksel olarak ($p<0,05$) anlamlı olduğu tespit edildi. Gruplar sırasıyla artarak Grup 2 ($17,54 \pm 1,65$ g/dL), Grup 6 ($18,80 \pm 0,43$ g/dL), Grup 3 ($19,74 \pm 1,68$ g/dL), Grup 5 ($20,68 \pm 2,27$ g/dL) ve Grup 4 ($22,53 \pm 1,69$ g/dL) şeklinde tespit edildi.

HCT konsantrasyonu istatistiksel ($p<0,05$) anlam ifade edecek şekilde en düşük Grup 1 ($43,07 \pm 1,76$ %), en yüksek Grup 4 ($64,55 \pm 4,62$ %) olarak ölçüldü. Diğer gruplarda ise

artış sırasına göre Grup 2 ($49,86 \pm 5,59$ %), Grup 6 ($54,85 \pm 0,83$ %), Grup 3 ($56,14 \pm 4,94$ %), Grup 5 ($61,05 \pm 5,41$ %) olduğu ölçüldü.

MCV parametresi istatistiksel ($p > 0,05$) anlamda anlamlı çıkmasa da değer olarak en düşük Grup 1 ($55,93 \pm 1,54$ fL) olarak tespit edildi. Değer olarak artış sırasına göre Grup 4 ($57,08 \pm 2,05$ fL), Grup 6 ($57,12 \pm 2,69$ fL), Grup 2 ($57,94 \pm 2,45$ fL), Grup 3 ($58,00 \pm 0,93$ fL) ve Grup 5 ($58,40 \pm 0,94$ fL) değerleri tespit edildi.

MCH parametresi istatistiksel ($p > 0,05$) anlamda anlamlı çıkmasa da değer olarak en düşük Grup 1 ($19,18 \pm 0,83$ pg), en yüksek Grup 3 ($20,42 \pm 0,52$ pg) olduğu ve sırasıyla Grup 6 ($19,58 \pm 0,84$ pg), Grup 5 ($19,73 \pm 0,53$ pg), Grup 4 ($19,95 \pm 1,05$ pg) ve Grup 2 ($19,98 \pm 1,05$ pg) olarak tespit edildi.

MCHC parametresi en düşük Grup 5 ($33,81 \pm 1,00$ g/dL), en yüksek Grup 3 ($35,20 \pm 0,62$ g/dL) olduğu fakat istatistiksel ($p > 0,05$) anlamda anlamlı olmadığı tespit edildi. Rakamsal olarak artarak Grup 1 ($34,30 \pm 1,21$ g/dL), Grup 6 ($34,31 \pm 0,64$ g/dL), Grup 2 ($34,50 \pm 0,92$ g/dL) ve Grup 4 ($34,90 \pm 1,11$ g/dL) olarak ölçüldü.

PLT konsantrasyonu istatistiksel ($p > 0,05$) anlam fark olmadığı tespit edildi. Gruplar arasında en düşük Grup 1 ($1071,00 \pm 123,71 \times 10^3/uL$), en yüksek Grup 4 ($1399,67 \pm 312,06 \times 10^3/uL$) olarak tespit edildi. Sırasıyla artarak Grup 3 ($1205,20 \pm 468,14 \times 10^3/uL$), Grup 2 ($1230,80 \pm 237,68 \times 10^3/uL$), Grup 6 ($1240,00 \pm 105,09 \times 10^3/uL$) ve Grup 4 ($1299,50 \pm 174,75 \times 10^3/uL$) olarak tespit edildi.

LYM konsantrasyonu en düşük Grup 1 ($6,55 \pm 3,15 \times 10^3/uL$) istatistiksel ($p < 0,05$) anlamda anlamlı olduğu tespit edildi. En yüksek Grup 3 ($13,03 \pm 3,72 \times 10^3/uL$) olarak ve sırasıyla Grup 4 ($7,53 \pm 2,50 \times 10^3/uL$), Grup 2 ($7,87 \pm 1,65 \times 10^3/uL$), Grup 5 ($9,03 \pm 5,02 \times 10^3/uL$) ve en yüksek Grup 6 ($9,17 \pm 1,97 \times 10^3/uL$) olarak tespit edildi.

Çizelgeler 3.1. Hematolojik ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılması.

Gruplar	WBC (x10³/uL)	RBC (x10⁶/uL)	HGB (g/dL)	HCT (%)	MCV (fL)	MCH (pg)	MCHC (g/dL)	PLT (x10³/uL)	LYM (x10³/uL)
Grup 1 (G1)	9,23 ^c ± 4,39	7,70 ^d ±0,23	14,77 ^d ±0,46	43,07 ^e ±1,76	55,93±1,54	19,18±0,83	34,30±1,21	1071,00±123,71	6,55 ^b ±3,15
Grup 2 (G2)	11,57 ^{bc} ± 3,65	8,63 ^c ±0,81	17,54 ^c ±1,65	49,86 ^d ±5,59	57,94±2,45	19,98±1,05	34,50±0,92	1230,80±237,68	7,87 ^b ±1,65
Grup 3 (G3)	18,83 ^a ± 3,94	9,69 ^b ±0,96	19,74 ^b ±1,68	56,14 ^{bc} ±4,94	58,00±0,93	20,42±0,52	35,20±0,62	1205,20±468,14	13,03 ^a ±3,72
Grup 4 (G4)	13,67 ^{abc} ± 4,48	11,31 ^a ±0,54	22,53 ^a ±1,69	64,55 ^a ±4,62	57,08±2,05	19,95±1,05	34,90±1,11	1399,67±312,06	7,53 ^b ±2,50
Grup 5 (G5)	16,33 ^{ab} ± 5,98	10,57 ^a ±0,79	20,68 ^b ±2,27	61,05 ^{ab} ±5,41	58,40±0,94	19,73±0,53	33,81±1,00	1299,50±174,75	9,03 ^b ±5,02
Grup 6 (G6)	12,73 ^{bc} ± 2,65	9,62 ^b ±0,35	18,80 ^{bc} ±0,43	54,85 ^{cd} ±0,83	57,12±2,69	19,58±0,84	34,31±0,64	1240,00±105,09	9,17 ^b ±1,97
p	0,009*	0,000*	0,000*	0,000*	0,279	0,218	0,185	0,443	0,026*

*: p<0,05 a, b, c, d, e: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

3.2. Biyokimya Bulguları

Sunulan çalışmamızda, biyokimyasal parametrelerinden AST (U/L), ALT (U/L), GGT (U/L) ve CK (U/L) konsantrasyonları ölçüldü.

Biyokimyasal parametrelerden AST, Grup 1 ($97,53 \pm 19,72$ U/L) gruplar arasında istatistiksel ($p > 0,05$) anlamda anlamlı olmasa da değer olarak en düşük olduğu tespit edildi. En yüksek ise Grup 5 ($153,77 \pm 75,355$ U/L) olarak ölçüldü. Değer olarak artan sıraya göre Grup 2 ($106,65 \pm 37,07$ U/L), Grup 6 ($108,90 \pm 18,52$ U/L), Grup 3 ($140,82 \pm 50,058$ U/L), Grup 4 ($152,02 \pm 16,44$ U/L) ve Grup 5 ($153,77 \pm 75,355$ U/L) olarak tespit edildi.

ALT konsantrasyonu gruplar arasında istatistiksel ($p > 0,05$) anlamda farka rastlanmamıştır. ALT konsantrasyonu en düşük Grup 1 ($116,53 \pm 19,75$ U/L) olduğu tespit edildi. Grup 6 ($128,52 \pm 21,17$ U/L), Grup 2 ($133,00 \pm 34,68$ U/L), Grup 5 ($162,10 \pm 62,75$ U/L), Grup 4 ($162,70 \pm 12,80$ U/L) ve Grup 3 ($168,67 \pm 40,63$ U/L) olarak grup sırasına göre arttığı tespit edildi.

GGT konsantrasyonunda istatistiksel ($p > 0,05$) olarak anlamlı farka rastlanmamıştır. Çalışmadaki grupların konsantrasyon seviyeleri Grup 3 ($0,67 \pm 0,27$ U/L), Grup 1 ($0,80 \pm 0,36$ U/L), Grup 5 ($0,83 \pm 0,52$ U/L), Grup 6 ($0,92 \pm 0,26$ U/L), Grup 4 ($1,17 \pm 1,09$ U/L) ve Grup 2 ($1,55 \pm 1,40$ U/L) olarak sırasına göre arttığı tespit edildi.

CK konsantrasyonu gruplar arasında istatistiksel anlamda ($p < 0,05$) fark olduğu tespit edilmiştir. En düşük konsantrasyon seviyesine sahip olan Grup 5 ($709,17 \pm 261,12$ U/L) olarak tespit edildi. Ardından Grup 6 ($847,50 \pm 390,71$ U/L), Grup 1 ($918,83 \pm 618,80$ U/L), Grup 3 ($1572,33 \pm 119,84$ U/L), Grup 2 ($1691,17 \pm 1023,58$ U/L) ve en yüksek konsantrasyonun Grup 4'te ($2421,33 \pm 509,32$ U/L) olduğu ölçüldü.

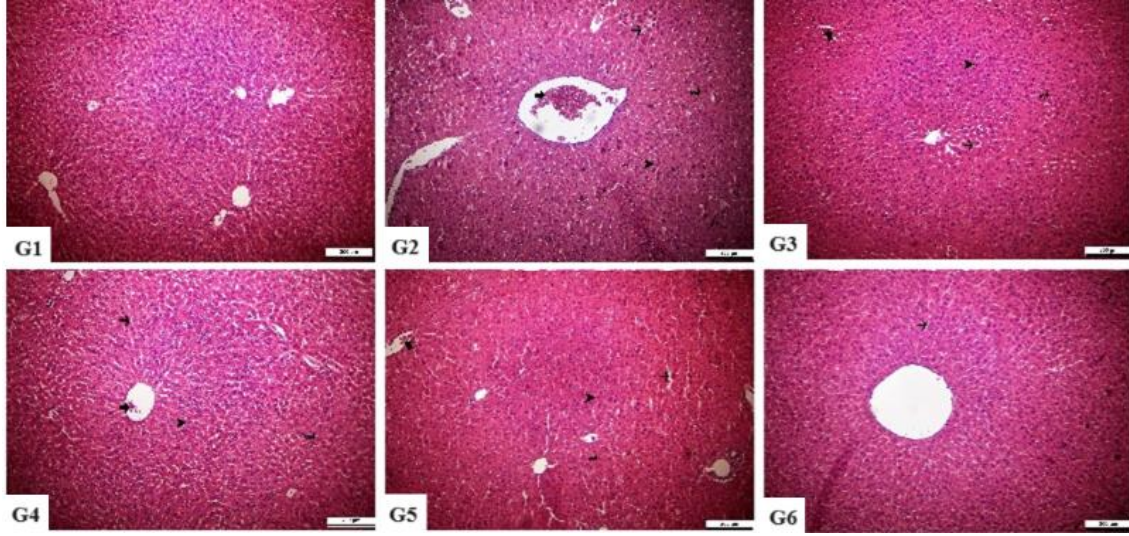
Çizelgeler 3.2. Biyokimya ölçümlerin gruplara göre karşılaştırılması.

Gruplar	AST (U/L)	ALT (U/L)	GGT (U/L)	CK (U/l)
Grup 1 (G1)	97,53±19,72	116,53±19,75	0,80±0,36	918,83 ^{cd} ±618,80
Grup 2 (G2)	106,65±37,07	133,00±34,68	1,55±1,40	1691,17 ^b ±1023,58
Grup 3 (G3)	140,82±50,058	168,67±40,63	0,67±0,27	1572,33 ^{bc} ±119,84
Grup 4 (G4)	152,02±16,44	162,70±12,80	1,17±1,09	2421,33 ^a ±509,32
Grup 5 (G5)	153,77±75,355	162,10±62,75	0,83±0,52	709,17 ^d ±261,12
Grup 6 (G6)	108,90±18,52	128,52±21,17	0,92±0,26	847,50 ^d ±390,71
p	0,087	0,079	0,439	0,000*

*: p<0,05 a, b, c, d: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

3.3. Histopatoloji Bulguları

Yapılan histopatolojik değerlendirmelerde karaciğer G1 (kontrol grubu) sağlıklı bir karaciğer yapısındayken G2, G3, G4, G5 gruplarında vena centraliste hiperemi, sinuzoidal dilatasyon alanları, kupffer yıldız hücre aktivasyonunda artış, hepatositlerde dejeneratif değişiklikler tespit edildi (p<0,05).



Resimler 3.1. Karaciğer dokusuna gruplara ait kesitleri (Kalınok: Vena Centraliste Hiperemi, İnceok: Sinuzoidal Dilatasyon Alanları, Kıvrımlık: Kupffer Yıldız Hücre Aktivasyonunda Artış, Okbaşı: Hepatositlerde Dejeneratif Değişiklikler)

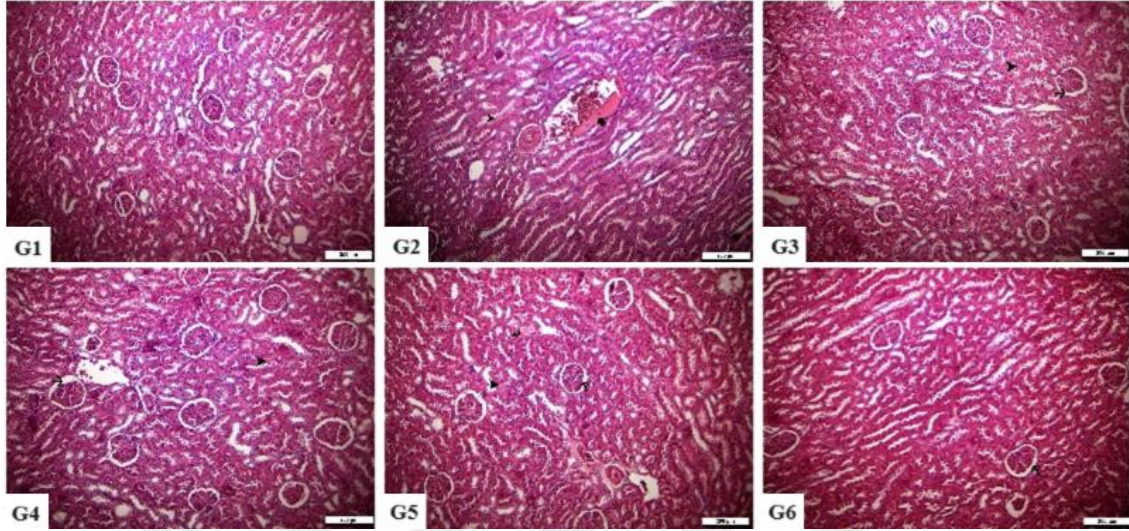
Çizelgeler 3.3. Karaciğer dokusunun gruplara göre karşılaştırılması.

Gruplar	Vena Centraliste Hiperemi	Sinuzoidal Dilatasyon Alanları	Kupffer Yıldız Hücre Aktivasyonu	Hepatositlerde Dejeneratif Değişiklikler
G1	0,00 ^c ±0,00	0,00 ^d ±0,00	0,00 ^d ±0,00	0,00 ^d ±0,00
G2	3,00 ^a ±0,00	3,00 ^a ±0,00	3,00 ^a ±0,00	3,00 ^a ±0,00
G3	1,17 ^b ±0,41	1,17 ^b ±0,41	1,00 ^c ±0,00	1,00 ^c ±0,00
G4	1,33 ^b ±0,52	1,50 ^b ±0,55	1,50 ^b ±0,55	1,50 ^b ±0,55
G5	1,33 ^b ±0,52	1,00 ^b ±0,00	1,00 ^c ±0,00	1,00 ^c ±0,00,
G6	0,17 ^c ±0,41	0,50 ^b ±0,55	0,17 ^d ±0,41	0,17 ^d ±0,41
p	0,000*	0,000*	0,000*	0,000*

*: p<0,05 a, b, c, d, e: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir (p<0,05).

Böbrekte ise G1 (kontrol grubu) ve G6 grupları sağlıklı bir böbrek yapısına sahipken G2 grubunda damarlarda hiperemi ve tromboz oluşum alanı, tubulus epitel hücrelerinde dejenerasyon alanları tespit edilirken G3, G4, G5 gruplarında glomerulus bowman

boşluğunda genişleme, tubulus epitel hücrelerinde dejenerasyon alanları saptandı ($p<0,05$).



Resimler 3.2. Böbrek dokusunun gruplara göre kesitleri (Kalınok: Damarlarda Hiperemi ve Tromboz Oluşum Alanı, İnceok: Glomerulus Bowman Boşluğunda Genişleme, Okbaşı: Tubulus Epitel Hücrelerinde Dejenerasyon Alanları)

Çizelgeler 3.4. Böbrek dokusunun gruplara göre karşılaştırılması

Gruplar	Damarlarda hiperemi ve tromboz oluşum	Glomerulus Bowman Boşluğunda Genişleme	Tubulus Epitel Hücrelerinde Dejenerasyon Alanları
G1	0,00 ^d ±0,00	0,00 ^d ±0,00	0,00 ^d ±0,00
G2	3,00 ^a ±0,00	3,00 ^a ±0,00	3,00 ^a ±0,00
G3	1,00 ^c ±0,00	1,00 ^c ±0,00	1,17 ^c ±0,41
G4	1,50 ^b ±0,55	1,50 ^b ±0,55	1,50 ^b ±0,55
G5	1,00 ^c ±0,00	1,00 ^c ±0,00	1,00 ^c ±0,00
G6	0,00 ^d ±0,00	0,00 ^d ±0,00	0,00 ^d ±0,00
p	0,000*	0,000*	0,000*

*: $p<0,05$ a, b, c, d, e: Aynı sütunda farklı harfleri taşıyan ortalamalar arasındaki farklar önemlidir ($p<0,05$).

4. TARTIŞMA

Çalışmamızda, ölçülen tüm hematolojik parametreler G1 (kontrol grubu) grubunda normal referans aralıklarda tespit edildi (Baker vd., 1979; Suckow vd., 2006; Charles River Laboratories, 2006; Jacob Filho vd., 2018; A. Novozhilov vd. 2012; N. Lindstrom, 2015). WBC konsantrasyonu Grup 1’de ($9,23 \pm 4,39 \times 10^3/\text{uL}$), tüm çalışma grupları arasında istatistiksel anlamda ($p < 0,05$) en düşük olarak tespit edilirken, Grup 3’te ise ($18,83 \pm 3,94 \times 10^3/\text{uL}$) en yüksek değer belirlendi. Abd-Elbaseer vd. (2022), yapmış oldukları çalışmada akrep zehirlenmelerinin şiddetiyle WBC konsantrasyonun seviyesinin doğru orantıda arttığını tespit etmişlerdir. Borges ve Roman (2023) yapmış oldukları çalışmada lökositozun sokma sonrasında geçen süre ve panzehirin özgüllüğü ile ilgili faktörlerin zehirlenme sonucunda rol oynadığını tespit etmişlerdir. Bir başka çalışmada zehirlenmenin histopatolojik belirtilerinin sırasıyla veya eş zamanlı olarak sitokinler ve komplement sistem tarafından aracılık edilebileceğini ve bunun da doku hasarı oluşturmak için lökositleri aktive ettiğini bildirmiştir (Adi-Bessalem vd., 2008). Bir diğer çalışmada akrep zehrinin farelerde kan nötrofilisini indüklediği sonucuna varılmış ve bu durum nötrofillerin kemik iliğinden Platelet Aktive Edici Faktör (PAF) reseptörüne bağımlı mobilizasyonu ile açıklanmaktadır (Borges, 2000). Çalışmamızda da akrep zehri uygulanan gruplarda WBC konsantrasyonunda da kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar yapılan diğer çalışmalar ile paralellik arz etmektedir. (Bertazzi vd. 2003; Bouaziz vd., 2006; Suckow vd., 2006; Bouaziz vd., 2008; Tunç vd. 2022)

RBC konsantrasyonu en düşük G1 grubu ($7,70 \pm 0,23 \times 10^6/\text{uL}$) tespit edildi ve en yüksek değer Grup 4’te ($11,31 \pm 0,54 \times 10^6/\text{uL}$) ölçüldü ve gruplar arası istatistiki fark ($p < 0,05$) olduğu tespit edildi. Bu durumun akut akrep sokmalarına karşı vücudun verdiği immün yanıtla ilişkili olabileceği ve özellikle, inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak kemik iliği aktivasyonunun artabileceği ve bunun sonucu olarak RBC üretiminin hızlanabileceği yapılan çalışmada tespit edilmiştir (Chippaux ve Goyffon, 2008). Cusinato vd. (2010) yapmış olduğu çalışmada akrep zehri enjekte edilen ratlarda RBC sayısının yüksek olduğunu tespit etmişler ve bu durumun dehidrasyon sonucu olan Hemokonsantrasyondan kaynaklandığını bildirmiştir. Bahloul vd., (2010) yaptıkları

çalışmada akrep sokmalarında kullanılan antivenomun hematolojik parametreler üzerindeki etkilerini incelemişler ve antidot kullanımının RBC konsantrasyonunda önemli artışlara neden olduğunu rapor etmişler ve antidot uygulamasının hematopoietik sistem üzerindeki olumlu etkilerini göstermektedir. Hemiscorpius lepturus zehrine odaklanan bir çalışmada, zehir uygulamasının ardından RBC sayısı ve hemoglobin seviyelerinde önemli azalmalar gözlemlenmiş, fakat antivenom tedavisi bu hematolojik parametrelerde istatistiksel olarak önemli iyileşmeler sağlamadı ve bu da zehir kaynaklı hemolizi tersine çevirmede sınırlı kaldığı bildirilmiştir (Jalali vd., 2011). Magdy vd. (2022) yapmış oldukları çalışmalarında akrep sokmasına maruz kalan hastalarda hemoglobin seviyesi, hematokrit değeri ve toplam lökosit sayısında belirgin artışlar olduğunu bildirmişlerdir.

HGB konsantrasyonu G1'de ($14,77 \pm 0,46$ g/dL) referans aralıklarda tespit edilirken (Baker vd., 1979; Suckow vd., 2006; Charles River Laboratories, 2006; Jacob Filho vd., 2018; A. Novozhilov vd. 2012; N. Lindstrom, 2015) en yüksek değer Grup 4'te ($22,53 \pm 1,69$ g/dL) ölçüldü ve gruplar arası istatistiksel fark ($p < 0,05$) olduğu tespit edildi. Literatürde akrep zehrinin hemoliz ve vasküler geçirgenlik artışı ile inflamatuvar yanıt tetikleyebileceği, bu mekanizmaların da kompanse edilebilir bir yanıt olarak eritropoezi uyarak HGB düzeyini artırabileceği bildirilmiştir (Düzgün vd., 2020). Bununla birlikte antidot kullanımının inflamatuvar süreci azaltabileceği ve hemoglobin seviyelerinin kontrol edilmesine katkı sağlayabileceği de bildirilmiştir (Tolunay vd., 2014). Bir başka çalışmada akrep zehrinin, eritrositlerin hasarına ve hemoglobinin serbest kalmasına yol açarak oksijen taşıma kapasitesini etkilemesi, organizmada hipoksiye karşı gelişen yanıtların bir sonucu olarak eritropoetik aktivitenin artışına neden olabileceği bildirilmiştir (Valavi, 2008). Bahloul vd. (2002) yapmış oldukları çalışmada akrep zehrinin hemoglobin konsantrasyonunda artışa neden olduğunu ve bu artışın akciğer ödemi ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda da akrep zehri uygulanan gruplarda hemoglobin değerinin istatistiksel ($p < 0,05$) olarak anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ancak, hemoglobin değerinin düştüğünü bildiren çalışmalar da mevcuttur (Valavi ve Ansari, 2008).

Çalışmamızda, akut akrep zehirlenmesine maruz kalan ratların farklı gruplarında HCT konsantrasyonlarının istatistiksel ($p < 0,05$) olarak anlamlı farklılıklar gösterdiği tespit

edildi. En düşük HCT konsantrasyonu Grup 1'de ($43,07 \pm 1,76$ %) referans aralıklarda ölçüldü (Baker vd., 1979; Suckow vd., 2006; Charles River Laboratories, 2006; Jacob Filho vd., 2018; A. Novozhilov vd. 2012; N. Lindstrom, 2015). En yüksek ise Grup 4'te ($64,55 \pm 4,62$ %) olarak tespit edildi. Akut akrep zehirlenmelerinde hematokrit (HCT) konsantrasyonunun önemi, bir dizi araştırmada incelenmiş ve örneğin *Aegaeobuthus nigrocinctus* türü akrep zehrinde yapılan bir çalışmada, HCT konsantrasyonunda artış tespit edilmiştir (Bakır vd., 2021). Benzer şekilde, Rodríguez vd. (2015) ve Bahloul (2002) yapmış oldukları çalışmada, akrep zehirlenmesinin ardından hematokrit seviyelerinin belirgin bir şekilde arttığını ve bu artışın zehrin neden olduğu hemokonsantrasyon ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. El-Amin vd. (1991) ise, akrep zehirlenmesine maruz kalan çocuklarda hematokrit seviyelerinin önemli ölçüde arttığını ve bunun hipovolemik şok ile ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Murthy vd. (2000) tarafından gerçekleştirilen bir başka çalışma, akrep zehirlenmesinin ardından gelişen vasküler geçirgenlik artışı ve sıvı kaybı nedeniyle hematokrit seviyelerinde belirgin bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Bu durum, çalışmamızda gözlemlenen HCT konsantrasyonlarındaki artışları desteklemektedir. Ayrıca, Patel vd. (2017) tarafından yapılan bir çalışmada, akrep zehirlenmesinin neden olduğu toksik etkiler nedeniyle hematokrit seviyelerinde belirgin bir artış olduğunu ve bu artışın zehrin direkt etkileri ve vücudun inflamatuvar yanıtıyla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

MCV (Ortalama Eritrosit Hacmi) konsantrasyonu G1 grubu ($55,93 \pm 1,54$ fL) referans aralıklarında tespit edilirken (Baker vd., 1979; Suckow vd., 2006; Charles River Laboratories, 2006; Jacob Filho vd., 2018; A. Novozhilov vd. 2012; N. Lindstrom, 2015) en yüksek Grup 5 ($58,40 \pm 0,94$ fL) olarak tespit edildi. Çalışma gruplarına göre istatistiksel anlamda ($p > 0,05$) bir fark olmadığı ölçüldü. MCV konsantrasyonundaki artışın karaciğer hasarından kaynaklandığını bildirmişlerdir (Hamedy vd., 2012). Akrep zehirlenmelerinde antidot tedavisi sonrası MCV değerlerinin izlenmesi, tedavinin etkinliğini değerlendirmek için önemli bir parametre olduğu bildirilmiştir. (Chippaux ve Goyffon, 2008). Genel olarak, zehirlenme vakalarında MCV parametresi tek başına bir belirleyici olmadığı, ancak diğer hematolojik parametrelerle birlikte değerlendirildiğinde anlamlı bilgiler sunabileceği bildirilmiştir (White, 2013). İstatistiksel olarak anlamlı olmayan sonuçların klinik açıdan tamamen anlamsız olmadığı ve özellikle zehirlenme ve

acil durumlarda, küçük değişikliklerin bile klinik olarak önemli olabileceğinin unutulmayacağı bildirilmiştir (Altman, 1991). MCV değerlerindeki değişiklikler genellikle anemiler ve diğer hematolojik bozukluklarla ilişkilendirilirken akut zehirlenme durumlarında bu parametrenin nasıl etkilendiği konusu net olmadığı tespit edilmiştir (Hoffbrand vd., 2016).

Hematolojik parametrelerden olan MCH (Ortalama Eritrosit Hemoglobini) ve MCHC (Ortalama Eritrosit Hemoglobini Konsantrasyon) konsantrasyonları istatistiksel ($p>0,05$) anlamlılık taşımadığı ancak gruplar arasında değişiklik gösterdiği belirlenmiştir. MCH için Grup 1 ($19,18\pm0,83$ pg) ve MCHC için de Grup 1 ($34,30\pm1,21$ g/dL) en düşük seviyede ölçüldü. En yüksek ise MCH için Grup 3 ($20,42\pm0,52$ pg) ve MCHC için de Grup 3 ($35,20\pm0,62$ g/dL) olarak tespit edildi. Mevcut veriler doğrultusunda geçmişte yapılan bazı çalışmalar, zehir ve antidot uygulamalarının bu parametreler üzerinde belirgin bir etki yaratmadığını göstermiştir (Nath ve Mukherjee, 2023; Echeverry ve Correa Salgado, 2019). Magdy vd. (2022) yapmış oldukları çalışmada akrep zehrinin eritrositlerde minimal düzeyde yapısal değişikliklere neden olduğunu, ancak bu değişikliklerin MCH ve MCHC gibi parametrelerde anlamlı farklılıklara yol açmadığını bildirmiştir. Echeverry ve Correa Salgado, (2019) yapmış olduğu çalışmada benzer şekilde antidot uygulamalarının, eritrositlerin hemoglobin içeriği ve konsantrasyonunu değiştirmedini bildirmiştir. Yapılan bir çalışmada MCH parametresinin yükseldiğini ve bununla makroskobik ve mikroskobik pulmoner kanamalardan kaynaklandığını tespit etmişlerdir (Ait Laaradia vd., 2018).

PLT konsantrasyonu G1 grubu ($1071,00\pm123,71$) referans aralıkların olduğu tespit edildi (A. Novozhilov vd. 2012; N. Lindstrom, 2015; Jacob Filho vd., 2018). Çalışma grupları arasında istatistiksel anlamda ($p>0,05$) bir fark olmadığı ölçüldü. PLT konsantrasyonunda istatistiksel anlamda ($p>0,05$) bir fark olmasa da Smith vd., (2021) yapmış oldukları çalışmada küçük değişimlerin biyolojik olarak dikkate alınması gereken önemli etkileri temsil edebileceğini bildirmiştir. Zehir ve antidot çalışmalarında trombosit (PLT) seviyelerinin istatistiksel anlamlılık göstermese de biyolojik olarak önemli olabileceği bildirilmiştir (Konca vd., 2014; Tran vd., 2017).

Birçok çalışmada trombosit artışı (trombositoz) gözlemlenmiş ve bu artışın klinik şiddetle ilişkilendirildiği bildirilmiştir (Bouaziz vd., 2006; Bouaziz vd., 2008; Çağlar vd., 2015;

Tunç vd., 2022). Bir başka çalışmada antidotun, trombosit üretimini tek başına uyarabileceği veya trombosit tüketimini azaltabileceğini tespit edilmiştir (Lamraoui vd., 2020). Konca vd. (2014) yapmış oldukları çalışmada antidotun bu potansiyel etkisi, trombositlerin stabilizasyonunda veya üretim hızında artışa işaret ettiğini bildirmiştir. Akrep zehri ile birlikte antidot uygulamasının trombosit konsantrasyonlarını daha da yükseltebileceği ve antidotun zehrin trombositler üzerindeki toksik etkilerini hafifletebileceği veya ortadan kaldıracabileceğini tespit etmiştir (Riaño-Umbarila vd., 2016).

LYM konsantrasyonu Grup 1’de ($6,55 \pm 3,15 \times 10^3/\text{uL}$) referans aralıklarında olduğu tespit edildi (Baker vd., 1979; Suckow vd., 2006; Charles River Laboratories, 2006; Jacob Filho vd., 2018; A. Novozhilov vd. 2012; N. Lindstrom, 2015). Grup 1 ($6,55 \pm 3,15 \times 10^3/\text{uL}$) istatistiksel ($p < 0,05$) anlamda en düşük tespit edildi. En yüksek Grup 3 ($13,03 \pm 3,72 \times 10^3/\text{uL}$) olarak ve sırasıyla Grup 4 ($7,53 \pm 2,50 \times 10^3/\text{uL}$), Grup 2 ($7,87 \pm 1,65 \times 10^3/\text{uL}$), Grup 5 ($9,03 \pm 5,02 \times 10^3/\text{uL}$) ve en yüksek Grup 6 ($9,17 \pm 1,97 \times 10^3/\text{uL}$) olarak tespit edildi. Akrep sokmalarında lenfosit artışını bildiren çalışmaları 3 başlıkta inceleyebiliriz. Bunlardan biri Fukuhara (2003) yapmış olduğu çalışmada enflamatuvar yanıt ve immün aktivasyonuyla yani akrep zehir içeriğinde bulunan toksinler, inflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6) salınımını uyarır ve bu da kemik iliğinden lenfositlerin salınımını arttırdığı bildirilmiştir. İkicisi ise T hücre aktivasyonu ve proliferasyonudur. Chippaux (2012) yapmış olduğu çalışmada akrep zehrinin içerdiği antijenik bileşikler T hücrelerinin aktivasyonuna ve proliferasyonuna neden olmuş ve aktif hale gelen T ve B hücreleri uyarılar sonucu antikör üretimini arttırdığı tespit etmiştir. Üçüncü ve zayıf bir neden olan sekonder bakteriyel enfeksiyon ise akrep sokmaları sonrası ciltte ve dokuda oluşan yaraların sekonder bakteriyel enfeksiyonlara açık hale gelmesidir ve bu enfeksiyonlar vücudun bağışıklık sisteminin daha fazla lenfosit üretmesine sebep verdiği bildirilmiştir (Bawaskar ve Bawaskar, 2012).

Murthy vd. (2019) tarafından yapılan bir çalışmada, akrep zehirlenmesine maruz kalan hastalarda lenfosit sayısının arttığı ve antidot tedavisi sonrası bu seviyenin normale döndüğü bildirilmiştir. Benzer şekilde, Belghith (1999) tarafından yürütülen bir çalışmada, antidot uygulaması yapılan hastalarda lenfosit düzeylerinin anlamlı derecede arttığı ve bu durumun immün yanıtın güçlenmesiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca,

Adi-Bessalem vd. (2013) tarafından yapılan bir araştırmada, farklı antidotların immün yanıt üzerindeki etkileri karşılaştırılmış ve bazı antidotların lenfosit düzeylerini daha çok artırdığı tespit edilmiştir.

Akrep venomlarının hematolojik değerler üzerinde olumsuz etkilerin oluşturabileceği bildirilmiştir. (Bakır vd. 2021; El Hidan vd., 2016).

Akrep zehirlenmesinin neden olduğu değişiklikleri Kreatin Kinaz (CK), Aspartat Amino Transferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT) ve Gama-Glutamil Transferaz (GGT) gibi biyokimyasal belirteçlerle belirlendiği bildirilmiştir (Pessini vd., 2001; Costal-Oliveira vd., 2012; Pinto vd., 2010). Çalışmamızda Biyokimyasal parametrelerde, AST, ALT, GGT değerlerinde istatistiksel anlamda ($p>0,05$) fark olmadığı ölçüldü. Kreatin kinaz (CK) konsantrasyonunda istatistiksel anlamda ($p<0,05$) fark olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda, AST (Aspartat Aminotransferaz) seviyeleri Grup 1 ($97,53\pm19,72$ U/L) en düşük AST seviyesine sahip iken en yüksek konsantrasyon Grup 5 ($153,77\pm75,355$ U/L) olarak belirlendi. Benzer şekilde, Lima vd. (2014) yaptıkları çalışmada, antidot uygulamasının zehrin etkilerini tamamen ortadan kaldırmadığı, ancak belirli bir düzeyde hafiflettiğini bildirmiştir. El ve Çelikkaya (2020) araştırmasında ise zehrin antidot ile nötralize edilmesinin zamanlaması ve dozajına bağlı olarak değişebileceğini belirtmiş ve antidotun etkili olabilmesi için erken dönemde uygulanması gerektiğini bildirmiştir. Yapılan bir başka çalışmada Wistar sıçanlarının akrep zehri enjekte edildikten sonra AST konsantrasyonunun arttığını tespit etmişlerdir (Costal-Oliveira vd., 2015).

Çalışmamızda ALT (Alanin Aminotransferaz) konsantrasyonlarının farklı gruplar arasında istatistiksel olarak ($p>0,05$) anlamlı bir fark göstermediği tespit edilmiştir. Ancak, bu durum gruplar arasındaki ALT seviyelerinin gözlemlenen yükselişin dikkate almamıza engel değildir. Grup 1'de ($116,53\pm19,75$ U/L) en düşük ALT konsantrasyonu gözlenmiş olup, bu grup kontrol grubu olarak tanımlanmıştır. Gruplar arasında artan ALT seviyeleri sırasıyla Grup 6 ($128,52\pm21,17$ U/L), Grup 2 ($133,00\pm34,68$ U/L), Grup 5 ($162,10\pm62,75$ U/L), Grup 4 ($162,70\pm12,80$ U/L) ve Grup 3 ($168,67\pm40,63$ U/L) olarak belirlenmiştir.

Akrep zehrinin dozu ve uygulama süresi gibi faktörlere bağlı olarak karaciğerde ciddi bir hasara yol açmadığını bildirmişlerdir (Boju, 2016; Lamraoui vd., 2015). Lewis (2012)

alışmalarında, antidotların karaciğeri koruyucu etkilerini araştırmışlar ve ALT düzeyleri açısından belirgin bir fark yaratmadığını ortaya koymuşlardır.

Wilson ve Robinson (2020) yapmış oldukları çalışmada zehir ve antidot uygulamaları sonrasında ALT konsantrasyonlarında gözlenen değişiklikler, zehrin dozu, uygulama süresi ve antidotun koruyucu etkisi gibi birçok faktörden etkilendiğini bildirmişlerdir. Abroug vd. (1999) yapmış oldukları farklı bir çalışmada akrep zehrinin karaciğer hücrelerine zarar vererek ALT'nin seruma salınmasına neden olduğu ve hepatotoksik etki ettiğini tespit etmişlerdir. Bir başka çalışmada Akrep zehrine karşı antidot uygulamasının, zehrin toksik etkilerini tamamen nötralize edememesi ve karaciğer üzerinde kombine bir toksik etki yaratabileceğini bildirmiştir (Cupo, 2015).

Bu çalışmada, farklı grupların GGT (Gamma Glutamil Transferaz) konsantrasyonları incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Çalışmadaki grupların GGT konsantrasyon seviyeleri sırasıyla Grup 3 ($0,67\pm0,27$ U/L), Grup 1 ($0,80\pm0,36$ U/L), Grup 5 ($0,83\pm0,52$ U/L), Grup 6 ($0,92\pm0,26$ U/L), Grup 4 ($1,17\pm1,09$ U/L) ve Grup 2 ($1,55\pm1,40$ U/L) olarak belirlenmiştir. Bu bulgular, GGT konsantrasyonlarının farklı gruplar arasında istatistiksel anlamda bir fark olmadığı, ancak genel bir artış eğilimi olduğunu ortaya koymaktadır.

Bawaskar ve Bawaskar (2012) yapmış oldukları çalışmada akrep zehirlenmesi tedavisinde antidotun önemine dikkat çekerek, antidot uygulamalarının özellikle karaciğer enzimleri üzerindeki artışları dengeleyerek zehrin olumsuz etkilerini azaltabileceğini bildirmiştir. Androctonus bicolor akrep zehrinin sıçanlarda karaciğer enzimleri üzerindeki etkilerini inceleyen bir çalışmada, serum GGT aktivitelerinde belirgin bir azalma tespit edilmiştir. (Al-Asmari vd., 2015). Radmanesh (2013) yapmış olduğu çalışmasında her ne kadar Hemiscorpius lepturus (H. lepturus) akrep sokmasının cilt üzerindeki etkilerine odaklansa da GGT seviyelerindeki değişikliklerin genel toksikolojik etkilerle ilişkilendirilmesi, zehrin sistemik etkilerinin bir yansıması olabileceği bildirilmiştir. Mirakabadi (2013) H. Lepturus türü akrep ile yapmış olduğu çalışmada böbrek ve kan toksisitesi genellikle eşzamanlı olarak ortaya çıktığını bildirilmiştir. Bu durum, toksinin böbrek dokusuna bağlanarak hasara neden olabileceğini düşündürmektedir. Abroug vd. (2003) yapmış oldukları çalışmalarında, antidotun GGT

seviyelerini kontrol grubuna yakın seviyelerde tutma potansiyeli olduğunu bildirmiştir. Birçok çalışmada gözlemlenen GGT seviyeleri, akrep zehirlenmesinin karaciğer üzerindeki etkilerinin değişken olabileceğini ve antidotun bu etkileri hafifletebileceği tespit edilmiştir (Ismail, 2010; Al-Asmari ve Khan 2015; Cupo, 2015). Winstone vd. (2007) tarafından yapılan bir çalışmada, akrep zehrinin karaciğer enzimlerinde, özellikle de GGT seviyelerinde artışa neden olduğu ve bu çalışmada gözlemlenen artışın istatistiksel olarak anlamlı olmaması, zehrin GGT üzerinde doğrudan bir etkisinin olmayabileceğini veya bu etkinin yeterince belirgin olmadığını bildirmiştir.

CK seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmuştur ($p<0,05$). En düşük CK konsantrasyonu Grup 5'te ($709,17\pm261,12$ U/L) ve en yüksek CK konsantrasyonu ise Grup 4'te ($2421,33\pm509,32$ U/L) ölçülmüştür. Yapılan birçok çalışmada akrep zehrinin kas dokusunda ciddi hasara neden olduğu ve bu da akrep zehrinin kardiyovasküler ve kas sistemine zarar verdiğini bildiren literatürlerle uyumludur (Goyffon vd., 2012; Warrell, 2010). CK konsantrasyonunun artma sebebinin akrep zehrinin hücre membranına zarar vererek enzimlerin kana hızlı bir şekilde salınması ve kas dokusu hasarından kaynaklandığı bildirilmiştir (Delgado-Prudencio vd., 2022; Ahmad Salarian vd., 2012; Pinto vd., 2010). Petricevich vd. (2010) antidot ve zehir etkileşiminin kas dokusunda enzim salınımını nasıl etkilediğini inceleyen bir çalışma yapmış ve antidotun hücresel hasarı minimize ettiğini bildirmiştir. De Rezende vd. (1995) tarafından yapılan çalışmada, antidotun belirli durumlarda tam koruma sağlayamayabileceği vurgulanmış ve antidotun etkisi, belirli bir düzeye kadar etkili olsa da bazı durumlarda zehrin neden olduğu biyokimyasal hasar tamamen önlenemeyeceğini bildirmişlerdir. Ersoy vd. (2017) yapmış oldukları çalışmada, antidotların, özellikle nörotoksik zehirlere karşı, kas dokusunda meydana gelen hasarı azaltabileceğini ve CK salınımını sınırlandırabileceğini bildirmiştir. Darkaoui vd. (2023), antidot ve zehrin birlikte kullanıldığında, beklenmedik enzim artışlarına neden olabileceğini ve bu durumun kas dokusunda aşırı enzim salınımına yol açabileceğini bildirmiştir. Yapılan bir başka çalışmada antidotun tek başına uygulanmasının, zehrin yaratabileceği kas hasarını önemli ölçüde azalttığını ortaya koymuş ve antidotun önleyici bir tedavi olarak potansiyeli olduğunu bildirmişlerdir (Bawaskar ve Bawaskar, 2012).

Akrep zehirlenmesi durumunda, vücudun hayati organları tarafından kullanılamayan enerji, çeşitli organların işlev görememesine ve sonuç olarak ölüme sebep olabilecek çoklu organ yetmezliğine yol açtığı bildirilmiştir (Petricevich 2010). Yapılan çalışmalarda zehir enjeksiyonu sonrasında en yüksek toksin konsantrasyonu böbreklerde, karaciğerde, kalpte ve akciğerlerde bulunmuştur (Bahloul vd.,2004; Pessini vd., 2001).

Çalışmamızda sadece akrep zehri uyguladığımız grup ile kobra antidotu uyguladığımız grup arasında karaciğer dokusunun histopatolojik bulgularında istatistiki fark ($p<0,05$) olduğu tespit edildi. G1 (Kontrol grubu) ve G6 (Antidot grubu) sağlıklı organ yapısına sahipken karaciğerdeki en yüksek hasar G2 (Akrep zehri) grubu olduğu tespit edildi. Akrep zehri ve Antidot uyguladığımız G3 (Önce Akrep zehri sonra Kobra antidotu), G4 (Akrep zehri ve Kobra antidotu aynı anda) ve G5 (Önce Kobra antidotu ve sonra Akrep zehri) gruplarında, G2 (Akrep Zehri verilen) grubuna göre hasarın daha az olduğu tespit edildi. Bu hasarlar (değişiklikler) sırayla vena centraliste hiperemi, sinuzoidal dilatasyon alanları, kupffer yıldız hücre aktivasyonunda artış ve hepatositlerde dejeneratif değişiklikler yer almaktadır.

El-Azab ve Moustafa (2019) yapmış oldukları çalışmada akrep zehrinin fare karaciğeri üzerindeki toksik etkileri histopatolojik ve biyokimyasal analizlerle incelenmiş ve akrep zehrinin hepatositlerde dejeneratif değişiklikler ve inflamatuvar yanıtlar gibi ciddi karaciğer hasarına yol açabileceğini bildirilmiştir. Soto-Blanco ve Sousa, (2018) yapmış oldukları çalışmada akrep zehrinin karaciğer fonksiyonu üzerindeki etkilerini ve karaciğer dokusunda meydana gelen histolojik değişiklikleri araştırmış ve akrep zehrinin karaciğerde nekroz, inflamasyon ve hepatosit dejenerasyonu gibi ciddi etkiler oluşturabileceğini tespit etmiştir. Darkaoui vd., (2023) yapmış oldukları çalışmada akrep zehrinin neden olduğu karaciğer toksisitesine karşı antivenomun koruyucu etkileri göz önüne alınmış ve antivenom kullanımının karaciğer üzerindeki bazı toksik etkileri hafifletmesine rağmen, tamamen engelleyemediğini bildirmişlerdir. Yapılan bir antidot çalışmasında ise akrep zehrinin karaciğer dokusunda oluşturduğu histopatolojik değişiklikleri ve geleneksel olan Thapsia garganica metanollü yaprak özütünün nasıl hafifletilebileceğini incelemiş ve zehrin karaciğer üzerinde ciddi hasara neden olduğunu, ancak Thapsia garganica metanollü yaprak özütünün bu hasarı azaltabileceği bildirilmiştir (Bouimeja vd., 2018). Razi Jalali (2007) yapmış oldukları çalışmada

karaciğerin akrep zehrine karşı geliştirdiği histopatolojik yanıtları incelemiş ve akrep zehrinin de bu tür etkilere (akrep zehri uygulanan gruplardaki histopatolojik değişiklikler) neden olabileceği bildirilmiştir. Bir başka çalışmada ise akrep zehirlenmelerinde Kupffer hücre aktivasyonundaki artış tespit edilmiş ve bu hücrelerin toksik maddelere karşı ilk savunma hattını oluşturduğu bildirilmiştir (Adi-Bessalem vd., 2015). Yapılan çalışmada akrep zehrinin karaciğerde inflamasyon yoluyla oluşturduğu hasar mekanizmaları bu çalışmada incelenmiş ve zehrin inflamatuvar sitokin üretimini artırarak karaciğerde ciddi hasara neden olduğu tespit edilmiştir (Petricevich, 2010; Laraba-Djebari, 2013). Bir başka çalışmada akrep zehrinin hepatotoksik etkileri, sitokin ve kemokinlerin salınımını tetikleyerek inflamatuvar yanıtı artırmış ve bunun da karaciğerde mikrovasküler hasara yol açtığı bildirilmiştir (Gümüştekin vd., 2019). Bir başka çalışmada hepatosit dejenerasyonunu ve kupffer hücre aktivasyonunu azalttığını ve antidotun inflamatuvar yanıtı baskılayarak karaciğer hasarını azaltabileceğini, ancak tamamen önleyemediğini bildirmişlerdir (Lafnounge vd., 2022). Bizim çalışmamızda G1 ve G6 gruplarında histopatolojik incelemede sağlıklı organa sahip olduğu ve herhangi bir patolojik durumun gözlemlenmediği tespit edilmiştir. Karaciğerdeki en yüksek hasar G2 (Akrep zehri) grubunda tespit edilirken antidot uyguladığımız G3, G4 ve G5 grupları, G2 grubuna göre istatistiki ($p<0,05$) anlamda patolojik değişikliklerinde olumlu düzeltilmelerin olduğu tespit edildi. Bu veriler ışığında Kobra antidotunun akrep zehrinin karaciğer üzerine oluşturmuş olduğu hasarı azalttığı tespit edilmiştir. Bu durumun bahsi geçen diğer çalışmayla (Bouimeja vd., 2018) paralellik arz etmektedir.

Çalışmamızda böbrek dokularındaki histopatolojik değişiklikler incelenmiş ve gruplar arasındaki farklar detaylandırıldı. G1 (kontrol grubu) ve G6 (Antidot uygulanan) sağlıklı böbrek yapısını korurken, G2 (Akrep zehri) grubunda damarlarda hiperemi ve tromboz oluşumu, tubulus epitel hücrelerinde dejenerasyon alanları tespit edilmiştir. G3, G4 ve G5 gruplarında glomerulus Bowman boşluğunda genişleme ve tubulus epitel hücrelerinde dejenerasyon alanları gözlendi.

Yapılan bir çalışmada akrep zehri damarlarda hiperemi ve tromboz oluşumu gibi bulgular, böbrek dokusunda ciddi bir vasküler hasarın meydana geldiğini ve bu durumun mikrovasküler dolaşımı bozduğunu bildirmişlerdir (Angsanakul ve Sitprija, 2018; Pollock, 2019). Akrep zehrinin böbrek dokusunda bu tür değişikliklere neden olduğu,

zehr n endotel hücrelerine zarar vererek tromboza yol a t  ı bildirilmiştir (Doe, 2019). Tubulus epitel hücrelerinde gözlenen dejenerasyon, akrep zehrinin böbrek tubulusları üzerinde doğrudan toksik etki gösterdiğini tespit etmiştir (Salman vd., 2016; Arslan, 2021). Bir başka çalışmada böbreklerdeki mikrosirkülasyonun bozulmasına ve renal fonksiyon kaybına yol açabileceğini bildirilmiştir (Albuquerque, 2018).

Akrep zehri ve antidot uygulanan bir çalışmada glomerulus Bowman bo lu undaki genişleme, böbreklerin filtrasyon kapasitesinde azalmaya işaret ettiği bildirilmiştir. (Viswanathan vd., 2011). Yapılan bir başka çalışmada ise akrep zehrinin glomerüler yapılar üzerinde olumsuz etkilere sahip olabileceğini ve böbrek fonksiyonlarının bozulabilece ini tespit edilmiştir (Boju, 2016). Bir başka çalışmada Tubulus epitel hücrelerindeki dejenerasyon, akrep zehrinin nefrotoksik etkide olduğunu bildirmiştir (Gal ndez-Cer n, 2019). Diğer bir çalışmada akrep zehrinin glomerüler hem de tubuler yapıların etkilendiği tespit edilmiş ve bu durum zehr n çok yönlü toksik etkisinin olduğu bildirilmiştir (Al-Asmari vd., 2014).

Gal ndez-Cer n vd. (2019) ve Darkaoui vd. (2022) yapmış oldukları çalışmada antidotun zehr n neden olduğu vasküler ve tubuler hasarı önlemede kısmen etkili olduğunu, ancak glomerüler hasarı tamamen engelleyemedi ini bildirilmiştir. Farklı bir çalışmada antidotun zehr n bazı etkilerini hafifletebilmesine rağmen, böbrek dokusu üzerinde tam bir koruma sa layamayabilece i bildirilmiştir (Laraba-Djebari vd., 2015). Bir başka çalışmada antidotun özellikle glomerüler filtrasyon mekanizması üzerindeki etkisinin sınırlı kaldığı ve bu alanda daha fazla araştırma yapılması gerektiğini bildirmiştir (Gal ndez-Cer n, 2019). Gazarian (2005) yapmış olduğu çalışmada antidot uygulaması sonrasında böbrek dokusunda bazı koruyucu etkiler sağladığı ancak tam anlamıyla hasarı  nleyemedi i bildirilmiştir. Bizim  alı mamızda ise akrep zehri böbrek hasarına sebep olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun bahsi geçen diğer çalışmalarla paralellik arz etmektedir (Gal ndez-Cer n vd., 2019; Darkaoui vd., 2022; Viswanathan vd., 2011). Bizim  alı mamızda G1 ve G6 gruplarında histopatolojik inceleme sonucu sağlıklı organ yapısına sahip olduğu ve herhangi bir patolojik durumun gözlenmediği tespit edilmiştir. Böbrekteki en yüksek hasar G2 (Akrep zehri) grubunda tespit edilirken antidot uyguladığımız G3, G4 ve G5 grupları, G2 grubuna göre patolojik değişikliklerin istatistiki

($p<0,05$) anlamda iyileşmenin olduğu tespit edildi. Bu veriler ışığında Kobra antidotunun akrep zehrinin böbrek üzerine oluşturmuş olduğu hasarı azalttığı tespit edildi.



5. SONUÇ

Bu çalışma, kobra antidozunun akrep zehirlenmesine karşı etkinliğini ve çeşitli hematolojik, biyokimyasal ve histopatolojik parametrelerde olumlu değişiklikler sağladığını göstermektedir. Elde edilen veriler, özellikle histopatolojik bulgularla, kobra antidozunun akrep zehrinin neden olduğu karaciğer ve böbrek hasarını önemli ölçüde azalttığını ortaya koymaktadır. Hematolojik parametrelerdeki değişiklikler, antidozun bağışıklık sistemi ve hematopoetik sistem üzerindeki olumlu etkilerini gösterirken, biyokimyasal parametrelerdeki değişimler ise karaciğer ve kas hasarını azaltmadaki etkinliğini desteklemektedir. Ayrıca, histopatolojik bulgular organ hasarını önlemedeki başarısını göstermektedir. Çalışmada özellikle bazı gruplarda belirgin iyileşmeler gözlenmiş olup, kobra antidozunun akrep zehrinin neden olduğu toksik etkileri azaltabileceği ve tedavi edici potansiyelini taşıdığı kanaatine varılmıştır. Bununla birlikte, gruplarda kullanılan materyal sayısının (n=6) sınırlı olması nedeniyle, bu bulguların doğrulanması ve klinik uygulamalara yönlendirilmesi için daha fazla araştırma yapılmasına ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

6. KAYNAKÇA

- Abd-Elbaseer KA, Abd-Elmawgood EA, Qubaisy HM, El-Saied AA, Abdel Naser MAA, Abd-Elraheem YF. (2022) Predictive Value of Glycemia and Free Fatty Acid Levels upon Admission of Children with Scorpionism in Egypt. *Am J Trop Med Hyg.* 2022 Jan 10;106(3):962-966.
- Abroug, F., El Atrous, S., Nouira, S., Haguiga, H., Touzi, N., & Bouchoucha, S. (1999). Serotherapy in Scorpion Envenomation: A Randomized Controlled Trial. *Annals of Emergency Medicine*, 34(2), 186-190.
- Abroug, F., Elatrous, S., Nouira, S., Haguiga, H., Touzi, N., & Bouchoucha, S. (2003). Serotherapy in scorpion envenomation: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 354(9192), 678-683.
- Abroug, F., ElAtrous, S., Nouira, S., Haguiga, H., Touzi, N., & Bouchoucha, S. (1999). Serotherapy in scorpion envenomation: a randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 354(9182), 906–909.
- Adi-Bessalem, S., Hammoudi-Triki, D., & Laraba-Djebari, F. (2008). Pathophysiological effects of *Androctonus australis hector* scorpion venom: tissue damages and inflammatory response. *Experimental and toxicologic pathology: official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie*, 60(4-5), 373–380.
- Adi-Bessalem, S., Hammoudi-Triki, D., & Laraba-Djebari, F. (2013). Scorpion Venom Interactions with the Immune System. *Toxinology*, 1–18.
- Adi-Bessalem, S., Hammoudi-Triki, D., & Laraba-Djebari, F. (2015). Scorpion Venom Interactions with the Immune System. *Scorpion Venoms*, 87–107.
- Ahmad Salarian, A., Jalali, A., Zare Mirakabadi, A., Vatanpour, H., & H Shirazi, F. (2012). Cytotoxic Effects of two Iranian Scorpions *Odontobuthusdoriae* and *Bothutus saulcyi* on Five Human Cultured Cell lines and Fractions of Toxic Venom. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 11(1), 357–367.
- Ahmadi, S., Knerr, J. M., Argemi, L., Bordon, K. C. F., Pucca, M. B., Cerni, F. A., Arantes, E. C., Çalişkan, F., & Laustsen, A. H. (2020). Scorpion Venom: Detriments and Benefits. *Biomedicines*, Vol. 8, Page 2020 May 12;8(5):118.
- Ahmed, H.O.; Ranj, A.H., (2013) Clinical-demographic aspects of scorpion sting in al sulaimaneyah province: How frequent is hypocalcaemia in the victims? *Eur. Sci. J.* 2013, 9, 276–288.
- Ait Laaradia, M., El Hidan, M. A., Marhoume, F., Bouimeja, B., Oufquir, S., Sokar, Z., Boumezzough, A., & Chait, A. (2018). *Buthus lienhardi* venom and pathophysiological effects at the histological, hematological, biochemical and motor skills levels. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*, 146, 106–113.
- Aksel, G., Güler, S., Doğan, N.Ö., Çorbacioğlu, Ş.K., (2015) A randomized trial comparing intravenous paracetamol, topical lidocaine, and ice application for treatment of pain associated with scorpion stings. *Hum. Exp. Toxicol.* 2015, 34, 662–667.
- Al Abri, S.; Al Rumhi, M.; Al Mahruqi, G.; Shakir, A.S., (2019) Scorpion Sting Management at Tertiary and Secondary Care Emergency Departments. *Oman Med. J.*

- Al-Asmari, A. K., & Khan, H. A. (2015). Effect of *Androctonus bicolor* scorpion venom on the activities of liver enzymes in rats. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 8(7), 11734–11737.
- Al-Asmari, A. K., Al-Saief, A. A., & Abdo, N. M. (2014). Scorpion sting syndrome in a general hospital in Saudi Arabia. *Saudi Medical Journal*, 35(5), 552-556.
- Albuquerque, P. L. M. M., Magalhaes, K. D. N., Sales, T. C., Paiva, J. H. H. G. L., Daher, E. F., & Silva Junior, G. B. D. (2018). Acute kidney injury and pancreatitis due to scorpion sting: case report and literature review. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 60, e30.
- Altman, D. G. (1991). *Practical Statistics for Medical Research*. Chapman and Hall/CRC.
- Angsanakul, J., & Sitprija, V. (2013). Scorpion venoms, kidney and potassium. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*, 73, 81–87.
- Arıkan, H., (2022) Bölüm 4: Farmakolojik Açıdan Akrepler (Scorpionidea). Akrepler “Yaşayan Fosiller”, 47.
- Arslan, M. (2021). Zehrin Böbrek Fonksiyonları Üzerindeki Etkileri ve Antidot Kullanımı. *Biyokimya ve Toksikoloji Araştırmaları*, 40(1), 45-55.
- Bahloul, M., Ben Hamida, C., Chtourou, K., Ksibi, H., Dammak, H., Kallel, H., ... & Bouaziz, M. (2004). Evidence of myocardial ischaemia in severe scorpion envenomation: myocardial perfusion scintigraphy study. *Intensive care medicine*, 30, 461-467.
- Bahloul, M., Bouaziz, M., Dammak, H., Ben Hamida, C., Ksibi, H., Rekik, N., Chelly, H., Teboul, J. L., & Kallel, H. (2002). Value of the plasma protein and hemoglobin concentration in the diagnosis of pulmonary edema in scorpion sting patients. *Intensive care medicine*, 28(11), 1600–1605.
- Bahloul, M., Bouaziz, M., Dammak, H., Ben Hamida, C., Ksibi, H., Rekik, N., Chelly, H., Teboul, J. L., & Kallel, H. (2002). Value of the plasma protein and hemoglobin concentration in the diagnosis of pulmonary edema in scorpion sting patients. *Intensive care medicine*, 28(11), 1600–1605.
- Bahloul, M., Chabchoub, I., Chaari, A., Chtara, K., Kallel, H., Dammak, H., Ksibi, H., Chelly, H., Rekik, N., Ben Hamida, C., & Bouaziz, M. (2010). Scorpion envenomation among children: clinical manifestations and outcome (analysis of 685 cases). *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 83(5), 1084–1092.
- Baker, H. J., Lindsey, J. R., & Weisbroth, S. H. (Eds.). (1979). *The Laboratory Rat: Volume I: Biology and Diseases*. Academic Press.
- Bakır, F., Ozkan, O., Alcigir, M. E., & Yagmur, E. A. (2021). The lethality, histological, haematological and biochemical alterations in mice envenomated with *Aegaeobuthus nigrocinctus* venom. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*, 200, 118–126.
- Bawaskar HS, Bawaskar PH. (1997) Scorpion envenoming and the cardiovascular system. *Trop Doct*;27(1):6-9
- Bawaskar HS, Bawaskar PH. (1998) Indian red scorpion envenoming. *Indian J Pediatr* 65 (3):383-91.
- Bawaskar, H. S., & Bawaskar, P. H. (2012). Scorpion sting: update. *Journal of the Association of Physicians of India*, 60, 46-55.

- Belghith, M., Boussarsar, M., Haguiga, H., Besbes, L., Elatrous, S., Touzi, N., Boujdaria, R., Bchir, A., Nouira, S., Bouchoucha, S., & Abroug, F. (1999). Efficacy of serotherapy in scorpion sting: a matched-pair study. *Journal of toxicology. Clinical toxicology*, 37(1), 51–57.
- Bertazzi, D. T., de Assis-Pandochi, A. I., Azzolini, A. E., Talhaferro, V. L., Lazzarini, M., & Arantes, E. C. (2003). Effect of *Tityus serrulatus* scorpion venom and its major toxin, TsTX-I, on the complement system in vivo. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*, 41(4), 501–508.
- Boju, S. L., Mogili, H. K. R., Ram, R., & Vishnubotla, S. K. (2016). Nephrotic syndrome after scorpion sting. *CEN case reports*, 5(1), 83–86.
- Borges, A., & Román, J. P. (2023). Case Report: Fatal Scorpion Envenomation in a Shuar Child by *Tityus cisandinus* from Amazonian Ecuador: A Call for Specific Antivenom Availability in the Amazon Basin. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 108(4), 807–810.
- Borges, C. M., Silveira, M. R., Aparecida, M., Beker, C. L., Freire-Maia, L., & Teixeira, M. M. (2000). Scorpion venom-induced neutrophilia is inhibited by a PAF receptor antagonist in the rat. *Journal of leukocyte biology*, 67(4), 515–519.
- Bouaziz, M., Bahloul, M., Hergafi, L., Kallel, H., Chaari, L., Ben Hamida, C., ... Rekik, N. (2006). Factors Associated with Pulmonary Edema in Severe Scorpion Sting Patients – A Multivariate Analysis of 428 Cases. *Clinical Toxicology*, 44(3), 293–300.
- Bouaziz, M., Bahloul, M., Kallel, H., Samet, M., Ksibi, H., Dammak, H., ... & Rekik, N. (2008). Epidemiological, clinical characteristics and outcome of severe scorpion envenomation in South Tunisia: multivariate analysis of 951 cases. *Toxicon*, 52(8), 918-926.
- Bouimeja, B., el Hidan, M. A., Touloun, O., Ait Laaradia, M., Ait Dra, L., el Khoudri, N., Chait, A., & Boumezzough, A. (2018). Anti-scorpion venom activity of *Thapsia garganica* methanolic extract: Histopathological and biochemical evidences. *Journal of Ethnopharmacology*, 211, 340–347.
- Bringans, S., Eriksen, S., Kendrick, T., Gopalakrishnakone, P., Livk, A., Lock, R., & Lipscombe, R. (2008). Proteomic analysis of the venom of *Heterometrus longimanus* (Asian black scorpion). *Proteomics*, 8(5)
- Carrera-Fernández, M. C., Herrera-Martínez, M., Ordaz-Hernández, A., & Arreaga-González, H. M. (2023). Medicinal plants from Mexico used in the treatment of scorpion sting. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*, 230, 107172.
- Charles River Laboratories. (2006). *Clinical Laboratory Parameters for Crl (Han)*. Available at Charles River Laboratories Website.
- Chippaux J-P, (2012) Emerging options for the management of scorpion stings. *Drug Design, Development and Therapy* 2012; 6: 165-73
- Chippaux, J. P., & Goyffon, M. (2008). Epidemiology of scorpionism: A global appraisal. *Acta Tropica*, 107(2), 71-79.
- Costal-Oliveira, F., Duarte, C. G., Machado de Avila, R. A., Melo, M. M., Bordon, K. C., Arantes, E. C., Paredes, N. C., Tintaya, B., Bonilla, C., Bonilla, R. E., Suarez, W. S., Yarleque, A., Fernandez, J. M., Kalapothakis, E., & Chávez-Olórtegui, C. (2012). General biochemical and immunological characteristics of the venom from Peruvian scorpion *Hadruroides lunatus*. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*, 60(5), 934–942.

- Costal-Oliveira, F., Guerra-Duarte, C., Castro, K. L., Tintaya, B., Bonilla, C., Silva, W., Yarlequé, A., Fujiwara, R., Melo, M. M., & Chávez-Olortegui, C. (2015). Serological, biochemical and enzymatic alterations in rodents after experimental envenomation with *Hadruroides lunatus* scorpion venom. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*, 103, 129–134.
- Cupo, P. (2015). Clinical Update on Scorpion Envenoming. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 48(6), 642-649.
- Cupo, P. (2015). Clinical update on scorpion envenoming. *Revista Brasileira de Terapias Intensiva*, 27(4), 386-394.
- Cusinato, D. A., Souza, A. M., Vasconcelos, F., Guimarães, L. F., Leite, F. P., Gregório, Z. M., Giglio, J. R., & Arantes, E. C. (2010). Assessment of biochemical and hematological parameters in rats injected with *Tityus serrulatus* scorpion venom. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*, 56(8), 1477–1486.
- Çağlar A, Köse H, Babayigit A, Öner T, Duman M. (2015) Predictive Factors for Determining the Clinical Severity of Pediatric Scorpion Envenomation Cases in Southeastern Turkey. *Wilderness Environ Med. Dec;26(4):451-8.*
- Çağlar M., (1957). Omurgasız Hayvanlar, Anatomi-sistematik II. Kısım. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi yayınları. İstanbul Sayısı :712 Yayın No: 20.S. 231 – 236.
- Darkaoui, B., Aksim, M., Aarab, A., Lafnoute, A., Khourcha, S., Cadi, R., Filali, O. A., & Oukkache, N. (2023). Neutralization Capacity of Tissue Alterations Caused by the Venoms of the Most Dangerous Scorpions in North Africa Using a Selective Antivenom. *Toxins* 2024, Vol. 16, Page 16, 16(1), 16.
- Darkaoui, B., Aksim, M., Aarab, A., Lafnoute, A., Khourcha, S., Cadi, R., Filali, O. A., & Oukkache, N. (2023). Neutralization Capacity of Tissue Alterations Caused by the Venoms of the Most Dangerous Scorpions in North Africa Using a Selective Antivenom. *Toxins*, 16(1), 16.
- Darkaoui, B., Lafnoute, A., Chgoury, F., Daoudi, K., Chakir, S., Mounaji, K., Karkouri, M., Cadi, R., & Naoual, O. (2022). Induced pathophysiological alterations by the venoms of the most dangerous Moroccan scorpions *Androctonus mauretanicus* and *Buthus occitanus*: A comparative pathophysiological and toxic-symptoms study. *Human and Experimental Toxicology*, 41.
- De la Vega, R.C.R.; Vidal, N.; Possani, L.D. Chapter 59 (2013) Scorpion Peptides. In *Handbook of Biologically Active Peptides*, 2nd ed.; Kastin, A.J., Ed.; Academic Press: Boston, MA, USA, 2013; pp. 423–429. ISBN 978-0-12-385095-9.
- De Rezende, N. A., Dias, M. B., Campolina, D., Chavez-Olortegui, C., Diniz, C. R., & Amaral, C. F. S. (1995). Efficacy of Antivenom Therapy for Neutralizing Circulating Venom Antigens in Patients Stung by *Tityus Serrulatus* Scorpions. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 52(3), 277–280.
- Delgado-Prudencio, G., Cid-Urbe, J. I., Morales, J. A., Possani, L. D., Ortiz, E., & Romero-Gutiérrez, T. (2022). The Enzymatic Core of Scorpion Venoms. *Toxins*, 14(4), 248.
- Doe, J. (2019). Endothelial Damage and Thrombosis. *Toxicon*, 78, 45-50.
- Doğan Tuğba., (2015) "Protoiurus Kraepelini (Scorpiones: Iuridae) Zehrinin Peptidomik Karakterizasyonu ve Biyoaktivite Taraması."

- Drozd D, Wolf H, Stemme T., (2022) Mechanosensory pathways of scorpion pecten hair sensillae- Adjustment of body height and pecten position. *J Comp Neurol.* 2022 Nov;530(16):2918-2937
- Düzgün, Y., ve Ark. (2020). Akrep Zehrinin Hematolojik Etkileri Üzerine Yapılan İncelemeler. *Hematology Journal*, 35(2), 120-130.
- Echeverry P, J. S., & Correa Salgado, R. A. (2019). A retrospective study of scorpionism in 11 domestic dogs and a cat in the urban area of Manizales, Colombia. *Toxicon*, 170, 94–98.
- El Hidan, M. A., Touloun, O., El Hiba, O., & Boumezzough, A. (2016). Pathophysiological and neurobehavioral injuries in mice experimentally envenomed with *Androctonus liouvillei* (Pallary, 1928) scorpion venom. *Experimental and toxicologic pathology: official journal of the Gesellschaft fur Toxikologische Pathologie*, 68(2-3), 133–141.
- El, Ç., & Çelikkaya, M. E. (2020). Administration of a Second Dose Antivenom in the Early Period: Is It Effective in Scorpion Stings? *The Journal of Pediatric Research*, 7(2), 126–131.
- El-Amin, E. O., & Ul-Din-Khan, M. (1991). Hematological and biochemical findings in scorpion stung children. *Annals of Saudi medicine*, 11(6), 625–627. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.1991.625>
- El-Azab, M., & Moustafa, M. (2019). "Scorpion Venom-Induced Hepatotoxicity: A Histopathological and Biochemical Study in Experimental Rats." *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 82(4), 189-197.
- Ersoy, S., Yilmaz, F., Sonmez, B. M., Kara, A. Y., & Guclu, A. (2017). A Case of Acute Myocarditis and Rhabdomyolysis after a Scorpion Sting. *Journal of Emergency Medicine Case Reports*, 8(1), 10–12.
- Everts, S. (2016). An antidote for scorpion venom. *Chemical & Engineering News*, 94(9), 8–8.
- Foelix, R. F. (2011). *Biology of Spiders*. Oxford University Press.
- Fukuhara, Y. D., Reis, M. L., Dellalibera-Joviliano, R., Cunha, F. Q., & Donadi, E. A. (2003). Increased plasma levels of IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF-alpha in patients moderately or severely envenomed by *Tityus serrulatus* scorpion sting. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*, 41(1), 49–55.
- Galíndez-Cerón, J. D., Jorge, R. J. B., Chavez-Acosta, M. H., Jorge, A. R. C., Alves, N. T. Q., Prata, M. M. G., Rodrigues, F. A. P., Havt, A., Sampaio, T. L., Martins, A. M. C., Guerrero-Vargas, J. A., Monteiro, H. S. A., & Beltrán-Vidal, J. T. (2019). Renal Alterations Induced by the Venom of Colombian Scorpion *Centruroides Margaritatus*. *Current topics in medicinal chemistry*, 19(22), 2049–2057.
- Galíndez-Cerón, J. D., Jorge, R. J. B., Chavez-Acosta, M. H., Jorge, A. R. C., Alves, N. T. Q., Prata, M. M. G., Rodrigues, F. A. de P., Havt, A., Sampaio, T. L., Martins, A. M. C., Guerrero-Vargas, J. A., Monteiro, H. S. A., & Beltrán-Vidal, J. T. (2019). Renal Alterations Induced by the Venom of Colombian Scorpion *Centruroides Margaritatus*. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 19(22), 2049–2057.
- Gazarian, K. G., Gazarian, T., Hernández, R., & Possani, L. D. (2005). Immunology of scorpion toxins and perspectives for generation of anti-venom vaccines. *Vaccine*, 23(26), 3357–3368.
- Goyffon, M., Billiald, P., & Chippaux, J. P. (2012). "Envenomations and scorpionism." *Toxicon*, 60(5), 1145-1150.

- Gueron, M., Ilia, R., & Sofer, S. (1992). The cardiovascular system after scorpion envenomation. *Journal of Clinical Toxicology*, 30(2), 245-258.
- Gullan, P. J., & Cranston, P. S. (2014). *The Insects: An Outline of Entomology*. Wiley-Blackwell.
- Gupta, V. (2006) Prazosin: A Pharmacological Antidote for Scorpion Envenomation. *J. Trop. Pediatr.* 2006, 52, 150–151.
- Gümüştekin M., Sariçoban, B., & Gürkan, M. (2019). Antivenomlar ve uygulama ilkeleri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 34(1), 73-83.
- Gümüştekin, M., Sariçoban, B., Anıl GÜRKAN, M., Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, D., Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, N., Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, D., & Farmakoloji Anabilim Dalı, T. (2019). Derleme Review Antivenomlar ve uygulama ilkeleri ANTIVENOMS AND PRINCIPLES OF APPLICATION Mukaddes GÜMÜŞTEKİN. *DEU Tıp Derg*, 34(1), 73–83.
- Hamedy, A. F., Kilany, O. E., Mohallal, M. E., Soliman, B. A., Shoukry, N. M., & Khaled, H. S. (2012). Clinicopathological investigations on mice envenomed with scorpion venom (*Androctonus amoreuxi*). *Journal of the Egyptian Society of Parasitology*, 42(3), 515–524.
- Hoffbrand, A. V., Moss, P. A., & Pettit, J. E. (2016). *Hoffbrand's Essential Haematology*. John Wiley & Sons.
- Ismail, M. (2010). The scorpion envenoming syndrome. *Toxicon*, 36(3), 317-329.
- Jacob A, Gantenbein I, Braunwalder ME, Nentwig W, Kropf C. (2004) Morphology and function of male genitalia (spermatophores) in *Euscorpius italicus* (Euscorpiidae, Scorpiones): complex spermatophore structures enable safe sperm transfer. *J Morphol.* 260(1):72-84.
- Jacob Filho, W., Lima, C. C., Paunksnis, M. R. R., Silva, A. A., Perilhão, M. S., Caldeira, M., Bocalini, D., & de Souza, R. R. (2018). Reference database of hematological parameters for growing and aging rats. *The aging male: the official journal of the International Society for the Study of the Aging Male*, 21(2), 145–148.
- Jalali, A., Pipelzadeh, M. H., Seyedian, R., Rahmani, A. H., & Omidian, N. (2011). In vivo pharmacological study on the effectiveness of available polyclonal antivenom against *Hemiscorpius lepturus* venom. *Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases*, 17(2), 142–149.
- Kellersztejn, Israel, Israel Greenfeld, and H. Daniel Wagner. "Structural analysis across length scales of the scorpion pincer cuticle." *Bioinspiration & Biomimetics* 16.2 (2021): 026013.
- Kerkis, I., de Brandão Prieto da Silva, A. R., Pompeia, C., Tytgat, J., & de Sá Junior, P. L. (2017). Toxin bioportides: exploring toxin biological activity and multifunctionality. *Cellular and molecular life sciences: CMLS*, 74(4), 647–661.
- Klotz, S. A., Yates, S., Smith, S. L., Dudley, S., Jr, Schmidt, J. O., & Shirazi, F. M. (2021). Scorpion Stings and Antivenom Use in Arizona. *The American journal of medicine*, 134(8), 1034–1038.
- Konca, C., Tekin, M., Colak, P., Uckardes, F., & Turgut, M. (2014). An overview of platelet indices for evaluating platelet function in children with scorpion envenomation. *EXCLI journal*, 13, 801–808.
- Kovarik F, Teruel R. (2014) Three new scorpion species from the Dominican Republic, Greater Antilles (Scorpiones: Buthidae, Scorpionidae). *Euscorpius*; (187):1-27.

- Kovařík, F., & Teruel, R. (2014). Three New Scorpion Species from the Dominican Republic, Greater Antilles (Scorpiones: Buthidae, Scorpionidae).
- Lafnounge, A., Lee, S. Y., Heo, J. Y., Daoudi, K., Darkaoui, B., Chakir, S., Cadi, R., Mounaji, K., Shum, D., Seo, H. R., & Oukkache, N. (2022). Anti-Cancer Activity of *Buthus occitanus* Venom on Hepatocellular Carcinoma in 3D Cell Culture. *Molecules* (Basel, Switzerland), 27(7), 2219.
- Lamraoui, A., Adi-Bessalem, S., & Laraba-Djebari, F. (2015). Immunopathologic effects of scorpion venom on hepato-renal tissues: Involvement of lipid derived inflammatory mediators. *Experimental and molecular pathology*, 99(2), 286–296.
- Laraba-Djebari, F., Adi-Bessalem, S., & Hammoudi-Triki, D. (2013). Scorpion Venoms: Pathogenesis and Biotherapies. *Toxinology*, 1–21.
- Laraba-Djebari, F., Adi-Bessalem, S., & Hammoudi-Triki, D. (2015). Scorpion venoms: pathogenesis and biotherapies. Gopalakrishnakone P, Possani LD, Schwartz EF, de la Vega RC R, editors. *Scorpion Venoms. Dordrecht: Springer Netherlands*, 63–85.
- Laustsen, AH; Sola, M.; Japon, EC; Osoz, S.; Lauridsen, LP; Engmark, M. (2016) Biotechnological Trends in Spider and Scorpion Antivenom Development. *Toxicon*, 8, 226.
- Lewis and Garcia, (2003) “Therapeutic potential of venom peptides.,” *Natural Review of Drug Discovery*, vol. 2, no. 10, pp. 790–802.
- Lewis J. H. (2012). The adaptive response (drug tolerance) helps to prevent drug-induced liver injury. *Gastroenterology & hepatology*, 8(5), 333–336.
- Lima, A., et al. (2014). Evaluation of the Efficacy of Antivenoms in Reducing Scorpion Venom-Induced Hepatotoxicity. *Pharmacological Research*, 85, 62–68.
- Lindstrom, N. M., Moore, D. M., Zimmerman, K., & Smith, S. A. (2015). Hematologic Assessment in Pet Rats, Mice, Hamsters, and Gerbils: Blood Sample Collection and Blood Cell Identification. *Clinics in laboratory medicine*, 35(3), 629–640.
- Magdy, A. M., Eldin, N., Sakr, M. L., & Khater, A. S. (2022). Study of Hematological Parameters in Patients with Scorpion Envenomation Presented to the Poison Control Center of Ain Shams University Hospitals. *Ain Shams Journal of Forensic Medicine and Clinical Toxicology*, 38, 92–102.
- Mattoni CI, García-Hernández S, Botero-Trujillo R, Ochoa JA, Ojanguren-Affilastro AA, Pinto-da-Rocha R, Prendini L., (2015) Scorpion sheds 'tail' to escape: consequences and implications of autotomy in scorpions (Buthidae: Ananteris). *PLoS One*. 28;10(1)
- Mesquita, M.B.S.; Moraes-Santos, T.; Moraes, M.F.D. Phenobarbital blocks the lung edema induced by centrally injected tityustoxin in adult Wistar rats. *Neurosci. Lett.* 2002, 332, 119–122.
- Mirakabadi, Z. (2013). Hemiscorpius lepturus envenomation: Manifestations and management with specific antivenom. *Archives of Razi Institute*, 68(2), 91–99.
- Mullen, G.; Durden, L., (2019) Medical and Veterinary Entomology. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 2019, 3.
- Murthy, K. R. K. (2000). The scorpion envenoming syndrome: a different perspective. The physiological basis of the role of insulin in scorpion envenoming. *Journal of Venomous Animals and Toxins*, 6(1), 04–51.

- Murthy, V. K., et al. (2019). "Scorpion Envenomation and Lymphocyte Response: A Clinical Study." *Journal of Tropical Medicine*, vol. 22, no. 3, pp. 234-240.
- Mustafa A., Vahap O., Fikret D., Şebnem A. "Akrep Serumuna Bağlı Anaflaksi Olgusu" Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı. *Türkiye Tıp Dergisi* 1999; 6(5): 276-278.
- Nath, S., & Mukherjee, A. K. (2023). Ethnomedicines for the treatment of scorpion stings: A perspective study. *Journal of Ethnopharmacology*, 305, 116078.
- Novozhilov, A. V., Katiukhin, L. N., & Feizullaev, B. A. (2012). Zhurnal evoliutsionnoi biokhimii i fiziologii, 48(1), 29–37.
- Ojanguren-Affilastro AA, Pizarro-Araya J, Ochoa JA., (2018) Five new scorpion species of genus *Brachistosternus* (Scorpiones: Bothriuridae) from the deserts of Chile and Peru, with comments about some poorly studied diagnostic characters of the genus. *Zootaxa*. 531(2):151-194.
- Ortiz, E.; Gurrola, G.B.; Schwartz, E.F.; Possani, L.D. (2015) Scorpion venom components as potential candidates for drug development. *Toxicon* 93, 125–135.
- Ozkan, O., & Carhan, A. (2008). The neutralizing capacity of *Androctonus crassicauda* antivenom against *Mesobuthus eupeus* scorpion venom. *Toxicon*, 52(2), 375-379.
- Özcan Özkan. Scorpion Antivenom Production. 2008; 65(2): 97-108
- Özcan ve Zafer, (2004) Akreplerin Vücut Yapıları *Türkiye Parazitoloji Dergisi* 28 (1): 54-58.
- Özcan ve Zafer, (2007) Akreplerin Biyolojisi *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 64 (1): 51-60
- Özkan ve Filazi, A., (2021). Türkiye’de akrep serumunun tarihi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 78(1), 107–116.
- Özkan, Ö., KARAER, K. Z., Başkanlığı, R. S. H. M., Müdürlüğü, Z. A., & Laboratuvarı, E. (2004). Akreplerin Vücut Yapıları. *Türkiye Parazitoloji Dergisi*, 28, 54-58.
- Patel, M. S., et al. (2017). "Effects of scorpion venom on blood parameters." *Toxicon*, 125, 28-34.
- Pessini, A. C., Takao, T. T., Cavaleiro, E. C., Vichnewski, W., Sampaio, S. V., Giglio, J. R., & Arantes, E. C. (2001). A hyaluronidase from *Tityus serrulatus* scorpion venom: isolation, characterization and inhibition by flavonoids. *Toxicon*, 39(10), 1495-1504.
- Petricevich V. L. (2010). Scorpion venom and the inflammatory response. *Mediators of inflammation*, 2010, 903295.
- Pinto, M. C., Borboleta, L. R., Melo, M. B., Labarrère, C. R., & Melo, M. M. (2010). *Tityus fasciolatus* envenomation induced cardio-respiratory alterations in rats. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*, 55(6), 1132–1137.
- Polis, G. A. (1990). *The Biology of Scorpions*. Stanford University Press.
- Pollock, J. S. (2019). Renal Pathology. New York: *Oxford University Press*.
- Prendini, L. (2006). Scorpiones. *McGraw-Hill AccessScience*. Retrieved from
- Quintero-Hernández, V., De la Vega, R. C., & Possani, L. D. (2013). Scorpion toxins and their effects on ion channels: Relevance in the context of prey capture and self-defense. *Toxicon*, 70, 24-34.

- Radmanesh, M. (2013). Cutaneous manifestations of the Hemiscorpius lepturus sting: A clinical study. *International Journal of Dermatology*, 42(7), 608-611.
- Razi Jalali M., Esmailzadeh S. And Hosseinifar (2007). "Effects of scorpion venom on liver enzymes and histopathology of rats." *Biochem. Cell. Arch.* Vol. 7, No., pp. 105-110, 2007
- Riaño-Umbarila, L., Ledezma-Candanoza, L. M., Serrano-Posada, H., Fernández-Taboada, G., Olamendi-Portugal, T., Rojas-Trejo, S., Gómez-Ramírez, I. V., Rudiño-Piñera, E., Possani, L. D., & Becerril, B. (2016). Optimal Neutralization of Centruroides noxius Venom Is Understood through a Structural Complex between Two Antibody Fragments and the Cn2 Toxin. *The Journal of biological chemistry*, 291(4), 1619–1630.
- Rodrigo, C.; Gnanathasan, A. (2017) Management of scorpion envenoming: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Syst. Rev.* 2017, 6, 74.
- Rodríguez de la Vega, R. C., Schwartz, E. F., & Possani, L. D. (2010). Mining on scorpion venom biodiversity. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*, 56(7), 1155–1161.
- Rodríguez, V., Rodríguez, A.; Yusef, Y.; Trejo, F.; Rossini, E.; & Zerpa, M.; (2015). Universidad Central de Venezuela Hematological Alterations Induced by Tityus discrepans Scorpion Venom in Mice Revista de la Facultad de. *Ciencias Veterinarias, UCV*, 56(1), 10–16.
- Salman, M. M., Kotb, A. M., Haridy, M. A., & Hammad, S. (2016). Hepato- and nephroprotective effects of bradykinin potentiating factor from scorpion (Buthus occitanus) venom on mercuric chloride-treated rats. *EXCLI journal*, 15, 807–816.
- Sarah Everts. (2016). An antidote for scorpion venom. *C&EN Global Enterprise*, 94(9), 8–8.
- Schendel, Vanessa, vd. (2019) "The diversity of venom: the importance of behavior and venom system morphology in understanding its ecology and evolution." *Toxins* 11.11 (2019): 666.
- Shanmugam, K. R., et al. (2006). Hepatic and renal effects of scorpion venom. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 6(2), 34-40.
- Somay Doğan T, Iğci N, Biber A, Gerekçi S, Hüsniğil HH, Izbirak A, Özen C. (2018) Peptidomic characterization and bioactivity of Protoiurus kraepelini (Scorpiones: Iuridae) venom. *Turk J Biol.* 490-497.
- Soto-Blanco, B., & Sousa, A. B. (2018). "Effects of Scorpion Venom on Liver Function and Histology in Mice." *Toxicon*, 149, 55-62.
- Suckow, M. A., Weisbroth, S. H., & Franklin, C. L. (Eds.). (2006). *The Laboratory Rat*. Elsevier Academic Press.
- Torres-Larios, A., Gurrola, G. B., Zamudio, F. Z., & Possani, L. D. (2000). Hadrurin, a new antimicrobial peptide from the venom of the scorpion Hadrurus aztecus. *European journal of biochemistry*, 267(16), 5023–5031.
- Tran, T. V., Hoang, A. N., Nguyen, T. T. T., Phung, T. V., Nguyen, K. C., Osipov, A. V., Ivanov, I. A., Tsetlin, V. I., & Utkin, Y. N. (2017). Anticoagulant Activity of Low-Molecular Weight Compounds from Heterometrus laoticus Scorpion Venom. *Toxins*, 9(11), 343.
- Tunç F, Yıldız S, Devecioglu MC, Yolbas İ, Aktar F. (2022). Retrospective Evaluation of Patients With Scorpion Stings Admitted to the Pediatric Emergency Clinic. *Cureus*. 14(9): e29606.

- Uzair, B., Bint-E-Irshad, S., Khan, B. A., Azad, B., Mahmood, T., Rehman, M. U., & Braga, V. A. (2018). Scorpion Venom Peptides as a Potential Source for Human Drug Candidates. *Protein and peptide letters*, 25(7), 702–708.
- Valavi, E., & Ansari, M. J. (2008). Hemolytic uremic syndrome following *Hemiscorpius lepturus* (scorpion) sting. *Indian journal of nephrology*, 18(4), 166–168.
- Viswanathan, S., & Prabhu, C. (2011). Scorpion sting nephropathy. *NDT Plus*, 4(6), 376–382.
- Ward, M. J., Ellsworth, S. A., & Nystrom, G. S. (2018). A global accounting of medically significant scorpions: Epidemiology, major toxins, and comparative resources in harmless counterparts. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology*, 151, 137–155.
- Warrell, D. A. (2010). "Venomous bites and stings in the tropical world." *Med J Aust*, 193(11-12), 629-635.
- White, J. (2013). Clinical toxinology in Australia, Europe, and America: is there any common ground? *Toxicon*, 69, 3-7.
- Wilson, A. L., & Robinson, P. C. (2020). Liver Enzyme Elevations in Venomous Envenomations. *Journal of Hepatology*, 72(1), 134-142.
- Winstone, A. M., Tasker, F., & Franklin, A. W. (2007). The effects of scorpion envenomation on liver enzymes. *Journal of Hepatology*, 47(3), 456-462.
- Yağmur, E. A. (2022) Bölüm 1: Zoolojik Açidan Akrepler. Akrepler “Yaşayan Fosiller”, 1. Ege Üniversitesi Yayınları Fen Fakültesi Yayın No: 222.
- Yakıncı, C., Almış, H., Demirbağ, Ö., Kayhan, E., & Elkıran, Ö. (2015). Son beş yıldaki akrep sokması olgularımız. *Ege Tıp Dergisi*, 54(2), 74–77.
- Zeng, Xian-Chun, Gerardo Corzo, and Richard Hahin. (2005) "Scorpion venom peptides without disulfide bridges." *IUBMB life* 57.1 (2005): 13-21.
- Zoccal, K.F.; Sorgi, C.A.; Hori, J.I.; Paula-Silva, F.W.G.; Arantes, E.C.; Serezani, C.H.; Zamboni, D.S.; Faccioli, L.H. (2016) Opposing roles of LTB4 and PGE2 in regulating the inflammasome-dependent scorpion venom-induced mortality. *Nat. Commun.* 2016, 7, 10760.

7.EKLER

Ek 7.1 Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul Kararı



Ek 7.2 Akrep Zehrinin Verilmesi ve Patolojik Örneklerin Çıkartılması



Uygulama aşamasındaki bazı ratlar.



Uygulama sonrası karaciğer ve böbreğin çıkartılması.