



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

**YILAN ISIRMALARINDA ERKEN DÖNEMDE KLİNİK
SEYRİ GÖSTEREN PARAMETRELERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Müge ELARSLAN KARA

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yüksel GÖKEL**

ADANA- 2011

TEŞEKKÜR

Acil Tıp uzmanlığı eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaşan değerli tez hocam Prof. Dr. Yüksel Gökel'e, her zaman desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Ahmet Sebe'ye, değerli hocam Doç. Dr. Zeynep Kekeç'e ve Doç. Dr. Salim Satar'a teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin oluşumundaki desteklerinden dolayı asistan arkadaşlarıma ve tüm Acil Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına, çalışmamdaki katkılarından dolayı Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim üyeleri, asistanları ve diğer çalışanlarına, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalına ve Etik Kurul Üyelerine, beni dünyaya getiren aileme ve tez çalışmalarım süresince sabır ve manevi desteğini eksik etmeyen eşim Dr. Emrah Kara'ya teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Müge Elarslan Kara

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	I
TABLO LİSTESİ.....	III
ŞEKİL LİSTESİ.....	IV
KISALTMALAR.....	V
ÖZET.....	VII
ABSTRACT	VIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Epidemiyoloji	2
2.2. Türkiye’de Bulunan Zehirli Yılanlar Ve Özellikleri	3
2.2.1. Viperidae Familyası (Engerek Yılanlar).....	6
2.2.2. Colubridae Familyası.....	14
2.2.3. Boidae Familyası.....	16
2.3. Yılan Zehri ve Özellikleri	16
2.3.1. Yılan Zehrinin Fiziksel Ve Kimyasal Özellikleri	16
2.3.2. Zehrin Vücut İçine Yayılması.....	17
2.3.3. Zehrin Etkinlik Derecesi.....	18
2.3.4. Yılan Zehrinin Sınıflandırılması	18
2.4. Yılan Isırmalarında İlk Yardım Müdahalesi	20
2.4.1. Turnike Uygulaması	21
2.5. Yılan Zehirlenmelerinde Değerlendirme	21
2.5.1. Klinik Evrelendirme	22
2.5.2. Antivenom Tedavi.....	23

2.5.3. Antivenom Tedavisinin Endikasyonları	24
2.5.4. Antivenom Yan Etkileri.....	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ.....	53
7. KAYNAKLAR	55
8. ÖZGEÇMİŞ	64

TABLO LİSTESİ

Tablo no:

Sayfa no:

Tablo 1.	Hemotoksik zehir alt gruplarının etkileri	19
Tablo 2.	Acilde yılan ısırıklarına bağlı gelişen sistemik zehirlenmenin klinik evrelemesi.....	23
Tablo 3.	Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri, klinik evreleri, hastalara verilen antivenom dozları, BNP ve sitokinlerin düzeyleri (başvuru sırasında ve 12. saatte) ve gelişen komplikasyonlar	32
Tablo 4.	Hastaların geliş vital bulguları	33
Tablo 5.	Hastaların gelişindeki ortalama kan sayımı ve koagülasyon parametreleri.....	35
Tablo 6.	Hastaların 12.saate alınan ortalama kan sayımı ve koagülasyon parametreleri.....	36
Tablo 7.	Biyokimyasal değerlerin ortalaması.....	37
Tablo 8.	Hastaların sistemik evrelemesi	38
Tablo 9.	TNF- α ortalama değeri ve sistemik evrelemeyle olan ilişkisi.....	39
Tablo 10.	IL-1 ortalama değeri ve sistemik evrelemeyle olan ilişkisi.....	40
Tablo 11.	BNP ortalama değeri ve sistemik evrelemeyle olan ilişkisi	41
Tablo 12.	Klinik evrelendirmeye bağlı antivenom dozları	49

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil no:

Sayfa no:

Şekil 1. Vipera ammodytes'in (Boynuzlu engerek) Türkiye'deki dağılımı	7
Şekil 2. Vipera ammodytes (Boynuzlu engerek)	7
Şekil 3. Vipera kaznakovi'nin (Siyah engerek) Türkiye'deki dağılımı	8
Şekil 4. Vipera kaznakovi (Siyah engerek)	8
Şekil 5. Vipera lebetina'nın (Koca engerek) Türkiye'deki dağılımı	9
Şekil 6. Vipera lebetina (Koca engerek)	9
Şekil 7. Vipera pontica (Çoruh engereği)	10
Şekil 8. Vipera raddei raddei'nin (Ağrı engereği) Türkiye'deki dağılımı	11
Şekil 9. Vipera raddei raddei (Ağrı engereği)	11
Şekil 10. Vipera wagneri (Vagner Engereği)	12
Şekil 11. Vipera ursinii'nin (Küçük engerek) Türkiye'deki dağılımı	12
Şekil 12. Vipera ursinii (Küçük engerek)	13
Şekil 13. Vipera xanthina (Şeritli Engerek)	13
Şekil 14. Malpolon monspessulanus (Çukurbaşlı Yılan)	14
Şekil 15. Telescopus fallax (Kedi Gözlü yılan)	15
Şekil 16. Boidae familyasından Eryx jaculus (Kum yılanı)	16

KISALTMALAR

WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
A.B.D	: Amerika Birleşik Devletleri
cm	: Santimetre
m	: Metre
Kg	: Kilogram
Mg	: Miligram
NGF	: Nerve Growth Factor
RNA	: Ribonükleik Asit
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
ATP	: Adenozin Trifosfat
vb	: Ve benzeri
VWF	: Von Willebrand Faktör
DIC	: Dissemine İntravasküler Koagülopati
ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
Ltd	: Limited
Yy	: Yüzyıl
Ig	: İmmunglobulin
Fab	: Antigen Binding Fragment
MHC	: Major Histokompatibilite Kompleksleri
Ca⁺⁺	: Kalsiyum
cAMP	: Siklik Adenozin Monofosfat
LT	: Lökotrien
PG	: Prostaglandin
TNF	: Tümör Nekroz Faktör
IL	: İnterlökin
c	: Kompleman
PPD	: Saflaştırılmış Protein Türevi
BCG	: Bacillus Calmette-Guérin (Verem Aşısı)
ADP	: Adenozin Difosfat

FDP	: Fibrinojen-Fibrin Yıkım Ürünleri
TDP	: Taze Donmuş Plazma
RES	: Retiküloendotelyal Sistem
mmHg	: Milimetre Cıva
CBC	: Tam Kan Sayımı
EDTA	: Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
PTZ	: Protrombin Zamanı
APTT	: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı
INR	: International Normalized Ratio
ISI	: International Sensivity Index
BUN	: Kan Üre Nitrojeni
Cr	: Kreatinin
SGPT	: Alanin Aminotransferaz
SGOT	: Aspartat Aminotransferaz
Na	: Sodyum
K	: Potasyum
Cl	: Klor
İSE	: İyon Selektif Elektrot
CKMB	: Kreatinin Kinaz MB İzoenzimi
Trop T	: Troponin T
ECLIA	: Elektrokemilüminesans İmmünolojik Test
BNP	: Brain Natriüretik Peptid

ÖZET

Yılan ısırıklarında erken dönemde klinik seyri gösteren parametrelerin değerlendirilmesi

Yılan zehirlenmeleri tropikal iklimin görüldüğü bölgelerde ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Çukurova bölgesi de sıcak iklimi nedeniyle yılan zehirlenmelerinin sık görüldüğü bir bölgedir. Çalışmaya Nisan 2009- Mayıs 2011 tarihleri arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Anabilim Dalına yılan ısırması ile başvuran 30 hasta dahil edildi. Yılan ısırık 30 hastanın 17'sinde (% 56,7) olay esnasında hasta yakınları tarafından uygunsuz ilkyardım uygulamasında bulunulmuştur. Hastalar acil servisimize getirildiklerinde 17'si Evre 1, 8'i Evre 2 ve 5'i Evre 3 idi. Hastalara toplam 47 vial antivenom uygulandı. Hastalarımızın hiçbirinde antivenoma bağlı komplikasyon gelişmedi ve hiçbir hastamız ölmedi.

Çalışmadaki amacımız TNF- α , BNP ve IL-1 düzeylerinin klinik zehirlenme şiddetiyle olan ilişkisini araştırmaktır. Hastalar klinik bulgularına göre evrelendirildi, başvuru sırasında ve tedaviyi takiben 12. saatte TNF- α , BNP ve IL-1 düzeylerine bakıldı. Başvuru zamanı ve 12. saatteki TNF- α , BNP ve IL-1 düzeylerindeki artışlar istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.05$)

Yılan zehirlenmesine bağlı klinik zehirlenme evresi artıkça TNF- α , BNP ve IL-1 seviyelerinin arttığı görüldü. Ancak Evre 1 ile Evre 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan bu artış, Evre 3' deki hasta sayısının yetersizliği nedeniyle Evre 2 ve Evre 3' de anlamlı bulunamadı.

Anahtar sözcükler: Yılan ısırması, TNF- α , BNP, IL-1

ABSTRACT

Evaluation of parameters showing clinic pursuit in early stage snake envenomations.

Snake envenomation is a reason of serious mortality and morbidity in tropical zones. Because of the hot climate of Çukurova region, snake envenomation is seen oftenly. 30 consecutive patient complaining of snake envenomation between April 2009 and May 2011 were enrolled in this prospective study. Improper first aid had been performed in 17 of 30 patients. At the time of administration 17 patients were in Stage 1, 8 were in Stage 2 and 5 were in Stage 3. Fortyseven vial antivenom was administration to these patients. No complication was seen because of antivenoms and no patient died because of envenomation.

The aim of this study is to investigate the relationship between TNF- α , BNP and IL-1 levels and the severity of clinical envenomation. These patients were staged according to their clinical findings and TNF- α , BNP and IL-1 levels were compared on the application time and on the 12th hour after medical treatment. The increase of TNF- α , BNP and IL-1 levels within the application time and 12th hour after the treatment was statistically significant.

While the stage of the clinical envenomation increased, these 3 parameters increased too. These increments found statistically significant between stage 1 and 2. However because of the paucity of adequate sample size on Stage 3, the increase on these parameters found not significant between Stage 2 and Stage 3.

Key words: Snakebite, TNF- α , BNP, IL-1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Tüm dünyada yaşayan yılanların tür sayısı tam olarak bilinmemekle beraber 2.500-3.000 kadar olduğu tahmin edilmektedir. Ancak bunların üçte biri kadarı insanlar için tehlikeli sayılabilecek kadar zehirli olmasına rağmen; özellikle tropikal bölgelerde ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Ülkemizde yaklaşık 40 yılan türü bulunmaktadır. Çukurova bölgesinde *Vipera ammodytes* ve *Vipera lebetina* türü zehirli yılanlar bulunmaktadır. Bu tür yılanların zehirleri sıklıkla hematotoksik, nadiren nörotoksik etkiye sahiptir.

Çalışmamızda Çukurova Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na zehirli yılan ısırması tanısı alan 30 hasta değerlendirildi. Isırılan kişilere olay yerinde yapılan ilk yardım ve müdahalelerin uygunsuz olarak yapılmıştır. Bu müdahaleler yapılan kişilerde, yapılmayan kişilere oranla daha fazla komplikasyonlara neden olup olmadığı araştırıldı.

Çukurova bölgesinde zehirli yılanların hastalarda, hangi tür zehirlenme bulguları ortaya çıkarttığı değerlendirildi. Zehirlenme bulguları olan hastalar klinik olarak evrelendirildi ve bu evrelere göre takip ve tedavileri yapıldı. Hastaların evrelere göre uygulanan antivenomun zehirlenme bulgularının ortadan kaldırıp kaldırılamadığı değerlendirildi. TNF- α , BNP ve IL-1 düzeylerinin klinik evrelerle ilişkisi olup olmadığı araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Dünyada yaşayan yılanların tür sayısı tam olarak bilinmemekle beraber 2.500-3.000 kadar olduğu tahmin edilmektedir.¹ Tehlikeli olan bu türler ise yılan türlerinin % 8'ini oluşturmaktadır.² Buna rağmen tüm dünyada özellikle tropikal bölgelerde yılan ısırıklarına bağlı mortalite ve morbidite ciddi bir sağlık sorunu oluşturmaktadır.³ Dünya Bankası Küresel Projesi 2005 çalışmasında, ülkeler epidemiyolojik olarak 21 farklı coğrafi bölgelere ayrılmıştır. Bu çalışmada dünyada en çok yılan ısırmasına bağlı mortalite ve morbidite Güney Asya, Güney Doğu Asya ve Sahra-altı Afrika'dır.⁴ Tüm dünyada, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) yaptığı araştırma ve yayınlarına göre en fazla Hindistan'da olmak üzere yılan ısırıklarına bağlı her yıl yaklaşık 35.000-50.000 kişi ölmektedir.⁵ Fransa'da, Vipera aspis ve Vipera berus türü yılanlara bağlı her yıl 1.000-2.000 arası vaka bildirilmektedir. Mortalite % 0,5'tir.⁶ Güney Amerika'da yılan ısırıklarına bağlı mortalite % 2,4'tür. Britanya'da son 100 yılda engerek yılan ısırıklarına bağlı sadece 14 ölüm bildirilmiştir.⁷ Tüm dünyada her yıl üç milyon yılan ısırığı vakası ve buna bağlı 150.000 ölüm olayı gerçekleşmektedir. Amerika zehir kontrol birliğinin raporuna göre birleşik devletlerde her yıl 6.000 yılan ısırığı vakası mevcut olup; bunların sadece 2.000'ini zehirli yılanlar oluşturmaktadır. Amerika'da 120 yılan türünden sadece 20 tanesi zehirlidir. Zehirlenmenin büyük çoğunluğu yılanların ve insanların aktivitesinin arttığı yaz aylarında meydana gelmektedir. Geçmişte yılan ısırığına bağlı mortalite % 25'lere yaklaşır iken, antivenomlara ulaşımın kolaylaşması ve ilk yardım ve acillerde müdahalelerin gelişmesi ile mortalite % 0,5'in altına düşürülmüştür. Yılan tarafından ısırılan kişilere ilk yardım amaçlı yapılabilecek uygun müdahaleler hastaların iyileşme sürecini ve komplikasyon gelişimini etkilemektedir.⁸

Antivenom tedavisinin hangi hastalara ne dozda verilmesi gerektiği halen tartışmalıdır. Antivenom tedavi hayat kurtarıcı olduğu gibi, yan etkileri açısından dikkat edilmesi gerekmektedir. Yılan ısırığına bağlı gelişen komplikasyonların tedavisi ve bunların gelişimini engelleyebilecek yöntemler üzerinde birçok çalışmalar yapılmaktadır.

2.2. Türkiye’de Bulunan Zehirli Yılanlar Ve Özellikleri

Zehirli yılanları, zehirsizlerden ayırmak ne kadar güç ise de, Türkiye’de bulunan zehirli ve zehirsiz yılanı birbirinden ayırmaya yarayan bazı özellikler şunlardır:

- Zehirli yılanların başlarının dorsalinde küçük ve çok sayıda, zehirsiz yılanlarda ise büyük ve en fazla 9 tane pul vardır.

- Zehirli yılanlarda göz ile alt çene kenarı arasındaki pullar çok sıralı, zehirsiz yılanlarda ise bir sıralıdır.

- Zehirli yılanlarda kuyruk ucu küt, zehirsiz yılanlarda uca doğru gittikçe incelir.

- Zehirli yılanlarda vücut iri lekeli, zehirsiz yılanlarda ise lekesizdir.

- Zehirli yılanlarda göz bebekleri elips, zehirsiz yılanlarda ise yuvarlak şekildedir.

- Zehirli yılanlarda baş üçgen şeklinde köşeli ve boyun belirli, zehirsiz yılanlarda ise baş elips şeklinde ve boyun belirsizdir.

- Zehirli yılanlarda üst çenenin ön ucunda 2 tane zehir dişi vardır, zehirsiz yılanlarda bu dişler yoktur.

- Zehirli yılanlardan bazıları canlı doğurur, zehirsiz yılanların hepsi yumurtlayarak ürerler.⁹

Zehirli yılanlar 5 ana gruba ayrılır;

1-Colubridae

2-Elapidae

3-Hydrophylidae

4-Viperidae

5-Atractaspididae

Türkiye’de 40 tür yılan bulunmakta ve en sık karşılaşılan zehirli yılanlar Viperidae grubu yılanlardır.

Türkiye’de bulunan yılan türleri:

1-Boidae:

Eryx jaculus (Mahmuzlu Yılan), (Sand Boa) Boyu: 70 cm

2-Colubridae:

Coronella austrica (Avusturya Yılanı), (Smooth Snake) Boyu: 75 cm

Dolichopsis caspius (Coluber caspius), (Hazer Yılanı), (Caspian Large White)
Boy: 10 m

Dolichopsis jugularis (Coluber jugularis), (Kara Yılan), (Black Whip Snake)
Boy: 2m

Dolichopsis schmidtii (Coluber schmidtii), (Kırmızı Yılan), (Schmidt's Whip Snake) Boy: 160 cm

Hemorrhois nummifer (Coluber nummifer), (Sikkeli Yılan), (Coin-marked Snake) Boy: 150 cm

Hemorrhois ravergieri (Coluber ravergieri), (Kocabaş Yılan), (Mountain Racer) Boy: 130-140 cm

Platycephalus collaris (Coluber rubriceps), (Toros Yılanı), (Red-headed Whip Snake) Boy: 100-110 cm

Platycephalus najadum (Coluber najadum), (İnce Yılan), (Dahl's Whip Snake)
Boy: 140 cm

Platycephalus ventromaculatus (Coluber ventromaculatus), (Benekli Yılan), (Glossy-bellied Racer) Boy: 1 m.

Eirenisaurolineatus

Eirenis barani (Baran Cüce Yılanı), (Baran Dwarf Racer) Boy: 40 cm.

Eirenis collaris (Yakalı Yılan), (Collared Dwarf Racer) Boy: 40 cm.

Eirenis coronella (Halkalı Yılan), (Crowned Peace Racer) Boy: 30 cm.

Eirenis decemlineatus (Çizgili Yılan), (Ten-striped Dwarf Racer) Boy: 95 cm.

Eirenis eiselti

Eirenis hakkariensis (Hakkari Cüce Yılanı), (Hakkari Dwarf Racer)

Eirenis levantinus (Levant Cüce Yılanı), (Levantine Dwarf Racer)

Eirenis lineomaculatus (Bodur Yılan), (Lined Dwarf Racer) Boy: 35 cm.

Eirenis modestus (Uysal Yılan), (Dwarf Racer) Boy: 70 cm.

Eirenis punctatolineatus (Van Yılanı), (Dotted Dwarf Racer) Boy: 50 cm.

Eirenis rothi (Kudüs Yılanı) (Roth's Dwarf Racer) Boy: 35 cm.

Elaphe dione (Step Yılanı), (Dione Rat Snake) Boy: 100 cm.

Elaphe sauromates (Elaphe quatuorlineata sauromates), (Sarı Yılan), (Four Lined Snake) Boy: 230 cm.

Zamenis hohenackeri (Elaphe hohenackeri), (Kafkas Yılanı), (Transcaucasian Rat Snake) Boyu: 75 cm.

Zamenis longissimus (Elaphe longissima), (Eskülap Yılanı), (Aesculapean Snake) Boyu: 150 cm.

Zamenis situlus (Elaphe situla), (Ev Yılanı), (Leopard Snake) Boyu: 90 cm.

Natrix natrix (Yarı Sucul Yılan), (Common Grass Snake) Boyu: 150 cm.

Natrix tessellata (Su Yılanı), (Tessellated Water Snake) Boyu: 120 cm.

Natrix megalcephala (Hemşin Yılanı), (Large-headed Water Snake) Boyu: 120 cm.

Pseudocyclophis persicus (İran Yılanı), (Persian Snake) Boyu: 40 cm.

Rhynchocalamus melanocephalus (Toprak Yılanı), (Black-headed Dwarf Snake) Boyu: 40 cm.

Rhynchocalamus barani (Amanos Yılanı), (Baran Snake) Boyu: 30 cm.

Spalerosophis diadema (Urfa Yılanı), (Diadem Snake). Boyu: 180 cm.

Malpolon insignitus (Malpolon monspessulanus insignitus), (Çukurbaşı Yılan), (Montpellier Snake) Boyu: 2 m.

Telescopus fallax (Kedi Gözlü Yılan), (Cat Snake) Boyu: 80 cm.

Telescopus nigriceps (Siyah Bantlı Kedi Gözlü Yılan), (Black Headed Cat Snake) Boyu: 68 cm.

3-Leptotyphlopidae:

Myriopholis macrorhyncha (Leptotyphlops macrorhynchus), (İpliksi Yılan), (Beaked Worm Snake) Boyu: 25cm.

Typhlopidae

Typhlops vermicularis (Kör Yılan), (Worm Snake) Boyu: 35cm.

Rhinotyphlops episcopus (Sivriburun Yılan), (Longnosed Worm Snake) Boyu 35cm.

4-Viperidae: (Engerekler), (Vipers), (Hepsi Zehirli)

Macrovipera lebetina (Vipera lebetina), (Koca Engerek), (Blunt-Nosed Viper) Boyu: 124 cm.

Montivipera albizona (Vipera albizona)

Montivipera bulgardaghica (Vipera bulgardaghica), (Bolkar Engereği), (Bolkar Dag Viper)

Montivipera raddei (Vipera raddei), (Ağrı Engereği), (Rock Viper) Boyu: 1 m.

Montivipera wagneri (Vipera wagneri), (Vagner Engereği), (Ocellated Mountain Viper) Boyu 50-90 cm.

Montivipera xanthina (Vipera xanthina), (Şeritli Engerek), (Ottoman Viper) Boyu: 80 cm nadiren 1 m.

Vipera transcaucasiana (Vipera ammodytes transcaucasiana), (Boynuzlu Engerek) (Nose-Horned Viper) Boyu: 1 m.

Vipera barani (Baran Engereği), (Baran's Viper) Boyu: 55 cm.

Vipera kaznakovi (Kafkas Engereği), (Kaznakow's Viper), (Caucasian Viper) Boyu: 60-70 cm.

Vipera pontica (Çoruh Engereği), (Pontic Viper) Boyu: 50 cm.

Vipera anatolica (Vipera ursinii anatolica), (Anadolu Küçük Engereği), (Meadow Viper) Boyu: 50-60 cm.

Vipera eriwanensis (Vipera ursinii eriwanensis), (Küçük Engerek), (Steppe Viper) Boyu: 50-60 cm.

5-Elapidae: (Hepsi Zehirli)

Walterinnesia morgani (Walterinnesia aegyptia), (Çöl Kobrası), (Desert Black Snake), (Desert Cobra) Boyu 120 cm.

2.2.1. Viperidae Familyası (Engerek Yılanlar)

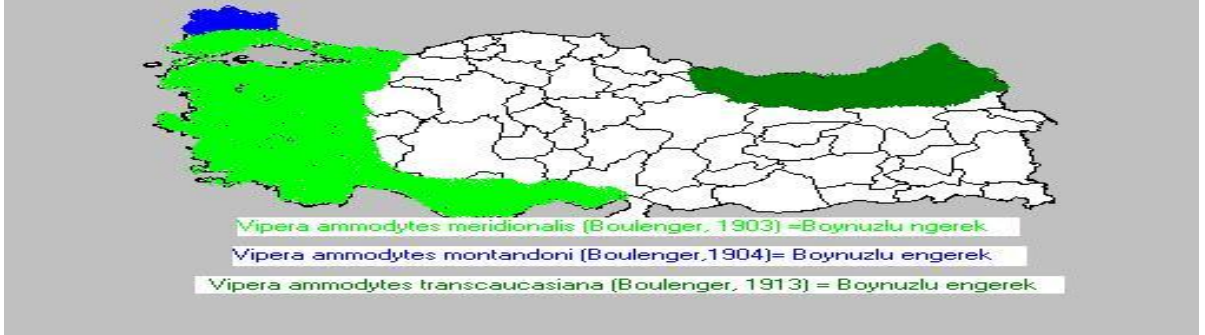
Maksilla kemiği çok kısa olup üzerinde bir çift veya daha fazla sayıda zehir dişi bulunur. Isıracakları zaman üst çene dikey duruma gelir. Çene kapanınca dişler geriye bükülür ve uç kısımları mukus salgılayan bir kısmın içerisine girer. Dişlerin hem saldırıda hem savunmada yararlı bu özel uyarlanması nedeniyle, bedenin çok çevik hareketler yapabilmesine gerek kalmamıştır.²

Zehirleri çok şiddetlidir ve hemotoksik etki yapar. Bir insan ısırılınca ateşi yükselir, rengi beyazlaşır, kan basıncı aniden düşer, dokular dejenere olur, iç kanama meydana gelir, kalp durur ve ölüm meydana gelir. Bazılarında zehir aynı zamanda nörotoksik etki de gösterir. Bir kısmının zehiri ilaç yapımında kullanılır. Göz bebekleri dikey ve elips şeklindedir.⁹ Baş, boyun kısmından bariz olarak daha geniştir.

Umumiyetle kalın yapılı ve kısa kuyrukludurlar. Çoğunda başın üst tarafı pullar ile örtülüdür.¹⁰

Ülkemizde Viperidae familyasına mensup vipera cinsi ve bunun 9 türü yaşamaktadır. Viperidae Familyasına ait örnek türler şunlardır:

Vipera ammodytes (Boynuzlu Engerek)



Şekil 1. Vipera ammodytes'in (Boynuzlu engerek) Türkiye'deki dağılımı



Şekil 2. Vipera ammodytes (Boynuzlu engerek)

Boyu 55 cm kadar, başın ucu sivri, arka tarafı geniş ve boynu incedir. Başın üst tarafı önde ve ortada küçük karinasız pullarla, diğer kısımları plaklarla örtülüdür.² Sırt tarafı kül rengi, sarımsı veya gri kahverengidir. Bu zemin üzerinde esmer kahverengi zikzak bant bulunur; bu bandın kenarları iç bölgelerden daha koyudur. Kuyruğun uç kısmı pembemsi sarı renktedir. Alt taraf sarımsı beyazdır.¹

Zehri insan için çok tehlikelidir. Ülkemizde Trakya'nın kuzeyinde, Batı- Güney Anadolu, ayrıca Kuzeydoğu ve Doğu Anadolu Bölgesi'nde yayılmıştır.⁹

Vipera kaznakovi (Siyah Engerek)



Şekil 3. Vipera kaznakovi'nin (Siyah engerek) Türkiye'deki dağılımı



Şekil 4. Vipera kaznakovi (Siyah engerek)

Başı üçgen şeklinde, ince boyunlu ve vücut boyu 50-60 santimetredir. Başın üst tarafı karinasız pullarla ve plaklarla örtülüdür.² Sırt tarafın zemin rengi, sarıdan tuğla kırmızısına kadar değişir. Alt taraf siyah olup üzerinde dağınık sarımsı lekeler bulunur.¹

Yurdumuzda Doğu Karadeniz Bölgesi bu türün yayılış alanını teşkil eder. Yalnız Hopa civarında bulunmaktadır.²

Vipera lebetina (Koca Engerek)



Şekil 5. Vipera lebetina'nın (Koca engerek) Türkiye'deki dağılımı



Şekil 6. Vipera lebetina (Koca engerek)

Boyları 2 m, ağırlıkları 3 kg kadar olabilmektedir. Türkiye’de yaşayan yılanların en zehirli, en uzun ve kalın olanıdır. Isırdığı fareyi birkaç saniyede öldürür. Başın ucu küt ve boyun bariz bir şekilde incelmıştır. Başın üst tarafı tamamen karınelı küçük pullarla örtölüdür. Üst taraf gri veya esmer kahverengi olup; orta kısımları tuğla kırmızısı renktedir.¹

Bu tür Türkiye’de Adana civarı ile Güneydoğu ve Doğu Anadolu Bölgeleri’nde yayılmıştır.⁹

Vipera pontica (Çoruh Engereği)



Şekil 7. Vipera pontica (Çoruh engereği)

Nispeten ince boyunlu, vücut boyu 40-50 santimetredir. Başın üstü karinasız pul ve plaklarla örtülüdür. Sırt tarafın zemin rengi gri kahverengi olup üzerinde bariz ve yer yer birleşerek zikzak bant şeklinde enine siyahımsı lekeler bulunur. Kuyruk ucu yeşilimsi sarıdır.

Bu türden yalnız 2 yavru, 1 ergin numune tanınmaktadır. Bu engerek türü yabancılar tarafından toplatılarak yurt dışına götürülmektedir.²

Vipera pontica, yalnız Artvin İli'nde Çoruh Vadisi ile Çamlıhemşin civarında bilinmektedir²

Vipera barani (Baran Engereği)

Boy 55 cm kadar, başın ucu sivri, arka tarafı geniş ve boynu incedir. Başın ön tarafı önde ve ortada küçük karinasız pullarla diğer kısımları plaklarla örtülüdür.¹ Türün incelenen örneklerinden biri hariç tümü siyah renklidir.²

Bu tür şimdiki bilgilere göre yalnız Türkiye'de yayılmış endemik bir türdür. İlk olarak Sakarya İli'nde bulunmuş olan bu engerek türünün daha sonra 1992 yılında toplam 4 ayrı örneği Silifke civarındaki Toros'larda bulunmuştur.²

Vipera raddei (Ağrı Engereği)



Şekil 8. Vipera raddei raddei'nin (Ağrı engereği) Türkiye'deki dağılımı



Şekil 9. Vipera raddei raddei (Ağrı engereği)

Boy 100 cm kadar, baş belirgin üçgen şeklinde ve ince boyunludur. Sırt taraf gri kahverengi olup üzerinde zikzak bant veya köşeli lekeler bulunur. Zehirleri insanlar için tehlikeli olabilir. Ancak bu türün ısırmasıyla ölüm olayının olduğu kesin olarak bilinmemektedir.

Bu tür Türkiye'de Kars, Ağrı ve Iğdır İllerinde, ayrıca Van ile Hakkari İllerinin İran ve Irak sınırlarına yakın kısımlarında yayılmıştır.²

Vipera wagneri (Vagner Engereği)



Şekil 10. Vipera wagneri (Vagner Engereği)

Çok güzel desenli ve vücut boyu 50-90 santimetredir. Boyun bariz şekilde ince, başın üstü karınalı küçük pullarla örtülüdür. Sırt gri veya kahverengi bej olup bariz lekelidir.

Türkiye’de Kars İli sınırları içinde yayılmıştır.²

Vipera ursinii (Küçük Engerek)



Şekil 11. Vipera ursinii’nin (Küçük engerek) Türkiye’deki dağılımı



Şekil 12. Vipera ursinii (Küçük engerek)

Boyları 50 cm kadar veya biraz daha uzun olabilen küçük bir yılanıdır. Başın üstü karinasız pul ve plaklarla örtülüdür.² Sırt tarafın zemin rengi soluk kahverengi, sarımsı veya zeytin yeşilidir.¹

Türkiye'deki en küçük zehirli yılan türüdür. Türkiye'de Kuzeydoğu ve Güneybatı Anadolu Bölgeleri'nde yayılmıştır.²

Vipera xanthina (Şeritli Engerek)



Şekil 13. Vipera xanthina (Şeritli Engerek)

Baş bariz şekilde üçgen ve ince boyunlu, kalın yapılı bir yılanıdır. Vücut boyu 70-80 santimetredir.² Sırt tarafın zemini gri kahverengidir. Bu zemin üzerinde iri siyahımsı lekeler bulunur. Başın arkasında 2 iri siyah leke mevcuttur ve siyah temporal şerit vardır. Alt tarafın zemin rengi sarımsı beyazdır.¹

Zehirleri insanlar ve büyükbaş hayvanlar için tehlikeli olan bir türü de yabancılar yurt dışına götürmektedir. Ege, Akdeniz ve Orta Anadolu Bölgeleri'nde ve Kars yöresinde yaşar.⁹

2.2.2. Colubridae Familyası

Kafatasları üzerindeki maxilla, palatin ve pterygoid kemikleri oynaktır ve bu kemikler üzerinde dişler bulunmaktadır. Çoğunlukla zehir dişlerine sahip olmayan bu türün bazılarında dişler üst çene kemiğinin arka tarafta bulunduğundan insanı ısırılar dahi zehirleyememektedirler.¹⁰

Bu familyaya mensup yılanların boyları 1-2 m. arasında değişir. Yaklaşık olarak bütün yılan türlerinin 3/4' ü bu familyaya mensuptur. Tahmini olarak 250'den fazla cins ve 1.000'den fazla tür ihtiva eder. Dolayısıyla gerek vücut şekilleri, gerek yaşadıkları ortamlar çok çeşitlidir.

Ülkemizde bu familyaya mensup zehirli olarak kabul edilen 2 cinsi mevcuttur:

Malpolon monspessulanus (Çukurbaşı Yılan)



Şekil 14. Malpolon monspessulanus (Çukurbaşı Yılan)

Vücut uzunluğu 2 metredir. Baş üstünde ve gözler araksında bir çukurluk vardır. Vücutları silindirik ve baş kısmı boyundan daha geniş değildir.² Renk ve desen özellikleri genç ve yaşlılarda biraz farklıdır. Gençlerde başın üstü sarımsı kahverengi lekeli; bu lekelerin kenarları genellikle sarımsı beyaz çizgilerle sınırlanır. Gövdenin üst

tarafı gri veya zeytuni, bu zemin renk üzerinde siyah küçük lekeler yer alır. Alt taraf beyazımsı ince siyah noktalıdır. Yaş ilerledikçe baş ve gövde lekeleri kaybolur.¹

İnsanı ısırır bile zehrini akıtamaz, ancak ısırıldığı yerin şişmesine ve ağrı vermesine sebep olur. Zehri ancak beslendiği küçük hayvanları yutarken etkili olur.²

Anadolu'nun Karadeniz sahil bölgesi hariç bütün Türkiye'ye yayılmışlardır.²

Telescopus fallax (Kedi Gözlü yılan)



Şekil 15. Telescopus fallax (Kedi Gözlü yılan)

İnce boyunlu, göz bebekleri dikey ve vücut uzunluğu genellikle 1 m kadar olabilen bir yılan türüdür.² Üst tarafı gri veya gri kahverengi olup, bu zemin renk üzerinde ve sırtta siyah lekeler bulunur. Sırt lekeleri gövdenin geri kısımlarında ve kuyruk üstünde daha soluk renkli, bazen de fark edilecek kadar siliktir.¹

Ülkemizde bu tür Türkiye'nin Batı, Güney kısımları ile Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde bulunur.²

2.2.3. Boidae Familyası



Şekil 16. Boidae familyasından Eryx jaculus (Kum yılanı)

Bizdeki tek boa cinsi Eryx jaculus (Kum yılanı)'dur. Karnı pullarla değil, plaklarla örtülüdür. Karın tarafını enine doğru kapladığı halde Eryx jaculus'da daha dar olup, orta kısımda bulunur.

2.3. Yılan Zehri ve Özellikleri

Zehirli yılanlarda, içinde kanallar bulunan bir çift zehir dişleri vardır. Bu şekildeki diş tipine “opisthoglyphs” denir. Bazı yılanlarda zehir dişleri arkaya doğru yatık halde bulunur. Ancak ağız açıldığı zaman kullanılabilir hale gelir.⁹

Zehirli yılanlarda, başın yan taraflarında ve umumiyetle gözün alt ve yan tarafında büyük birer zehir bezi mevcuttur. Bezin ön kısmı zehir kanalı şeklinde uzamıştır. Kanalin ucu, bir kılıf (yumuşak doku) ile sarılmış olan zehir dişinin kaide kısmına açılır. Yılan ısırınca, zehir bezini saran kaslar kasılarak, bez içinde bulunan zehirli sıvı, zehir kanalı ile zehir dişine geçer ve dişin battığı dokuya dökülür. Zehir dişinin kendisi zehirli olmayıp, zehir bezinden gelen salgıyı akıtır.^{1,10} Zehirli yılanlarda, bir çift asıl zehir dişinin yanında bir çiftte yedek zehir dişleri vardır.^{11,12}

2.3.1. Yılan Zehrinin Fiziksel Ve Kimyasal Özellikleri

Yılanlar hayvanlar alemindeki en kompleks zehire sahip hayvanlardır. Zehrin içeriği türden türe değişiklik gösterir. Tek türe ait zehrin bileşenleri de yılanın yaşına,

mevsime ve sıcaklığa göre değişebilir. Kuru zehirin % 90'ından fazlası proteinlerden oluşur. Bunlar çoğunlukla farklı enzimler, enzimatik olmayan polipeptidler, toksinler ve toksik olmayan Nerve Growth Factor (NGF, Rita Levi-Montalcini ve Stanley Cohen tarafından keşfedildi) gibi proteinlerdir. Engerek zehiri % 80-90 oranında enzim barındırırken, elapid zehrinde bu oran sadece % 25-70 civarındadır.¹⁰

Genel olarak yılan zehri sarımsı veya beyazımsı bir sıvı olup, içinde az çok katı cisimler de bulunur. Az çok yapışkan olan bu sıvı, sudan biraz daha ağırdır.¹³ Yılan zehrinde, % 70 su ve % 30 protein yapısında değişik maddeler vardır. Ayrıca zehirde, fosfolipaz, asetilkolinesteraz, hyaluronidaz, kollejenaz, RNA ve DNA'az, lökotrienler, antibakterisidin, nörotoksinler, prokoagülant, antikoagülant, kardiotoksin, hemotoksin ve bazı elektrolitler bulunur. Ayrıca sokma bölgesinden sitolitik enzimler yoluyla kinin, histamin ve serotonin salınımına yol açar.¹⁴ Bunların yanında ayrıca yılan zehrinde, proteolitik ve hemolitik faktörler, aminoasit oksidanlar ve diğer enzimler de bulunmaktadır.¹³

Fosfodiesterazlar; avın dolaşım sistemine karışır ve kan basıncını düşürür. Fosfolipaz A2, kırmızı kan hücrelerinin esterolizi yoluyla hemolize yol açar ve kas nekrozuna sebep olur. Neredeyse bütün yılan zehirlerinde bulunur.¹⁵

Yılan zehiri kolinesterazı engelleyerek avın kas kontrolünü kaybetmesini sağlar. Hiyaluronidaz; doku geçirgenliğini artırarak diğer enzimlerin avın dokusunda absorbe edilmesini kolaylaştırır. Oksidaz ve proteaz; sindirim için kullanılır. Oksidaz, ayrıca diğer bazı enzimlerin tetiklenmesine de sebep olur ve bazı türlerdeki venomun yeşil renginden sorumludur. Yılan zehiri genellikle ATP'nin çözülmesine ve avın enerji üretiminin bozulmasına yarayan ATP'az içerir. Yılan zehrinde sodyum, kalsiyum, potasyum, magnezyum ve az miktarda çinko, demir, kobalt, mangan ve nikel gibi inorganik katyon iyonları içerir.¹⁶

2.3.2. Zehrin Vücut İçine Yayılması

Yılan ısırınca, zehir dişlerinden akan sıvı vücut içine 2 yoldan yayılır; bunlardan biri kan dolaşımı sistemidir. İkinci yol lenf dolaşım sistemidir. Zehir vücut içine daha çok bu yol ile yayılır ve bu yayılma yavaştır.^{1,17,18}

2.3.3. Zehirin Etkinlik Derecesi

Yılan zehirinin toksik etkisi, zehrin şiddeti, miktarı, ısırılan hayvanın zehire karşı duyarlılığı, yılanın yaşı, fizyolojik ve patolojik durumu vb. şartlara göre değişir. Bunlardan en önemlisi zehrin şiddeti yani toksisitesidir. Bu faktör yılan türüne göre değişir. Örneğin çok zehirli bir Engerek olan ve Hindistan'da yaşayan *Echis carinata*'nın bir insan için öldürücü dozu 5 mg. kuru zehirdir.¹ Yılan ısırıldığı zaman, psikolojik durumu da önemlidir. Zehir bezlerini boşaltıp boşaltmamak veya ne miktarda zehir akıtacağı yılanın kendi kontrolü dahilindedir.² Yılan zehrine karşı dayanıklılıkta, avın veya ısırılan hayvanın boyutları önemlidir. Isırılan bölge % 90-98 oranında ekstremiteler olmakla beraber, baş ve gövde ısırıkları en tehlikeli ısırık bölgeleridir.^{19,20,21}

2.3.4. Yılan Zehrinin Sınıflandırılması

Viperid zehirler sitotoksik ve hemotoksik etkiye, Elapid zehirler nörotoksik etkiye, deniz yılanları nörotoksik ve miyotoksik etkiye sahiptir.

Sitotoksik: Sitotoksinler pozitif yüklü polipeptidlerdir.¹⁵ Bütün vücut yerine sadece belli türden hücrelere ya da organa membran lipidleri ve proteinlerle etkileşmeye girerek etki ederler.²⁶ Hücreler sitotoksinlerden birkaç farklı yolla etkilenir. Bunlardan biri nekroz diğeri de apoptosistir. İlerleyen safhalarda genellikle nekrozla apoptosis birbirlerine eşlik eder.²⁷ Sitotoksinler yutulmadan önce avın sindirilmeye başlamasını da sağlar.²⁸

Miyotoksik: Miyotoksinler çingiraklı yılanların ve diğer çukur engereklerin zehirlerinde bulunur. En bilinenlerden biri miyotoksin-a özellikle kasların sarkoplazmik retikulumuna bağlanır ve onun iyon geçirgenliğini değiştirerek hem sarkoplazmik retikulumda hem de kas fibrillerinde bozulmalara yol açar.²⁹

Hemorajik: Genellikle çingiraklı yılanlarda bulunan hemorajik zehir kurbanın iç kanamayla ölmesine yol açar. Ayrıca yoğun doku yıkımına da sebep olabilir.³⁰

Tablo 1. Hemotoksik Zehir Alt Gruplarının Etkileri³¹

ZEHİR ALT GRUBU	ETKİSİ	SORUMLU YILAN TÜRÜ
Prokoagülan	Pıhtılaşma bozukluğu	Viperidae türleri, bazı elapidae ve colubridae türleri
Antikoagülan	Travma bölgesindeki kanamalar	Viperidae türleri, bazı elapidae ve colubridae türleri
Fibrinolitik	Trombositopeni, peteşi, pıhtı retraksiyonunda gecikme	Viperidae türleri, bazı elapidae ve colubridae türleri
Hemorajin	Spontan sistemik kanamalar	
Faktör 10 ve protrombin aktivatörleri	Mikroanjiopatik hemoliz, böbrek, akciğer, hipofiz infarktı, iskemi	

Fibrinolitik enzimler (α, β, δ fibrinogenaz) fibrinojenin zincirlerini sindirir. Faktör 5, 10, 11 ve Protein C'yi uyarır. Protrombin aktivatörlerinin salınımını ve Fosfolipaz A2'yi artırır. Trombosit agregasyonunu sağlar ve agregasyonu baskılayan α -fibrinogenaz, 5-Nükleotidaz ya da Adenindifosfatazı artırır. Von Willebrant Faktör (VWF) bağımlı trombosit agregasyonuna neden olur. Şiddetli zehirlenmeler yaygın damar içi pıhtılaşma oluşur.³²

Nörotoksik: Nörotoksinler presinaptik kavşakta sinir uçlarına geri dönüşümsüz olarak bağlanarak asetilkolin salınımına neden olur. Bu da nöromusküler blokajla sonuçlanır. Hastanın ana ölüm nedeni solunum yetmezliğidir. Isırılan kişilerde 3-5 gün süren yaygın vücut felci gelişebilir, tamamen düzelmesi haftalar alabilir.³³

Toksinin şiddetine göre hastada lokal ve sistemik belirtiler ortaya çıkar. Lokal bulgu olarak ödem, hematoma, gangrenöz lezyonlardır. Sistemik bulgu olarak da ateş, bulantı, kusma, dolaşım kollapsı, hafif sarılık, delirium, konvulziyon, koma ortaya çıkabilir. Ölüm 6-48 saat içinde sekonder enfeksiyonlar, DIC (Dissemine intravasküler koagülopati), nörotoksisite, ABY (Akut Böbrek Yetmezliği), kafa içi kanama nedenleri ile oluşabilir. Ayrıca ilerleyici anemi, lökositoz, trombositopeni, hipofibrinojenemi, koagülasyon testlerinde bozukluk, proteinüri, azotemi bildirilmektedir.^{34,35,36,37,38} Viperid zehirinin içinde eğer fosfolipaz A2 mevcutsa zehir doğrudan nefrotoksik olabilir. Akut böbrek yetmezliği gelişimi lokal ödem, ateş, bulantı, kusmanın yanında toksinin sistemik etkileri, permeabilite artması, dolaşım kollapsı, bazı inflamatuvar ve vazodilatatör mediatörlerin salınımı nedeniyle en sık prerenal sebeplere bağlı olarak

meydana gelir.^{39,40,41} Prerenal azotemi uzarsa hipoksik akut tübüler nekroza bağlı intrinsik böbrek yetmezliği olabilir. Ayrıca kompartman sendromu sonucu olan myoglobininüri ve hemolize bağlı oluşan hemoglobinüri sonucu toksine bağlı intrinsik böbrek yetmezliği meydana gelebilir. DIC sonucu oluşan mikro trombüslere bağlı vasküler hasar sonucu da akut böbrek yetmezliğine neden olabilir. Ayrıca yılan toksinine bağlı alerjik tübülointerstisyel nefrit meydana gelebilir.³⁸

2.4. Yılan Isırmalarında İlk Yardım Müdahalesi

Yılan ısırığı hayatı tehdit edici ciddiyette zehirlenme bulgularına neden olabileceği için ilk yardım ve müdahalemizdeki asıl amaç, hastaları mümkün olan en kısa sürede en yakın ve müdahale edilebilecek bir kuruma götürmek olmalıdır.

İlkyardım müdahalesi olarak öncelikle hastaya güven verilmeli ve sakinleştirilmelidir. Isırılan bölge % 90-98 oranında ekstremiteler olmakla beraber, baş ve gövde ısırıkları en tehlikeli ısırık bölgeleridir.^{19,20,21} Isırılan bölge hafif nemli bir bezle silinmelidir. Isırılan ekstremitte kalp hizasında ve mutlaka hareketsiz hale getirilmelidir. O ekstremitede yüzük ve benzeri takılar mevcut ise çıkartılmalıdır.^{35,39} Isırılan hastaya lokal yara bakımı ve tetanoz profilaksisi uygulanmalı; gerektiğinde ise vakit kaybetmeksizin antiserum tedavisine başlanılmalıdır. Isırılan bölgenin hemen üzerinden arteriyel ve derin venöz akımı engellemeyen ancak yüzeysel venöz ve lenfatik akımı kesen sıkılıkta bir elastik bandaj uygulanmalıdır.^{40,41,42} Kateterizasyon, eksizyon, amputasyon, vakumla, şırıngayla, ağızla emme gibi yöntemler kesinlikle uygulanmamalıdır.^{43,44}

Yılan tarafından ısırılmalara ülkemizde özellikle doğu illerinde ve yaz aylarında, zannedildiğinden daha sık olarak rastlanılmaktadır. Bu bölgelerdeki hastanelerin acil servislerinde yeterli miktarda antiserum bulundurulması ölümcül seyredebilecek olgular açısından oldukça önemli olup, yeterli endikasyonların varlığında gerekli önlemler alınarak, antiserum uygulanmaktadır.^{39,45}

Isırılan bölgeye soğuk veya buz uygulaması ile zehrin enzim aktivitesini ve sistemik emilimini azaltacağı düşünülerek bazı hayvanlar üzerinde deneysel çalışmalar yapılmış, fakat fayda sağladığı gösterilememiştir.^{46,47} Başka bir yöntem ise elektrik şok

tedavisi uygulamasıdır. Yapılan hayvan deneylerinde elektrik şokuna bağlı çok ciddi komplikasyonlar geliştiği gösterilmiştir.^{48,49,50,51,52,53,54}

Bazı otoriteler tarafında eğer hasta tıbbi müdahale edilebilecek merkeze 30 dakikadan fazla uzaklıkta ise kısa, derin olmayan düz bir kesi sonucunda hayvanlar üzerinde yapılan deneyler sonucunda zehrin belirli bir kısmının geri alınabildiğini göstermiştir.^{55,56} Bush ve arkadaşları⁵⁷ vakum pompalarının yararının olmadığını, tam tersine doku nekrozuna yol açtığını göstermişlerdir.

2.4.1. Turnike Uygulaması

1979 yılında Avusturalya Ulusal Sağlık Ve Tıbbi Araştırma Konseyi yılan ısırması vakalarında Basınç-immobilizasyon-bandajı kullanmayı önermiştir.⁵⁵ Basınç-immobilizasyon-bandajı engerek yılan ısırmasına bağlı sitotoksik zehirlenmeye karşı uygun değildir. Struan Stherland tarafından 1978 yılında yapılan klinik çalışmada Basınç-immobilizasyon-bandajı, bacak hareketlerini engelleyerek lenfatik dolaşım ile zehrin yayılmasını engellemek ve iskelet kaslarını hareketsiz hale getirerek dolaşımın yavaşlamasını sağlamaktadır.^{57,58,59,60,61}

2.5. Yılan Zehirlenmelerinde Değerlendirme

Öncelikle hastayı gerçekten yılan tarafından mı yoksa başka bir böcek tarafından ısırılıp ısırılmadığının ayırt edilmesi gerekir. Yılan ısırması nedeniyle acil servise başvuran hastalarda diş izi olup olmadığına bakılmalıdır. Diş izi mevcut ise hasta sakinleştirilmeli ve ısırılan ekstremitte kalp hizasında hareketsiz hale getirilmelidir. Eğer hasta başka bir merkezden getirilmiş ise hastaya herhangi bir müdahale uygulanıp uygulanmadığı sorgulanmalıdır. Hastaya ilk yardım müdahalesi olarak; mesela o ekstremiteye bandaj uygulaması yapıldıysa hastanın evrelemesi yapıp antivenom verilip verilmeyeceği karar verilip, eğer verilmeyecekse bandaj çözülmelidir. Fakat yılan antivenomu verilecekse, antivenom verildikten sonra bandaj açılmalıdır. Diş izi mevcut değilse ve sistemik zehirlenme bulguları yoksa hasta 12 saat izlendikten sonra taburcu edilebilir.

Yılan ısırığına bağılı olarak genellikle ilk 2 saat içinde ödem gelişir. Ağrı olmayan olgular olduğı gibi zonklayıcı tarzda ağrı da görülebilir. İlk birkaç günde görülebilen bölgesel lenfadenopati ve ısırık çevresindeki doku gerginliğı zamanla geriler.³³

Hastalarda sistemik zehirlenme bulguları mevcutsa, hasta acil gözleme yatırılır. Hastanın oksijenizasyonu sağlanır. Monitörize edilir. Havayolu açıklılığı sağlanır. Yılan ısırılmasına bağılı olarak ölümcül seyredebilen anjiyoödem, dil ödemi, bradi/taşiaritmi ve bronkospazm tedavisinde de kullanılan metilprednisolon oldukça etkilidir.³³

Yılan ısırığına maruz kalmış tüm vakalara tetanoz profilaksisi uygulanırken, lokal komplikasyon gelişen olgular haricinde profilaktik antibiotik verilmesi tartışmalıdır.^{63,64} Profilaktik antibiotik kullanımı, önceleri her hastaya önerilmekteydi.⁶⁵ Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda rutin profilaktik antibiotik kullanımı, hastanın ısırılan ekstremitesinde ödem, bül ya da kesi, emme gibi müdahalelerde bulunulduysa tavsiye edilmektedir.^{66,67,68}

Seçilecek antibiyotik gram negatif aerob basiller, gram pozitif aerob koklar ve anaeroblara etki etmelidir. Lokal doku nekrozu gelişen olgularda kültür alındıktan sonra ikili antibiotik profilaksisi uygulanır. Isırılmanın yılan tarafından olduğundan emin olunmadığı durumlarda yara aspiratı, bül sıvısı, serum ve idrar örneklerinden yapılan immunolojik testlerle doğrulama yapılabilir.^{20,69} Profilaktik antibiotik olarak genelde penisilin grubu tercih edilir.^{65,67,68}

2.5.1. Klinik Evrelendirme

Yılan ısırması vakalarında hastanın tedavisini yönlendirmek ve takibini kolaylaştırmak amacıyla bir takım klinik evreleme sistemi geliştirilmiştir. Bu evrelendirme sayesinde hastalara gereksiz yere antivenom tedavisinden ve antivenom tedavisinin neden olduğı komplikasyonlardan korunulur.

Tablo 2. Acilde Yılan Isırmalarına Bağlı Gelişen Sistemik Zehirlenmenin Klinik Evrelemesi

Zehirlenmenin derecesi	Klinik	Antivenom kullanımı	Takip
Zehirlenme yok EVRE 0	Diş izi görülebilir ısırıktan sonra yerel ya da sistemik zehirlenme bulgusu yoktur.	Kullanılmaz.	8 saat gözlemlendikten sonra taburcu edilebilir.
Hafif zehirlenme EVRE 1	Hafif doku şişliği, hafif ekimoz, sistemik bulgu yok, normal laboratuvar bulguları(Trombosit sayısı normal), Sistolik kan basıncı> 90 mmHg	Kullanılmaz	12 saat gözlemlendikten sonra taburcu edilebilir.
Orta şiddette zehirlenme EVRE 2	Artış gösteren şişlik, o bölgede ağrı, ekimoz, PTZ uzamış, Trombosit değeri < 80.000, Sistolik kan basıncı> 90 mmHg	Zehirlenmeni şiddetiyle bağlantılı olarak 2 vial antivenom önerilir.	Mutlaka monitörize edilebileceği bir bölümde izlenmelidir.
Şiddetli zehirlenme EVRE 3	İlerleyici şişlik, o bölgede ağrı, bül, nekroz gözlenir. PTZ uzamış, Trombosit değeri< 80.000, Sistolik kan basıncı< 80 mmHg, Ciddi sistemik semptomlar, koagülopati (Burun, mide vb.kanama)	Zehirlenmeni şiddetiyle bağlantılı olarak 4 vial antivenom önerilir.	Yoğun bakımda izlenmelidir.

2.5.2. Antivenom Tedavi

Antivenin (veya antivenom) zehirli (venomlu) ısırıkların ve sokmaların tedavisinde kullanılan biyolojik üründür. Antivenin hedeflenen venomun küçük bir miktarının at, koyun, keçi veya tavşan gibi hayvanlara enjeksiyonu ile üretilir. Hayvanın bağışıklık sistemi venoma reaksiyon gösterir ve venomun aktif molekülü karşısında antikor üretir. Bu antikorlar hayvanın kanından alınarak zehirlenme tedavisinde kullanılır. Uluslararası düzeyde, üretilen antiveninler Farmakope ve Dünya Sağlık Örgütü (WHO) standartlarına uymak zorundadır.⁷²

Antiveninin prensibi temel olarak Louis Pasteur'ün geliştirdiği aşıya dayanır. Ancak antivenomda bağışıklığı tetikleme işlemi doğrudan hastada yapılması yerine, işlem konak hayvanda yapılır ve hiperimmunize serum hastaya transfüze edilir.

Antivenin monovalan (sadece belirlenen türün venomuna karşı etkili) ve polivalan (bir dizi türün venomuna karşı etkili veya birkaç farklı türün venomuna karşı aynı anda etkili) olarak sınıflandırılabilir. İlk yılan antivenini 1895'te Pasteur Enstitüsü'ndeki Fransız bilim insanı Albert Calmette tarafından enstitünün Hindiçin şubesinde çalışırken adi kobra (Naja naja) karşı geliştirildi. Brezilyalı bir bilim insanı Vital Brazil 1901'de Orta ve Güney Amerika'daki Crotalus, Bothrops ve Elaps cinsleri için ilk monovalan ve polivalan antiveninleri geliştirdi.^{73,74}

Antiserum tedavisi, alerji ve anafilaktik reaksiyon riskinden dolayı rutin olarak yapılmamakla birlikte, sistemik zehirlenme veya ağır lokal doku reaksiyonu olan hastalarda yapılmalıdır. Antiserum yapılmadan önce deri testi ile duyarlılık değerlendirilebilir, ayrıca bu tedavi sırasında antihistamin, kortikosteroid ve adrenalin el altında bulundurulmalıdır.^{35,65,75} Ülkemizde ithal edilen üç çeşit yılan antiserumu kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi 'European Viper Venom®' (Intervax Biological Ltd, Toronto, Zagreb, Hırvatistan) antiserumudur. Uluslar arası literatürde bu serum 'Zagreb serumu' olarak da bilinmektedir. İkincisi 'Pasteur Ipser Europe®' (Pasteur Merieux, Lyon, Fransa) antiserumudur. Üçüncüsü ise 'Polyvalent Snake Venom Antiserum®' (Vascera, Giza, Mısır) antiserumudur.

Ülkemizdeki yılan çeşitleri göz önüne alındığında birinci antiserum daha uygun bir seçimdir; ancak Zagreb antiserumu bulunamaz ise, yılanın türü tam olarak tespit edilerek uygun bulunduğu takdirde diğer antiserumlar da kullanılabilir.^{35,65} Zagreb antiserumu, özellikle yaz mevsiminin son aylarında bu serumun tükenmesine bağlı olarak temin edilemeyebilir. Antiserumun intramuskuler veya lokal enjeksiyon şeklinde uygulanması gibi bir takım yanlılıklar yapılmaktadır. Lokal enjeksiyonların zehiri daha yavaş nötralize etmesi yanında, ısırılan bölge sıklıkla olduğu gibi el veya ayakta ise verilen antiserum doku içinde zaten yüksek olan basıncı daha da arttırarak dolaşımı bozar. Bundan dolayı antiserum tedavisinin intravenöz yoldan uygulanması gerekir.⁷⁶

2.5.3. Antivenom Tedavisinin Endikasyonları

A-Sistemik zehirlenme bulguları;

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

artar, protrombim zamanı ve aktivite parsiyel tromboplastin zamanı uzar) gelişen hastalara verilmelidir.

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

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

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

5-Nedeni olmayan şuur bozukluğu, nörolojik tutulum.

B- Şiddetli doku zedelenme bulguları

Isırılan ekstremitede ciddi ödem (Yaklaşık ekstremitenin yarısını tutan) zedelenme, nekroz, hemorajik büllerin olması.³

2.5.4. Antivenom Yan Etkileri

1-Pirojenik Reaksiyon: Antivenom verildikten 1-2 saat sonra gelişir. Ateş, üşüme, titreme, deride solukluk görülür. Tedavide soğuk uygulama, ılık banyo, asetaminofen verilir.

2-Tip 1 Reaksiyon: Ig E aracılı olan ve aracılı olmayan anafilaktik reaksiyondur. Yaklaşık % 20 hastada gelişir. Ig E aracılı olmayan ve hipotansiyonla seyreden anafilaktoid reaksiyon, yabancı proteine karşı gelişen mast hücresi degranülasyonuna bağlıdır.^{77,78,79} IgE bağımlı mast hücresi amin ve bazofillerde vazodilatasyon ve mediatörlerin salınımı sonucu klinik etkileri gözlenen reaksiyondur. Histamin salınımı sonucu vasküler permeabilityi artırır, vazodilatasyon, bronkospazm ve mukus sekresyonu artışı olur. Mast hücre membran aktivasyonu sonucu Fosfolipaz A2 salınımı olur. LTC₄ ve LTD₄ vazodilatasyon spazmojenik ajanlardır ve düz kas kontraksiyonu yapıp permeabilityi artırırlar. LTB₄ nötrofiller ve eozinofiller için kemotaktiktir. PGD₂ artmış mukus sekresyonu ve bronkospazmdan sorumludur. Mast hücreleri TNF- α , IL-1, IL5, IL-6 gibi sitokinleri oluşturarak etkili olur. Sensitizasyon süresi günler-haftalar alır.⁸⁰

3-Tip 2 Reaksiyon: Antikor aracılığıyla aşırı duyarlılık reaksiyonunda, vücudun kendi hücreleri üzerinde yer alan antijenlere karşı gelişen bağışıklık yanıt sonrası

antikorlar gelişmiştir. Antijenlere karşı gelişmiş IgG ve IgM klasik yol üzerinden kompleman sistemi aktivasyonu gerçekleştirir.. Kompleman aktivasyonu normalde, patojen maddeleri bağışıklık sistemine sunan hücrelerin ve dolayısıyla patojen taşıyan hücrelerin yok edilmesi amacını taşır. Reaksiyon bölgesinde, akut yangı etken maddeleri salgılanır hücreler parçalanır ve hücre ölümü gerçekleşir. Bu reaksiyonun oluşması ve etkinliği, saatler veya günler boyunca sürebilir. Bazı örnekleri, otoimmün hemolitik anemi, Goodpasture sendromu, pemfigus, pernisiyöz anemi, immün trombositopeni ve kan transfüzyonu reaksiyonları olarak sıralanabilir.

4-Tip 3 Reaksiyon: İmmün kompleks hastalığı veya immün kompleks aşırı duyarlılığı olarak da adlandırılır. IgG veya IgM antikorlarının antijenler ile birleşmesi sonucu meydana gelen immün komplekslerin oluşması ve bu immün komplekslerin sistemik dolaşımda bulunmaları ile açığa çıkar. Bu reaksiyonun gelişmesi ve etkinliği saatler veya günler boyunca sürebilir. Bazı örnekleri, immün kompleks glomerülonefriti, romatoid artrit, serum hastalığı, subakut bakteriyel endokardit, sıtmanın bulguları, sistemik lupus eritamatozis ve Arthus reaksiyonu olarak sıralanabilir.

5-Tip 4 Reaksiyon: Hücre aracılığıyla aşırı duyarlılık olarak da adlandırılır, etken bileşenler bağışıklık sistemi hücreleridir. Gecikmiş tip aşırı duyarlılıkta, kendisine antikor sunulan T lenfosit aktif bir hale geçer ve bazı sitokinler salgılar, bu sitokinlere örnek olarak Tümör nekroz faktör, interlökin 2, ve interferon δ verilebilir. Bu sitokinler, bağışıklık sistemindeki hücreleri uyarır ve etkinleşmelerini sağlarlar. Bazı örnekleri, kontakt dermatit, BCG aşısı veya tüberküloz etkeni ile karşılaşma sonrası gelişen PPD testi, olarak sıralanabilir. Gelişmesi saatler ve günler alır.

2.5.5. Yılan Isırmasına Bağlı Kompartman Sendromu

Ülkemizde bulunan Viperidae ailesine bağlı yılan türleri lokal doku hasarı olmak üzere, anaflaktik reaksiyon ve kanama diyatezi gibi ağır sistemik patolojilere neden olabilmektedirler. Bulgular ilerleme gösterebilmekte veya geç dönemde de ortaya çıkabilmektedir. Bir diğer önemli komplikasyon da, oldukça nadir olarak bildirilen, tedavi edilmediğinde iskemik kontraktür ve ekstremite amputasyonuna neden olabilen kompartman sendromudur.

Kompartman sendromu, sınırlı bir alan içerisinde artmış doku basıncından kaynaklanan ve bu alanda yer alan yapıların, dolaşım ve fonksiyonlarının bozulmasına sebep olan semptomlar kompleksidir. En sık, ön kol volar yüz ile alt ekstremitenin anterior ve derin posterior kompartmanlarına ait bir tablo olmasına rağmen, vücutta, iskelet kasının fasya ile çevrili olduğu her yerde gözlenebilir.

İskemiye bağlı olarak, iki ile dördüncü saatte kasta fonksiyonel değişiklikler belirirken, üçüncü saatte kapiller endotelde % 30- 60 arasında şişme gözleendiği bildirilmiştir. İskeminin 30. dakikasında parestezi, hipoestezi gelişir, ancak sinir fonksiyonlarının geri getirilemeyen kaybı oniki ile yirmidört saatten önce beklenmez. Kompartman sendromuna yol açan sebepler arasında en sık yanıklar, fraktürler, sıkı bandaj ve alçı uygulaması, arteryel hasar ve ekstresek kompresyon yer almaktadır.

Yılan zehrinin lokal etkisi ile ortaya çıkan ektrafasiyal ödem, kompartman sendromu ile benzer özellikler göstermektedir. Farklı olarak, kompartman sendromunda kapiller geri dolum zamanı uzarken kompartman alanında basınç artmaktadır. Bu nedenle cerrahi girişim öncesi kompartman alanının basıncının bir manometre yardımıyla ölçülmesi önerilmektedir. Ortopedi pratiğinde, erişkinlerde kompartman içi basınç 40 mmHg'nın üzerinde ise iskemik nekroz riskinin yüksek olduğu belirtilmektedir.

Fasiyotomi, yılan zehirlenmesine bağlı gelişen kompartman sendromunun tedavisinde nadiren başvurulmuş bir tedavi seçeneğidir. İlk sırada yapılması önerilen yeterli dozda antivenom ve destek tedavileridir. Yeterli antivenom tedavisine rağmen ısrarla kompartman içi basıncın yüksek devam etmesi en önemli fasiyotomi endikasyonudur. Buna ek olarak hastanın kompartman basıncının ne kadar süredir yüksek kaldığı da fasiyotomi kararında etkilidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Nisan 2009–Mayıs 2011 arasında Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na yılan ısırması nedeniyle başvuran 30 hasta alındı.

3.1. Çalışmaya alınma ölçütleri

- 1- Isırılan bölgede mutlaka yılan diş izi görülmesi

3.2. Çalışma dışı bırakma ölçütleri

- 1- Diş izinin olmaması ve evrelemeye göre Evre 0 zehirlenme bulgusu olan hastalar
- 2- Hastanın bilinen kanama diyatezine yol açabilecek bir hastalığının olması veya kanama diyatezi yaratabilecek ilaç kullanıyor olması
- 3- Hastanın daha önceden bilinen kalp yetmezliği veya böbrek yetmezliğinin olması

Çalışma kriterlerine uygun hastalar Çukurova Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na başvurduklarında, ilk olarak hasta ve hasta yakınları sakinleştirildi, güven telkin edildi. Hastalara yara bakımı yapıldı ve tetanoz profilaksisi uygulandı. Isırılan ekstremitelere kalp seviyesinde olacak şekilde ateletle alınıp hareketsiz hale getirildi. Ekstremitedeki varsa yüzük ve benzeri takılar çıkartıldı. Hastalar getirilmeden önce ısırılan ekstremitelere bandaj uygulaması yapılmış ise, zehirlenmenin evrelendirilmesi yapılarak antivenom tedavisi verilir verilmeyeceğine karar verildi. Eğer antivenom tedavi verilmeyecekse bandaj çıkartıldı, verilecekse antivenom tedavisi sonrası açıldı. Hastalar gelişlerinde zehirlenmenin evresi tespit edilip, tedavisi bu evrelemeye göre belirlendi. Evre 0'da (Zehirlenme bulgusu yok); diş izi görülebilir. Isırıktan sonra yerel ya da sistemik zehirlenme bulgusu yoktur. Hastalara antivenom uygulamasında bulunulmadı ve 8 saat izlem sonucu taburcu edildi. Evre 1'de (Hafif zehirlenme); ısırılan ekstremitelerde hafif doku şişliği ve ekimoz mevcuttur. Hastalarda sistemik bir bulgu yoktur ve sistolik kan basıncı 90 mmHg'nin üzerindedir. Laboratuvar bulguları

(Özellikle trombosit sayısı normal) normaldir. Hastalara antivenom uygulaması yapılmadı ve 12 saat gözlem altında tutuldu. Evre 2’de (Orta şiddette zehirlenme); ısırılan ekstremitede artış gösteren şişlik, ekimoz ve o bölgede ağrı mevcuttur. Hastaların ölçülen sistolik kan basıncı 90 mmHg’nin üzerinde ve trombosit değerleri 80.000’in altındadır. PTZ değeri uzamıştır. Hastalara 2 vial antivenom uygulamasında bulunarak acil gözlemde takip edildi. Evre 3’de (Şiddetli zehirlenme); ısırılan ekstremitede ilerleyici şişlik, bül, nekroz ve o bölgede ağrı mevcuttur. Hastanın ölçülen sistolik kan basıncı 80 mmHg’nin ve trombosit değerleri 80.000’nin altındadır. Hastalarda ciddi sistemik bulgular, koagülopati (Burun, mide vb. kanaması) ve PTZ değerinde uzama olur. Hastalara 4 vial antivenom uygulamasında bulunuldu ve yoğun bakım şartlarında takip edildi. Tüketim koagülopatisi olan hastalara taze donmuş plazma (TDP) verildi. Anemisi gelişen hastalara mümkün olduğunca taze eritrosit süspansiyonu kullanıldı.

Ciddi ödemi, hemorajik bülleri, nekrozu olan, ilk yardım müdahalesi nedeniyle kesi, emme yapılan, aynı zamanda Evre 2 ve Evre 3 olan her hastaya profilaktik antibiyotik uygulandı. Isırılan bölgede sadece doku ödemi mevcut olan hastalara penisilin ya da 1. Kuşak sefalosporin verilirken, ciddi inflamatuvar yanıtı ve ekimozu olan, kesi ve emme uygulanmış hastalara aminoglikozid ve metranidazol grubu antibiyotikler eklendi. Tüm hastaların kardiyak ve vital bulguları monitörize edildi. Hastaların saatlik idrar çıkışı takip edilerek sıvı tedavisi uygulandı. Ağrısı mevcut olan hastalara parasetamol tedavisi verildi.

Yılan ısırmasına bağlı evrelendirilen hastalara, zehirlenmenin şiddetine göre antivenom tedavisi uygulandı. Antivenom tedavi uygulanmadan önce hastalar difenhidramin (1 mg/kg), metilprednizolon (1 mg/kg) erken ve geç reaksiyonları önlemek amacıyla verildi.

3.3. Laboratuvar Tetkikleri

3.3.1. Tam kan sayımı (CBC): Beyaz küre, hemoglobin, hematokrit ve trombosit sayımları yapıldı. Kan örnekleri EDTA’lı tüpe alındı ve örnekler otomatik hematoloji analizi yapan Sysmex XT-2000i (Roche) markalı alet ile çalışıldı. Analiz lazer empotans flow sitometri yöntemi ile yapıldı. Beyaz küre normal değeri: 4-10 uL,

trombosit normal değeri: 150-500 uL, hemotokrit normal değeri: 37-54 %, hemoglobin normal değeri: 11,5-17 g/dl arası idi.

3.3.2. Fibrinojen, Protrombin zamanı (PTZ), Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı (APTT), International Normalized Ratio (INR): Kan örneği 0,8 ml sitrat dolu olan tüpe 1,2 ml kan eklenerek MDA Fibriguik cihazı alet ile enzimatik polimerizasyon yöntemi ile çalışıldı. Fibrinojen normal değeri: 200-400 mg/dL, PTZ normal değeri: 11-15 saniye, APTT normal değeri: 25,3- 34,6 idi. INR değeri ise hastanın bulunan PTZ değerinin normal PTZ değerine bölünerek ISI (international Sensivity Index) ile değerlendirilmesiyle elde edilir.

3.3.1. Biyokimyasal değerler:

1- Glukoz: Cobas Roche/Hitachi 912/917/ MODULAR D cihazı ile fotometrik yöntem ile serumda 2-8 C' de ölçülmüştür. Normal değeri: 70-105 mg/dl'dir.

2- Kan Üre Nitrojeni (BUN), Kreatinin (Cr): Roche/Hitachi analyser modüler D cihazı ile fotometrik yöntem ile çalışıldı. BUN normal değeri: 7-26 mg/dl, Cr normal değeri: 0,30- 1,40 mg/dl'dir.

3- Alanin Aminotransferaz (SGPT), Aspartat Aminotransferaz (SGOT): Roche/Hitachi analyser D cihazı ile çalışıldı. Serum normal değeri: 5-40 U/L'dir.

4- Sodyum (Na), Potasyum (K), Klor (Cl): Roche/Hitachi analyser modüler D cihazı ile İSE (İyon selektif elektrot) yöntemi ile çalışıldı. Serumda Sodyum normal değeri: 135-145 mEq/L, Potasyum normal değeri: 3,5-4,5 mEq/L, Klor normal değeri: 107 mEq/L'dir.

5- Kalsiyum (Ca), İyonize Kalsiyum: Roche/Hitachi analyser modüler D cihazı ile İSE (İyon selektif elektrot) yöntemi ile çalışıldı. Serumda total kalsiyum normal değeri: 8,8-10,2 mg/dl, iyonize kalsiyum normal değeri: 1,1-1,3'dür.

6- Total Biluribin, Direkt Biluribin: Roche/ Hiatchi analyser D cihazı ile fotometrik yöntem ile çalışıldı. Total biliribin normal değeri: < 1 mg/dl, Direkt biliribin normal değeri: 0-0,2 mg/dl'dir.

7- Kreatinin Kinaz MB İzoenzimi (CKMB), Troponin T(Trop T): Electrochemiluminescence immunoassay 'ECLIA' (Electrokemilüminesans

immünolojik test) Elecsys ve Cobas yöntemi ile serumda 2-8 C'de ölçülmüştür. CKMB normal değeri: 0.97-4.94 ng/ ml, Troponin T normal değeri: < 0.1 ng/ml'dir.

8- Tümör Nekrozis Faktör- alfa (TNF- α), Interlökin 1 (IL-1): Serumda Triturus (Grifols) cihazı ve mikro ELİSA yöntemi ile çalışıldı. TNF- α ve IL-1 Diosource (Belgium) marka mikro ELİSA kitleri kullanıldı. TNF- α değeri klinik olarak değerlendirildi.

9- Brain Natriüretik Peptid (BNP): Roche/Hitachi analyser E-170 Modülü ile ECLİA (Electrokemilüminesans immünolojik test) yöntemi ile çalışıldı. BNP normal değeri kadın için: < 222 pg/ml, erkek için: < 194 pg/ml idi.

3.4. Doku ödemi fazla olan ve uzun süren, o bölgede ısı artışı olan her hastaya Radyoloji Anabilim Dalı tarafından Doppler- Ultrasonografik inceleme yapıldı.

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu test edilmiş, normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin analizinde t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenlerin analizinde ise Mann whitney U, Kruskall Wallis ve Wilcoxon testleri kullanılmıştır. Sonuçlar ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (minimum-maximum), n ve yüzde olarak ifade edilmiştir. p değerinin < 0,05 olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Tablo 3. Çalışmaya Alınan Hastaların Demografik Verileri, Klinik Evreleri, Hastalara Verilen Antivenom Dozları, BNP Ve Sitokinlerin Düzeyleri (Başvuru Sırasında Ve 12. Saatte) Ve Gelişen Komplikasyonlar

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Hastaneye Geliş Saati	Yatılan Gün Sayısı	Evre	Vial	BNP Geliş	BNP 12.Saat	TNF- α Geliş	TNF- α 12.Saat	IL-1 Geliş	IL-1 12.Saat	Gelişen Komplikasyon
1	33	K	4	7	3	3	22,61	40,8	7,6	11,4	36,8	71,2	Baş parmakta kompartman sendromu
2	78	K	6,5	10	2	3	30	9398	2,1	6,2	22	28,7	
3	71	K	5	11	2	2	300	7619	5,6	33,2	10	145,8	Sellülit
4	62	K	2	8	3	3	1500	13259	12,6	13	3,5	4	
5	61	E	4	7	2	2	155	335,2	2,3	8,8	22	28,7	
6	59	E	3,5	7,5	1	2	904	9560	6	6,2	1,1	1,9	
7	21	K	7	4	1	2	660	6842	4	8,7	12	36,8	
8	54	E	2,5	5	1	1	205	5738	2,4	6,2	1,02	2,2	
9	75	K	2,15	8	2	3	100	19609	2,8	10,2	22	33,9	
10	52	E	1	3	1	-	120	6737	2,2	2,4	3,3	3,6	
11	18	K	3,5	3	1	-	1840	2328	4	4,5	40	86,4	
12	46	E	6	3,5	1	1	2	81,4	1,6	3,6	0	0	
13	45	E	2,5	6	2	2	44,04	84,32	0	0,1	0,2	0,3	Sellülit
14	42	E	2	7	2	2	0	12	0	0	0	0	
15	37	K	4	8	2	2	90	344,4	0,1	1,2	0,2	0,1	
16	30	E	1	6	1	-	16,79	29,74	0	1,2	0,1	0,2	
17	33	E	1,5	3	1	-	45,62	79,36	0	0	2,9	3	
18	67	K	3	10,5	3	7	62,81	73,47	0	1,2	0	1,9	
19	20	E	3,15	5	2	1	13,03	56	0	0,4	5,9	6,4	
20	30	E	4	2	1	-	12	20,01	0,3	0,9	0,4	0,7	
21	28	K	2,45	3	1	-	20	64,71	0,4	1,8	0,2	10,5	
22	33	K	3,5	7	3	4	155	246,7	8,96	38,4	144	3401	
23	50	E	2	6	1	1	271,8	268,5	1,75	2,13	0	1084	
24	43	K	4	3	1	-	90,36	344,4	0,1	1,2	0,1	0,2	
25	37	E	5	3,5	1	-	24,61	22,95	1,65	1,65	0	202	
26	48	E	4,5	10	3	4	2008	13	0,58	2,33	1,42	174	Sağ el 2.parmak amputasyonu
27	22	E	2	4	1	1	20,05	55,84	0,58	2,42	3,31	1263	
28	27	K	1,5	2	1	-	23	52,45	1,45	3	0	0	
29	31	E	5,5	2	1	-	21,22	21	4,7	7,5	2,3	8	
30	49	K	3	3	1	1	17,08	11	4,6	35,7	2,3	957	
Ort±SS (AS-ÜS)	43,40±16,90 (18-78)		3,39±1,86 (1-7)			2,35±1,461 (1-7)	292,46±546,51 (0-2008)	2778,24±4904,57 (111-19609)	2,61±3,07 (0-12,6)	7,18±10,35 (0-38,4)	11,23±27,34 (0-144)	251,85±681,25 (0-3401)	
K/E (%)		14/ 16 (46,7-53,3)											
p < 0.05							p < 0.05		p < 0.05		p < 0.05		

Çalışmamıza acilimize yılan ısırması ile başvuran 30 hasta alındı. Hastaların 14'ü (% 46,7) kadın, 16'sı (% 53,33) erkek idi. Yaş ortalamaları kadın için $45,86 \pm 20,97$; erkek için $41,25 \pm 12,67$ ve total olarak $43,40 \pm 16,90$ yıl olarak saptandı.

Hastaların 5 inin (% 16,6) daha önceden bilinen bir sistemik hastalık öyküsü mevcuttu. Hastalarımız arasında hiç gebemiz mevcut değildi. Yılan ısırması nedeniyle hastalar, ortalama 3. saatte acil servise başvurdu. Hastaların hastaneye başvuru esnasında ölçülen kan basıncı, nabız, solunum sayıları Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hastaların Geliş Vital Bulguları

Cinsiyet	Sistolik kan basıncı	Diastolik kan basıncı	Nabız	Solunum sayısı
Erkek Ort±SS (AS-ÜS)	109,69±13,22 (80-125)	73,44±8,50 (60-85)	76,50±14,49 (58-117)	18,31±2,65 (15-24)
Kadın Ort±SS (AS-ÜS)	98,21±11,53 (80-120)	69,29±7,03 (55-80)	90,57±13 (67-112)	19,29±4 (14-26)
Total Ort±SS (AS-ÜS)	104,33±13,56 (80-125)	71,50±8 (55-85)	83,07±15,34 (58-117)	18,77±3,43 (14-26)

(Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, AS: Alt sınır, ÜS: Üst sınır)

Kliniğimizde Evre 3 yılan ısırması ile başvuran toplam 5 hastanın ortalama sistolik basınçları $92,5 \pm 14,5$ (60-120) iken, diastolik kan basınçları $60 \pm 12,2$ (30-80) idi. Yeterli sıvı tedavisi ile hastaların kan basınçları normal seviyeye yükseldi.

Acilimize başvuru esnasında 1 hastanın sistolik kan basıncı 70 mmHg, diastolik kan basıncı 50 mmHg idi. Hastanın sol kalp yetmezliği mevcut değildi. Hastaya santral venöz katater takıldı. Santral venöz basıncı 0 cmH₂O idi. Hastaya 20 cc/kg serum fizyolojik başlandı. Yeterli sıvı tedavisine rağmen kan basınçları normal seviyeye getirilemeyen hastaya dopamin başlandı. Takiplerinde kan basınçları normal seviyeye dönen hastanın dopamini kesildi.

Yılan ısırın 30 hastanın 5'inde (% 16,7) kanama diatezi bulguları (diş eti kanaması, burun kanaması, peteşi. vb.) mevcut idi.

Hastaların 29'unda ısırık yeri ekstremitelerde idi. Hastaların 16'sı (% 53,3) ayaklarından, 11'i (% 36,7) kol bölgesinden, 3'ü (% 10) el parmaklarından ısırılmıştı. Hastalarımızın biri sol maxiller bölgesinden ve kafasından iki kez ısırılmıştı. İki hastamızda birden çok sayıda diş izi mevcuttu (Her iki alt ekstremitede). Sağ el 2 parmağından ısırılan bir hasta da iyi bir yara bakımına rağmen nekroz gelişti. Nekroz bölgesi debride edilen hastanın parmağında anestezi ve gangren ortaya çıkınca amputasyon uygulandı. Baş parmağından ısırılan bir hastamızda iyi bir yara bakımı ve ödemi için anti-ödem tedavisi verilip taburcu edildi. Hastanın taburculuğunun 3.gününde kontrol amaçlı çağırıldığında ödeminin arttığı ve kompartman sendromu ön tanısı ile ortopedi ve plastik cerrahi konsültasyonu istendi. Hastaya fasiyotomi uygulandı, anti-ödem tedavi başlandı. Kontrollerinde başparmağın dolaşımı düzelen hasta primer sutureasyonla taburcu edildi.

Yılan ısırık 30 hastanın 17'sinde (% 56,7) olay esnasında hasta yakınları tarafından bilinçsizce ilk yardım (sıkı turnike, kesi ve emme vb.) uygulamasında bulunulmuştu. İlk yardım uygulanmayan 13 hastanın ısırılan bölgesinde herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Fakat uygunsuz ilk yardım yapılan 17 hastanın 2'sinde sellülit, 1'inde parmak amputasyonu komplikasyon olarak gözlemlendi. Hastanın 1'inde ödemi için anti-ödem tedavi verilmesine rağmen komplikasyon olarak kompartman sendromu gelişti ve fasiyotomi uygulandı.

Evre 0 ve 1 yılan ısırması kliniğine sahip hastalara antibiyotik tedavisi uygulanmadı. Evre 1 olup da ilk yardım amacı ile kesi, emme uygulanan ya da kirli yaralanması olan hastalara profilaktik antibiyotik verildi. Evre 1 olup ilk yardım uygulaması olmayan 7 hasta (% 23,3) antibiyotik almadı. Evre 2 ve 3 olan her hastaya profilaktik antibiyotik tedavisi verildi.

Hastaların Acil servise ilk başvuru esnasında hiçbir tıbbi tedavi verilmeden önce alınan kan örneklerinde, tam kan sayımı, PTZ, APTT, INR, CKMB, Trop T ölçümleri ve biyokimyasal değerlendirmeleri yapıldı. Hastaların tedavi öncesi tam kan sayımı ve koagülasyon parametreleri Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların Gelişindeki Ortalama Kan Sayımı Ve Koagülasyon Parametreleri

	Ort±SS (AS-ÜS)
Beyaz küre sayısı (/mm³)	14000,3±4930 (6000-22000)
Hemoglobin değeri (g/dl)	1,2±2,2 (7-17)
Hematokrit değeri (%)	39±6,7 (15-48,9)
Trombosit sayısı (uL)	135560±80884 (10555-350000)
Protrombin zamanı (sn)	15450±6,43 (11,5-44,6)
INR	1,36±0,55 (1-3,83)
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (sn)	24,53±4 (17-35)

Hastaların 11'i dışında tüm hastalarda lökositoz (9.000/mm³ ve üzeri lökositoz kabul edildi) saptandı. Hastaların tamamından tam kan sayımı ile birlikte periferik yayma istendi. Periferik yayma ile lökositoz değeri uyumlu bulundu ve yaymada polimorf çekirdekli lökosit hakimiyeti gözlemlendi. Hastaların sistemik evrelendirmesi ile beyaz küre değerleri karşılaştırıldığında, lökosit değerinin evrelendirmeye orantılı olarak artış gösterdiği saptandı. (**p< 0.05**). İleri derecede ekimotik alanları ve kanama diatezine bağlı belirti ve bulguları (dişeti kanaması, burun kanaması vb.) olan 3 hastanın hemoglobin değeri 10 g/dl'nin, hematokrit değeri ise %30'un altında idi. Hastalardan Direkt Coombs testi bakıldı. Direkt Coombs test değeri negatif (-) bulundu. Bu hastalara mümkün olduğunca eritrosit süspansiyonu ve kanama diatezini düzeltmek için taze donmuş plazma verildi. Hastalar taburcu olduktan bir hafta sonra kontrollere çağrıldı. Hastaların kontrolünde alınan tam kan sayımında anemileri saptanmadı. Hastaların 13'ünde trombosit değeri 150.000'in altında idi. Hastaların 9'unun PTZ değeri 15 saniyenin üzerinde, bu hastaların 3'ünün APTT değeri 35 saniyenin üzerinde idi.

Tüm hastaların ısırılan ekstremiteleri atele alındı ve kalp hizasına getirilerek takip edildi. Her gün atel açılarak bül, nekroz, ekimozun ve ödemin ilerlemesi vb. komplikasyonların gelişimi kontrol edildi ve varsa bakımı uygulandı. Hastalar kompartman sendromu yönünden sıkı takip edildi. Ödemi olan hastalara anti-ödem tedavi verildi. Hastalardan 1'inde kompartman sendromu gelişti ve fasiyotomi uygulandı.

Hastaların acil servisimize gelişlerinden ve tedavi aldıklarından 12 saat sonra alınan kontrol tam kan sayımı, PTZ, APTT, INR, CKMB, Trop T ölçümleri ve

biyokimyasal değerlendirmeleri yapıldı. Hastaların tedavi öncesi tam kan sayımı ve koagülasyon parametreleri Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların 12.Saate Alınan Ortalama Kan Sayımı Ve Koagülasyon Parametreleri

	Ort±SS (AS-ÜS)
Beyaz küre sayısı (/mm³)	10010,3±4930 (6000-12000)
Hemoglobin değeri (g/dl)	15,2±3,2 (8-17)
Hematokrit değeri (%)	38,9±6,6 (15-4,4)
Trombosit sayısı (uL)	145560±24450 (100555-350000)
Protrombin zamanı (sn)	17,222±18,14 (11-111,5)
INR	1,22±0,34 (1,02-2,73)
Aktive parsiyel tromboplastin zamanı (sn)	24,3±3,97 (17-34)

Hastaların tedavileri sonucunda 12. saatte alınan kan örneklerinde hemoglobin ve hemotokrit düşüklüğü olan hiçbir hastamız kalmadı. Hastaların 13’ündeki trombosit değerindeki düşüklüğü mevcuttu. Tedavi sonrası 12.saatte alınan değerlerinde, 5 hastanın trombosit değerleri normal seviyesine çıkartıldı. Geri kalan 8 hasta trombosit değerindeki düşüklük yönünden yakın takip edildi ve tedavileri uygulandı. Hiçbir hastada komplikasyon gelişmedi. Trombosit seviyeleri normal değere getirilerek taburcu edildi. Hastalar taburcu olduktan bir hafta sonra kontrollere çağrıldı. Yapılan tetkiklerde trombositopeni saptanmadı.

Hastaların tedavi almadan önceki geliş biyokimya değerlerinden Tablo 7’de bahsedilmiştir.

Tablo 7. Biyokimyasal Değerlerin Ortalaması

	Ort±SS (AS-ÜS)	Normal Değerleri
Glukoz	162,2±100,4 (65-450)	70-105 mg/dl
Kan Üre Nitrojeni	19,83±9,16 (7,5-42)	7-26 mg/dl
Sodyum	135,4±3,8 (130-146)	135-145 mEq/L
Potasyum	4,3±0,5 (4-5,4)	3,5-4,5 mEq/L
Kreatinin	0,92±0,44 (0,5-2,1)	0,3-1,40 mg/dl
Aspartat Aminotransferaz(SGOT)	24,53±4 (17-35)	5-40 U/L
Alanin Aminotransferaz (SGPT)	24,3±3,97 (17-34)	5-40 U/L
Kreatinin Kinaz- MB	1,45±2,43 (0-10)	0,97-4,94 ng/ml
Troponin-T	0,01±0,06 (0-0,3)	< 0,1 ng/ml

Hastaların biyokimyasal değerlerinde anlamlı bir bozukluk saptanmadı. Fakat biyokimyasal parametrelerden kan üre nitrojeninin klinik evrelendirmeye paralel bir şekilde artış gösterdiği saptandı ($p < 0.05$). Hastaların 7'sinin kan üre nitrojeni (26 mg/dl'nin üzerinde) yüksek idi. Bu hastaların 2'sinde kreatinin (1,40 mg/dl'nin üzerinde) değeri de yükselmişti. Akut böbrek yetmezliği kriterleri çalışıldı. Hastalara batın ultrasonografi yapıldı. Hastaların tümünde prerenal azotemi saptandı. Hastaların idrar çıkışları yakın takibe alındı ve sıvı tedavisi verildi. Hastaların acil servisimize yatışının 12. saatinde alınan kan üre nitrojeni değerleri, bir hasta haricinde normal seviyeye döndü. Agresif sıvı tedavisi uygulanan bu hastanın böbrek fonksiyonlarında herhangi bir bozukluk gelişmeden taburcu edildi. Alınan kreatinin değerleri tüm hastalarda normal seviyede idi.

Hastalarımızdan biri diabetes mellitus Tip 2 hastası idi. Hastamızın yatış esnasında göğüs ağrısı oldu. Hastanın daha önceden bilinen koroner arter hastalığı mevcut değil idi. Hastanın çekilen elektrokardiografisinde (EKG) V_1 - V_5 derivasyonlarında T negatifliği mevcuttu. Hastanın daha önce çekilmiş elektrokardiografilerine bakıldığında eskileriyle aynı olduğu saptandı. Hastanın CKMB ve Trop-T değerlerine bakıldığında normal sınırlarda idi. Üç kez kontrolleri alınan hastanın değerlerinde artış saptanmadı. Çekilen EKG'lerinde değişiklik saptanmadı. Akut koroner tedavisi başlanan hastanın göğüs ağrısı düzeldi.

Tablo 8. Hastaların Sistemik Evrelemesi

	Geliş n(%)	12.saatte n(%)
Evre 1	17 (% 56,7)	11 (% 36,7)
Evre 2	8 (% 26,7)	16 (% 53,3)
Evre 3	5 (% 16,7)	3 (% 10)

Acil servisimize yılan ısırması nedeniyle başvuran hastaların yatış esnasında yukarıda Tablo 8’de olduğu gibi 17’si Evre 1, 8’si Evre 2, 5’i Evre 3 klinik bulgulara sahipti. Hastalara tedavileri başlandı. Isırılan ekstremiteler atele alındı. Hastalar saatlik muayene edilerek evresinin gerilemesi ya da ilerlemesi olup olmadığı ve ek bir bulgu gelişip gelişmediği takip edildi. Hastaların 5’inde Evre 1 zehirlenme bulguları var iken, 12.saatte kontrollerinde Evre 2 oldu. Gelişinde antivenom verilmeyen hastalara antivenom tedavi uygulandı. Bu hastalardan birinde antivenom tedavi verilmesine rağmen kontrollerinde Evre 3 oldu. Hastaya ek antivenom tedavisi uygulandı. Hasta toplam olarak 7 vial antivenom uygulandı. Evre 3 olan 5 hastaya 4 vial antivenom verildi. Yatışı esnasında Evre 3 zehirlenme bulgusu olan 3 hasta Evre 2, 1 hasta Evre 1 oldu.

Hastalar acil servisimize ilk başvurdıklarında tedavi uygulanmadan önce ve tedavi sonrası 12.saatte TNF- α çalışıldı. Hastaların gelişindeki ortalama TNF- α değeri $2,61\pm3,07$ (0-12,6) pg/ml, 12. Saatteki değeri $7,18\pm10,35$ (0-38,4) pg/ml bulundu. Hastaların TNF- α değerleri ve sistemik evrelemeyle olan ilişkisi Tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. TNF- α Ortalama Değeri Ve Sistemik Evrelemeyle Olan İlişkisi

Sistemik zehirlenme derecesi (n= 30)	Ort$\pm$SS Ortanca (AS-ÜS) Geliş	12.saat
Evre 1	2,10 $\pm$ 1,9 1,65(0-6) n= 17	2,53 $\pm$ 2,09 1,8 (0-7,5) n= 11
Evre 2	1,62 $\pm$ 2 1,1 (0-5,6) n= 8	10,63 $\pm$ 13,13 6,2 (0-38,4) n= 16
Evre 3	5,98 $\pm$ 5,48 7,6 (0-12,6) n= 5	5,86 $\pm$ 4,5 6,2 (1,2-10,2) n= 3
P<0.05	0,298	0,210

TNF- α düzeyleri sistemik zehirlenme evresine göre gelişte Evre 2 Evre 1'e göre artış yoktur. Evre 3'deki TNF- α düzeyi Evre 2 ve Evre 1'e göre artmaktadır. 12. saatte alınan TNF- α düzeyi Evre 2'de Evre 1'e göre artış mevcuttur. Evre 3 Evre 1'e göre artmasına rağmen, Evre 2'ye göre artış yoktur. NPar Test Wilcoxon Signed Ranks Test ile hastaların TNF- α düzeyleri gelişine göre 12. Saatte alınan değerlerinde Evre 1 ve Evre 2'de anlamlı bir artış olmasına rağmen; Evre 3'de artış saptanmamaktadır (**p< 0.05**).

Hastalar Acil servisimize ilk başvurdıklarında tedavi uygulanmadan önce ve tedavi sonrası 12.saatte IL-1 çalışıldı. Hastaların gelişindeki ortalama IL-1 değeri 11,23 $\pm$ 27,34 (0-144) pg/ml, 12. Saatteki değeri 251,85 $\pm$ 681,25 (0-3401) pg/ml bulundu. Hastaların IL-1 değerleri ve sistemik evrelemeyle olan ilişkisi Tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. IL-1 ortalama değeri ve sistemik evrelemeyle olan ilişkisi

Sistemik zehirlenme derecesi (n= 30)	Ort±SS Ortanca (AS-ÜS) Geliş	12. saat
Evre 1	4.06±9,70 1,02(0-40) n= 17	28,26±62,82 28,6 (0-202) n= 11
Evre 2	10,28±10,28 7,95 (0-22) n= 8	448,63±897,82 32,75 (0-3401) n= 16
Evre 3	13,26±15 11,4 (1,2-38,4) n= 5	20,9±18,2 28,7 (1-33,9) n= 3
P< 0.05	0,197	0,166

IL-1 ortalaması gelişte sistemik zehirlenme evresi arttıkça yükseldiği saptanmıştır. 12.saatte Evre 2’de Evre 1’e göre artış olmasına rağmen, Evre 2 ile Evre 3 arasında ki artış Evre 3’deki hasta sayısının yetersiz olmasından dolayı gözlenememektedir. Hastaların geliş ve tedavi sonrası 12. saatte evreler arası IL-1 değerleri Kaplan meier yaşam analizi sonucunda anlamlı bir fark bulunamamıştır. NPar Test Wilcoxon Signed Ranks Test ile IL-1 geliş ve 12. Saatteki değerlerinin karşılaştırılmasında anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p < 0.05$).

Hastalar Acil servisimize ilk başvurdıklarında tedavi uygulanmadan önce ve tedavi sonrası 12.saatte BNP çalışıldı. Hastaların gelişindeki ortalama BNP değeri 292,46±546,51 (0-2008) pg/ ml, 12. Saatteki değeri 2778,24±4904,57 (11-19609) pg/ml bulundu. Hastaların IL-1 değerleri ve sistemik evrelemeyle olan ilişkisi Tablo11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. BNP ortalama değeri ve sistemik evrelemeyle olan ilişkisi

Sistemik zehirlenme derecesi (n= 30)	Ort±SS Ortanca (AS-ÜS) Geliş	12.saatte
Evre 1	252,56±480,73 24,61 (2-1840) n n= 17	889,18±2055,48 64,71 (20,01-6737) n n= 11
Evre 2	91,5±98,66 67 (0-300) n n= 8	2767,42±4344,06 165,51 (11-13259) n n= 16
Evre 3	749,68±935,46 155 (22,61-2008) n n= 5	9783,80±9638,09 9398 (344-196,09) n n= 3
P< 0.05	0,970	0,069

BNP ortalaması gelişte Evre 2 Evre 1'e göre artış yoktur. Evre 3 Evre 2 ve Evre 1'e göre artış mevcuttur. Hastaların geliş BNP değerleri Kaplan meier yaşam analizi sonucunda anlamlı bir fark bulunamamıştır. 12. Saatte alınan BNP değerleri evrelemeyle belirgin olarak artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcut değildir (**p= 0,069**). NPar Test Wilcoxon Signed Ranks Test ile BNP geliş ve 12. saatteki düzeyleri karşılaştırılmasında anlamlı artış bulunmaktadır (**p< 0.05**).

Hastalara sistemik evrelendirmeye göre antivenom tedavi verildi. Evre 0 ve Evre 1 zehirlenme bulguları olan hastalara antivenom tedavi uygulanmadı. Evre 0 kliniğine sahip hastalar Acil servisimizde doku ödemi ve sistemik zehirlenme bulgularındaki artışı açısından 12 saat gözlem altında tutulmuştur. Evre 0 zehirlenme bulgularına sahip hastalarda yılan ısırmasına bağlı diş izi olup olmadığına bakıldı. Diş izi mevcut olmayan, takiplerinde doku ödemi ve sistemik zehirlenme bulguları gelişmeyen hastalar çalışmaya alınmadı. Bu hastalar 12 saat gözlemden sonra bir hafta sonra kontrole çağırılarak taburcu edildi. Evre 1 zehirlenme bulguları mevcut olan hastalar acil servisimize yatırıldı. Bu hastalardan yatışı boyunca takiplerinde kliniğinde ilerleme gözlenmeyen ve Evre 1 olarak kalan hastalara antivenom tedavi uygulanmadı. Fakat daha önceden de belirtildiği gibi Evre 1 zehirlenme bulgusu olan 4 hasta kontrollerinde Evre 2'ye ve 1 hasta antivenom tedavi verilmesine rağmen Evre 3'e ilerledi. Evre 2 kliniğine sahip hastalar monitörlü yataklı serviste izlenirken, Evre 3 olan hastalar ise

yoğun bakım şartlarında acil servisimizde takip edildi. Evre 3 olan her hastaya antivenom tedavi uygulandı.

Çalışmamızda 30 hastaya toplam 47 vial yılan antivenomu kullanıldı. Hastalara uygulanan ortalama antivenom miktarı $2,35 \pm 1,461$ (1-7) idi. Antivenom tedavi verilmeden önce premedikasyon olarak her hastaya difenhidramin (1 mg/kg) ve metilprednizolon (1 mg/kg) uygulandı. Hastalarımızın hiçbirinde antivenoma bağlı komplikasyon gelişmedi.

5. TARTIŞMA

Dünyada yaşayan yılanların tür sayısı tam olarak bilinmemekle beraber 2.500-3.000 kadar olduğu tahmin edilmektedir.¹ Ancak bunlardan 1/3 'ü insanlar için tehlikeli sayılabilecek kadar zehirlidir. Tehlikeli olan bu türler ise yılan türlerinin % 8'ini oluşturmaktadır.² Yılan sokmaları özellikle yaz aylarında sık rastlanılan ve ülkemizde daha çok Güney ve Güneydoğu Anadolu bölgemizde daha sık olmak üzere görülen önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir.⁸¹ Çukurova bölgesinde de temel geçim kaynağı tarım olduğundan, yaz aylarında yılan ısırması nedeniyle birçok hasta acil servislere başvurmaktadır.³

Yılan zehiri ısırılan bölge ve tüm vücutta yaygın etkilere sahiptir.^{82,83} Bu nedenle hastalara yerinde ve doğru bir şekilde ilk yardım müdahalesi yapılması ve etkin bir tedavi uygulanması ölüm oranının düşürmektedir.³ Yılan zehiri birçok toksik protein ve enzimin bir araya gelmesinden oluşur (nörotoksin, hemolizin, kardiotoksin, nükleotidaz gibi) ve bu enzimlere ait doku zararlanmaları oluşur.¹ Yılan ısırmasının şiddetini etkileyen faktörler şunlardır; kurbanın yaşı, vücut kitlesi, ısırılan bölge (gövde ve baş çevresi en tehlikeli bölge), kurbanın hareket durumu (hareketlilik durumunda zehirin absorpsiyonu artar), yılanın büyüklüğü, yılanın ağzında bulunan mikroorganizmalar (özellikle klostridiumlar ve diğer anaeroblar, gram negatif mikroorganizmalar).⁸¹ Toksinin şiddetine göre hastada lokal ve sistemik belirtiler ortaya çıkar. Lokal bulgu olarak ödem, hematoma, gangrenöz lezyonlardır. Sistemik bulgu olarak da ateş, bulantı, kusma, dolaşım kollapsı, hafif sarılık, delirium, konvulziyon, koma ortaya çıkabilir. Ölüm 6-48 saat içinde sekonder enfeksiyonlar, DIC (Dissemine intravasküler koagülopati), nörotoksisite, ABY (Akut Böbrek Yetmezliği), kafa içi kanama nedenleri ile oluşabilir. Ayrıca ilerleyici anemi, lökositoz, trombositopeni, hipofibrinojenemi, koagülasyon testlerinde bozukluk, proteinüri, azotemi bildirilmektedir.^{34,35,36,37} Bir çok lokal ve sistemik bulgusu nedeniyle yılan ısırması şikayeti ile acil servise başvuran hastalara ilk yapılması gereken anormal yaşam bulgularının bir an önce düzeltilmesidir.

Yılan ısırması şikayeti ile acil servise başvuran hastaların zehirlenmeye bağlı evrelendirmesinde hiçbir bulgusu olmasa dahi en az 12 saat acil gözlemlerinde gözlenmesi gerekmektedir. Bizim çalışmamızda da aynı şekilde hastaların hiçbir zehirlenme

bulgusu olmasa dahi, hastalar 12 saat acil gözlemde tetkikleri istenerek ve her saat bulguları olup olmadığı kontrol edilerek takip edilmiştir. Yılan ısırması şikayeti ile acilimize başvuran fakat diş izi mevcut olmayan hastalar çalışma dışı bırakılsalar da; onlar da acilimizde 8 saat gözlem altında tutularak takip edilmiştir. Klinik olarak Evre 1 olan hastalar acil servisimizde ortalama 3,735 gün, Evre 2 olanlar 7,75 gün ve Evre 3 olanlar 8,5 gün yatarak takip edildi. Klinik zehirlenme bulgusu Evre 1 olan 3 hastamız, taburcu edilmek istendiğinde hastaların sağlık güvenceleri ile ilgili sıkıntıları olmasından dolayı acil servisimizde daha uzun süre yatmak zorunda kalmışlardır.

Muayenesinde diş izi olmayıp literatürde ölüm sonrası incelemelerde diş izi saptanan vakalar bildirilmiştir.³ Harris JB ve arkadaşlarının⁸⁴ yaptığı bir çalışmada ve diğer bazı kaynaklarda hastalarda hiçbir semptom olmasa dahi acil serviste 24 saat tutulması gerektiğinin öneminden bahsedilmiştir. Yapılan çalışmalarında 24 saat sonra taburcu edilen hastaların yapılan kontrollerinde, hiçbirinde lokal ya da sistemik bir bulgu görülmemiştir. Juccett G ve arkadaşlarının⁵² yaptığı bir çalışmada ise hastalarda hiçbir semptom bulunmasa dahi acil serviste 12 saat gözlem altında tutulması gerektiğinden bahsedilmiştir.

Kliniğimizde Evre 1 ve Evre 2 kliniğe sahip hasta grubu monitörlü serviste, Evre 3 olan hasta grubu ise yoğun bakım şartlarında izlenmiştir. Roberts JR ve arkadaşları⁶⁷, yılan ısırması ile gelen hastalarda klinik evreleme sistemi belirlemişlerdir. Bu evrelendirme ile hastaların takip ve tedavisi kolaylaşmaktadır. Geliştirilen bu evreleme sistemi ile Evre 1 ve Evre 2 olan hasta grupları monitörlü bir serviste izlenebilirken, Evre 3 hastalar ise mutlaka yoğun bakım şartlarında izlenmelidir.

Yılan ısırın 30 hastanın 17'sinde (% 56,7) olay esnasında hasta yakınları tarafından bilinçsizce ilk yardım (sıkı turnike, kesi ve emme vb.) uygulamasında bulunulmuştu. İlk yardım uygulanmayan 13 hastanın ısırılan bölgesinde herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Fakat uygunsuz ilk yardım yapılan 17 hastanın 2'sinde profilaktik antibiotik uygulanmasına rağmen sellülit komplikasyon olarak gelişmiştir. El parmağından yılan ısırın bir hasta da kesi ve emme uygulanmasından sonra acil servisimize getirildi. Hastanın parmağında geldiğinde ciddi nekroz ve ödem mevcuttu. Hastanın tedavisi uygulandıktan sonra takiplerinde parmaktaki nekrozu gerilememiştir ve parmak ampute edilmiştir. Hastanın parmak amputasyonun, yılan zehrinin lokal doku hasarının yanı sıra hastaya yapılan bilinçsiz ilk yardım müdahalesinden kaynaklandığını

düşünmekteyiz. Bilinçsizce yapılan ilk yardım müdahalesi sonucunda o bölgedeki dolaşımın bozulduğunu, yılan zehrine bağlı doku toksisitesinin arttığını ve ciddi nekrozun ortaya çıktığını düşünmekteyiz. Abubakar SB. ve arkadaşları⁸⁵ tarafından yapılan çalışmada yılan tarafından ısırılan ve olay yerinde ilk yardım amaçlı yara yerinde kesi yapılan 16 hasta alınmıştır. Hastaların hastaneye varış süreleri ortalama 2,5 gün olarak belirtilmiştir. Hastaların tedaviye rağmen 15 hastada gangren, 4 hastada nekroz ve 3 hastada da kompartman sendromu gelişmiştir. Bu çalışmada hastaların hastaneye varış süresinin azaltılması, ilk yardım müdahaleleri için eğitim verilmesi, etkili antivenom tedavinin yapılması ve halka yara yeri bakımı hakkında bilgi verilmesinin gerekliliği anlatılmıştır. Yılan tarafından ısırılan biri eğer yakın bir yerde müdahale yapabilecek sağlık kuruluşu varsa öncelikle oraya hızlı bir şekilde götürülmelidir. Mahmood K ve arkadaşları⁸⁶ yılan tarafından ısırılan hastaların hastaneye varış sürelerinin kısa olmasının tedavi ve hastanedeki yatış süresi açısından önemini belirtmişlerdir. McKidney EP ve arkadaşları⁴⁷ yaptığı çalışmalarda, yılan ısırılan hastalara nasıl ilk yardım müdahalesi yapılması gerektiğini ayrıntılı bir şekilde anlatılmıştır. Krecksak L ve arkadaşları⁸⁷ yaptıkları çalışmalarında; yılan tarafından ısırılan kişilere hastane öncesi yapılan ilk yardım müdahalesinin, aynı klinik zehirlenme bulgularına sahip hastalara oranla hastanedeki tedavi ve yatış sürelerini uzattığı kanaatine varmışlardır. Michael GC ve arkadaşları⁸⁸ zehirli yılan tarafından ısırılan kişilere olay yerinde yapılan uygunsuz ilk müdahalenin sonuçları konusunda bilgi vermişlerdir.

Yılan tarafından ısırılan hastalara öncelikle güven verilmeli ve sakinleştirilmelidir. Isırılan bölge % 90-98 oranında ekstremiteler olmakla beraber, baş ve gövde ısırıkları en tehlikeli ısırık bölgeleridir.^{19,20,21} Isırılan bölge hafif nemli bir bezle silinmelidir. Isırılan ekstremitte mutlaka hareketsiz hale getirilmeli ve o ekstremitte kalp seviyesinde olacak şekilde eğitilmiş kişilerce götürüleceği merkeze taşınması sağlanmalıdır. O ekstremitede yüzük ve benzeri takılar mevcut ise çıkartılmalıdır.^{35,39} Hastalara ilk yardım müdahalesi adı altında zarar verilmemelidir. Kliniğimizde tüm hastaların ısırılan ekstremiteleri atele alındı ve elevasyon yapılarak izlendi. Hastaların atelleri her gün açılarak bül, nekroz, ekimozun ve ödemin ne düzeyde olduğu tespit edildi ve gerekli hastalara yara bakımı yapılarak kompartman sendromu açısından değerlendirildi. Hastalarımızın birinde antiödem ve antivenom tedavi uygulanmasına

rağmen kontrollerinde kompartman sendromu gelişti ve fasiyotomi uygulandı. Dart ve arkadaşları⁴⁶ yaptıkları çalışmalarda, yılan ısırması şikayeti ile acile getirilen hastaların klinik şiddetini değerlendirmemizi sağlayacak bir tablo geliştirmişlerdir. Çalışmada hastaların solunum, dolaşım, sindirim, merkezi sinir sistemi, koagülasyon parametreleri, ısırılma bölgesi ve yara bulgularının takibi konusunda bilgi verilmiştir. Anz AV ve arkadaşları⁸⁹ ekstremitelerden ısırılan hastaların nasıl yönetilmesi ile ilgili araştırma yapmışlardır. Bu çalışmada ekstremitelerden ısırılan hastaların klinik bulguları açısından çok iyi değerlendirilmesi gerektiği ve bu hastaların sıkı takip edilmesi gerektiği anlatılmıştır. Hamdi MF ve arkadaşları⁹⁰ yılan tarafından ısırılan hastaların ekstremitelerin kompartman sendromu gelişmesi açısından sıkı takibinin uygun olduğunu anlatmışlardır. Klinik olarak yaptıkları çalışmalarda kompartman sendromunun takibinde intrakompartman basınç ölçümünün erken fasiyotomiden daha iyi olduğu sonucuna varmışlardır.

Yılan ısırığına maruz kalmış tüm vakalara tetanoz profilaksisi uygulanırken, lokal komplikasyon gelişen olgular haricinde profilaktik antibiyotik verilmesi tartışmalıdır.^{64,65} Profilaktik antibiyotik kullanımı, önceleri her hastaya önerilmekteydi.⁶⁶ Fakat son yıllarda yapılan çalışmalarda rutin profilaktik antibiyotik kullanımı tavsiye edilmemektedir. Çalışmamızda Evre 1 kliniğe sahip olan hastalara antibiotik verilmezken, Evre 2 ve Evre 3 olan hastalara profilaktik antibiotik tedavi verildi. Eğer doku ödemi fazlaysa, bül, nekroz, gangren, abse mevcutsa; ilk yardım amacıyla kesi, emme gibi müdahalelerde bulunulduysa bu hastalarımıza profilaktik antibiotik kullanıldı. Grag A ve arkadaşlarının⁹¹ yaptığı çalışmada, yılan tarafından ısırılan hastalarının yara yerinden en çok Staph. Auerus ve gram (-) aerobik enterobacteriaceae grubundan olduğu tespit edilmiş. Bu nedenle verilen antibiotiğin bu gruplara etkin olması önemlidir. Lam KK ve arkadaşlarının⁹² yaptığı çalışmalarda Colubridae, Elapidae ve Viperidae sınıflarına ait 47 türden ve 53 adet ısırması sonucu zehirlenme bulgusu yaratmayan yılanın ağız mukozasından 406 tür bakteri izole edilmiş ve bunların 72'sinin gram (-) ve gram (+) bakteriler olduğu tespit edilmiştir. En çok bakteri izolasyonu Chinese cobra (*Naja atra*)'dan izole edilmiştir. İzole edilen bakterilere en duyarlı antibiotikler; levofloxacin, netilmicin ve piperacillin/tazobactamdır. Enterococcus faecalis ve anaerobik bakterilere seçilecek antibiotik ise amoksisilin klavulanik asit olduğu anlatılmıştır. Sefuroksim-aksetil

tercihinin etkisiz olduğu şeklinde görüş bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmalarda ısırılan bölgede doku nekrozu, uygunsuz ilk yardım müdahalesi varsa profilaktik antibiotik kullanılması gerektiğine değinilmiştir.

Acil servisimize başvuran tüm hastalarımızdan tam kan sayımı, PTZ, INR, APTT, kan grubu, BUN, kreatinin, SGOT, SGPT, glukoz, bilirubin, serum elektrolitleri ve tam idrar tetkiki istenmiştir. Hastalarımızın, beyaz küre sayısı ortalama $14.000,3 \pm 4.930$ ($6.000-22.000$) mm^3 'dür. Al-Durihinott ve arkadaşlarının⁹³ yaptığı çalışmada yılan ısırması ile hastaneye başvuran hastaların tam kan sayımında lökositoz rastlanılan bir bulgudur. Lökositoz vücutta gelişen inflamatuvar yanıtın ve stresin en önemli bulgusudur. Hastalarımızda klinik evreleme arttıkça beyaz küre sayısında da artış olduğu saptanmıştır. ($p < 0,05$)

Hastalarımızın ortalama trombosit değeri 135.560 ± 80.884 ($10.555-350.000$) u/L 'dir. Hastaların 13'ündeki trombosit değeriindeki düşüklüğü mevcuttu. Destekleyici tedavi ve antivenom sonrası 12. saatte alınan değerlerinde, 5 hastanın trombosit değerleri normal seviyesine çıkartıldı. Geri kalan 8 hasta trombosit değeriindeki düşüklük yönünden yakın takip edildi Hastalarımızın hiçbirinde komplikasyon gelişmedi ve trombosit seviyeleri normal değere getirilerek taburcu edildi. Marinov I ve arkadaşlarının⁹⁴ yaptığı vaka taktiminde yılan ısırmasına bağlı hastada trombositopeni gelişmiştir. Hastanın tedavisinde antivenom yanı sıra kan ve kan ürünleride kullanılmıştır. Hasta ancak 13 gün sonra taburcu edilebilmiştir. Valenta J ve arkadaşları⁹⁵ yılan ısırmasına bağlı trombositpeni, hemoliz ve pankreatit gelişen bir vaka yayınlamışlardır. Sunithal K. ve arkadaşları⁹⁶ yılan ısırmasına bağlı kanama diatez bozukluğu olan hastalarda tedavi amaçlı N-Asetilsistein (NAC) kullanılmıştır. NAC'nin doku hasarı üzerine etkisinin olmadığı fakat; doza bağımlı olarak gelatinaz, hiyaluronidaz gibi hemorajik aktiviteyi inhibe ettiğı gösterilmiştir. NAC ve antivenom aynı anda verildiğinde ise inhibisyonun daha az olduğu gösterilmiştir.

Hastalarımızın ortalama BUN ve kreatinin değerleri $19,83 \pm 9,16$ ($7,5-42$) ve $0,92 \pm 0,44$ ($0,5-2,1$) ml/dl 'dir. Hastaların 7'sinin kan üre nitrojeni (26 mg/dl 'nin üzerinde) yüksek idi. Bu hastaların 2'inde kreatinin ($1,40 \text{ mg/dl}$ 'nin üzerinde) değeri de yükselmişti. Akut böbrek yetmezliği kriterleri çalışıldığında prerenal azotemi saptanmış olup, hastaların idrar çıkışları takip edilerek sıvı tedavisine başlandı. Hastaların Acil servisimize yatışının 12. saatinde alınan kan üre nitrojeni değerleri, bir hasta haricinde

normal seviyeye döndü. Agresif sıvı tedavisi uygulanan bu hastanın böbrek fonksiyonlarında herhangi bir bozukluk gelişmedi. Waikhom R ve arkadaşları⁹⁷ daha önceden bilinen herpes labialis olan ve yılan tarafından ısırılan hastalarda, diğer klinik zehirlenme bulgusu aynı olan hastalara oranla daha fazla böbrek yetmezliği geliştiğini söylemişlerdir. Sonuç olarak immun yetmezliği olan hastalarda yılan ısırmasına bağlı böbrek yetmezliği gelişiminin diğer gruplara göre daha fazla olduğunu söylemişlerdir.

Yılan ısırması nedeniyle acilimizde izlenen hastalarımızın SGOT ve SGPT değerlerinde değişiklik olmamıştır. Barraviera B ve arkadaşlarının⁹⁸ yaptığı çalışmada *Bothrops spp.* ve *Crotalus durissus terrificus* tür yılan tarafından ısırılan 32 hasta alınmıştır. Hastalardan sadece *Crotalus* tarafından ısırılıp ölen bir hastada mitokondrial düzeyde karaciğer yetmezliği gösterilmiştir. Karaciğer yetmezliğine neden olan iki mekanizma olduğu düşünülmektedir; biri yılan zehrinin karaciğer mitokondri üzerindeki toksik etkisi, diğeri ise oluşan sitokinlerin (özellikle IL-6) karaciğer üzerindeki toksik etkisidir.

Bizim çalışmamızda 30 hastaya toplam 47 vial yılan antivenomu kullanıldı. Hastalara uygulanan ortalama antivenom miktarı $2,35 \pm 1,461$ (1-7) idi. Zajkowska J ve arkadaşlarının⁹⁹ yaptıkları çalışmada kuru ısırığa sahip hastalara antivenom verilmemesi gerektiği anlatılmıştır. Bizim çalışmamızda da Evre 1 olan hastalara antivenom verilmedi. Fakat daha önceden de belirtildiği gibi Evre 1 zehirlenme bulgusu olan 4 hasta kontrollerinde Evre 2' ye ve 1 hasta antivenom tedavi verilmesine rağmen Evre 3' e ilerledi. Evre 2 kliniğine sahip hastalar monitörlü yataklı serviste izlenirken, Evre 3 olan hastalar ise yoğun bakım şartlarında Acil servisimizde takip edildi. Evre 3 olan her hastaya antivenom tedavi uygulandı. Çukurova Tıp Fakültesi Acil Servisinde yılan ısırması nedeniyle izlenen hastalarımızda düşük doz antivenom uygulamasıyla tam iyileşme sağlandı. Tüm hastalarımız taburcu edildi. Hastalarımızdan birinde parmak amputasyonu ve birinde kompartman sendromuna sekonder fasiyotomi uygulandı. Antivenom tedavi birçok yayında farklı dozlarda önerilmektedir. Tablo 12'de evrelere göre hangi çalışmada ne kadar doz verilmesi gerektiği gösterilmiştir.

Tablo 12. Klinik Evrelendirmeye Bağlı Antivenom Dozları

	Roberts JR ve Arkadaşları Goldfrank 1998	Sharman EJ ve Arkadaşları 2001	Juccett G ve Arkadaşları 2002	Ayça Açıklan Akpınar 2004
Evre 0	0	0-4	0	0
Evre 1	0	5-9	0-5	0
Evre 2	4-10	10-15	5-15	2,70±0,77
Evre 3	10-40	>15	>15	4,88±1,65

Ibister GK ve arkadaşlarının¹⁰⁰ düşük doz antivenom kullanarak zehirli yılan ısırması tedavisiyle ilgili Charles Darwin Üniversitesinde yapılan çalışmada, yılan ısırması nedeniyle toplam 195 hasta alınmış, bu hastalardan 145'i (% 74) hematolojik bozukluk, % 12'sinde sistemik bozukluk, %5'inde nörotoksik ve % 4'ünde miyotoksik bulgular mevcuttu. Hastalara ortalama 4 vial (2-5 vial) antivenom kullanılmıştır. Hastaların 48'inde akut alerjik reaksiyonlar gözlenmiştir; 21 hastanın 11'inde orta derecede, 10'unda ciddi derecede anafaksi ve 27 hastada sadece hafif derecede cilt bulguları gözlenmiştir. Hastaların 9'unda hipotansiyon oluşmuştur. Sonuç olarak hiçbir hasta ölmemiş ve hiçbir hastaya amputasyon, fasiyotomi uygulanmamıştır. Çalışmada antivenom öncesi hiçbir hastaya cilt testi uygulanmamıştır.

Serum hastalığı, IgG veya IgM antikorlarının antijenler ile birleşmesi sonucu meydana gelen immün komplekslerin oluşması ve bu immün komplekslerin sistemik dolaşımında bulunmaları ile açığa çıkar. Sekiz vial üzerinde antivenom verilenlerde daha sık görülmektedir. Doz arttıkça gelişme olasılığı da artar.⁶⁷ Huang CY ve arkadaşları¹⁰¹ yüksek doz antivenom kullanımının serum hastalığını tetiklediğini gösteren bir çalışma yayınlamışlardır. Kolay tedavi edilebilen bir hastalık olması yanında immün kompleks vaskülit, glomerülonefrit vb. hastalıklara neden olmaktadır. Yaptığımız çalışmamızda antivenom tedavi verilen hiçbir hastada, antivenoma bağlı komplikasyon gelişmedi. Hastalarımıza antivenom verilmeden önce uyguladığımız metil prednizolonun ve düşük doz antivenom kullanılmasının serum hastalığının gelişmemesinde etkin olduğunu düşünmekteyiz.

Antivenom verilmeden önce premedikasyon olarak her hastamıza difenhidramin (1 mg/kg) ve metilprednizolon (1 mg/kg) uygulandı. deSilva HA ve arkadaşlarının¹⁰² yaptıkları çalışmada hastalar iki gruba ayrılmıştır. Antivenom verilmesi gereken

hastalara premedikasyon amaçlı birinci gruba metilprednizolon, diğer gruba ise düşük doz adrenalin kullanılmıştır. Bu çalışmada düşük doz adrenalin kullanılan grupta daha az komplikasyon geliştiği gözlenmiş olup, antivenom verilmesi gereken hastalarda premedikasyon olarak düşük doz adrenalin kullanımı önerilmiştir. Ibister GK ve arkadaşlarının¹⁰⁰ yaptığı çalışmada da düşük doz adrenalinin premedikasyon amaçlı metilprednizolona göre daha iyi bir seçenek olduğu anlatılmıştır.

Avilla-Auero ML ve arkadaşları¹⁰³ çalışmalarına yılan tarafından ısırılan 18 çocuk hasta almışlardır. Sonuç olarak yılan zehirlenmesinde inflamatuvar yanıtın rolünün olduğunu ve yeni stratejiler geliştirilmesi gerekliliği anlatılmıştır. Sitokinler 8-30 Kilo dalton molekül ağırlığına sahip küçük proteinler olup kendine özgü aminoasit dizilimi ve hücre yüzeyi reseptörü mevcuttur. Bu proteinler birçok değişik hücrelerde özellikle makrofaj ve lenfositlerde üretilmekte ve hemen hemen tüm doku ve organ sistemleri üzerinde etkili olmaktadır. Sitokinlerin primer biyolojik etkileri proinflamatuvar ve inflamatuvar olmak üzere iki grupta toplanmaktadır.

Proinflamatuvar grupta; TNF, IL-1, IL-8, IL-9, makrofaj inflamatuvar protein (MIP), granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF) bulunmaktadır. Antiinflamatuvar grupta; transforme edici büyüme faktör-beta (TGF- β), IL-4, IL-6 ve IL-10 bulunmaktadır.

Hernandez Cruz A ve arkadaşlarının¹⁰⁴ deney farelerinde yaptığı bir çalışmada; yılan zehiri intraperitoneal olarak verilmesi ile serumlarındaki proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokin düzeylerinin zamana bağımlı bir şekilde düzenlenmiş olduğu gösterilmektedir. Zehirlenmeyi takiben ilk iki saat içinde serumda proinflamatuvar sitokinlerin egemenliği mevcuttur. Sırası ile sitokin düzeylerinin serumdaki anlamlı düzeye ulaşmaları; IL-6, IL-5, TNF, IL4 ve IL-10, 15 dakika, 1 saat, 2 saat ve 4 saattir.

Ayça A ve arkadaşlarının¹⁰⁵ yaptığı çalışmada, insanlarda yılan ısırmasına bağlı zehirlenmelerde TNF- α 'nın salınımının ne düzeyde olduğu ve klinik durum ilişkisi araştırılmıştır. Ortalama TNF- α değerleri Evre 1'de (11 hasta) 72,2545 $\pm$ 78,2505 pg/ml, Evre 2'de (17 hasta) 301,4824 $\pm$ 369,53 ml/dl, Evre 3'de (17 hasta) 382,48 $\pm$ 539,74 pg/ml bulunmuştur. Yılan zehirlenmelerinde TNF- α 'nın seviyelerinde artma olduğu ve klinik zehirlenme şiddeti arttıkça düzeyinin arttığı görülmüştür. TNF- α geni insanda 6. Kromozomun kısa kolu üzerindedir ve 157 aminoasit içermektedir. Her hücre düzeyinde sayıları 1000 ile 10.000 arasında değişen TNF reseptörleri bulunmaktadır.

TNF- α daha çok iltihabi olaylarda rol oynadığı, enfeksiyon varlığında veya doku hasarında 4- 8 saat içerisinde artış gösterip, 24 saatte en üst düzeye ulaştığı ve uyarının devamlılığına göre salınımını devam ettiği rapor edilmektedir.¹⁰⁶ Enfeksiyon hastalıklar dışında travma, yanıklar, akut romatoid artrit atakları ve transplant reaksiyonu olan hastalarda da TNF- α düzeyinin arttığı bildirilmektedir.¹⁰⁷ Kemik iliğinde öncül hücrelerin çoğalmasını ve farklılaşmasını sağlar. Prokuagülan aktiviteyi arttırarak intravasküler pıhtılaşmayı ve kapiller tromboza neden olur.¹⁰⁸ Özgün antijene karşı yüzey reseptörleri olan T hücre yüzeyindeki antijen ile direkt etkileşirler. T hücresi, antijen ve majör histokompatibilite kompleks antijeninden meydana gelmiş bileşiği tanır. Bu etkileşim sonucunda IL-1 salınımı olur. IL-1, T hücresi ile etkinleşir ve aktive eder. TNF- α ve IL-6 B hücre çoğalmasını sağlar ve aktivasyonu sonucunda hücre membranını eriten C elemanı salgılanır. TNF- α ve IL-1 sonuç olarak, kapiller geçirgenliği arttırarak, doku iskemisine ve nekrozuna neden olmaktadır.¹⁰⁹

Petricevich VL ve arkadaşlarının¹¹⁰ yaptıkları çalışmada, zehirlenme sonrasında serumda ilk yükselen parametreler IL-1 ve TNF- α , 4-6 saat arasında yükselen IL-6 ve IL-10 olmuştur. Bu çalışmada IL-1 ve TNF- α 'nın zehirlenme sonucu oluşan sistemik değişikliklerin patofizyolojisinde rol oynayabileceklerini söylemektedir.

Szold O ve arkadaşlarının¹¹¹ 80 adet deney fareleri üzerinde yaptığı randomize, kontrollü deneysel çalışmada, biri kontrol grubu olmak üzere 4 grup oluşturmuştur. Grup 1'e 500 mikrogram/kg Vipera Aspis venomu, grup 2'ye yılan zehri ve anti-TNF antikor, grup 3'e yılan zehri ve solubl TNF reseptörü enjekte edilmiş. Her üç gruptan 15. Dakikada TNF- α düzeyleri $35,2 \pm 1,5$ pg/ml, 2. Saatte $485 \pm 12,4$ pg/ml bulunmuştur. Yılan venomu alan grup 1'in hemodinamisi grup 2 ve 3'e göre daha çok bozulmuştur. Sonuç olarak anti-TNF antikor alan grup yılan zehrinin sistemik hemodinamik etkileri gözlenmediği saptanmıştır. Yılan zehri metalloproteinazlar içermektedir ve bunlar rekombinant pro-TNF- α 'yı TNF- α 'ya dönüştürür. Metalloproteinazlar doku hasarında rol oynadığı düşünüldüğünde, TNF- α 'nın da bu zehirlenmedeki sistemik ve lokal bulgulara etkisi olduğunu düşündürmektedir.

Szold O ve arkadaşlarının¹¹² bu bilgiler doğrultusunda deney fareleri üzerinde yaptığı ikinci bir ileriye dönük, randomize, kontrollü deneysel çalışmada ise, deney farelerini 4 gruba ayırmıştır. Diğer çalışmadaki gibi birinci gruba venom, ikinci gruba venom verilmeden 15 dakika önce intramüsküler olarak TNF-reseptörü, üçüncü gruba

da venom verilmeden 60 dakika önce intraperitoneal olarak anti-TNF faktörü enjekte edilmiştir. Farelerde zehirlenme sonrası kardiyak performanslar izlenmiştir. TNF- α düzeyi zehirlenmeyi takiben 2.saatte en yüksek değere ulaştı. Bu çalışmada Vipera aspis zehirlenmesinde TNF- α 'nın kardiyotoksiste üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda, insanlarda yılan ısırmasına bağlı zehirlenmelerde TNF- α , IL-1 ve BNP'nin salınımının ne düzeyde olduğu ve klinik durum ile ilişkisi araştırıldı. Ortalama TNF- α değerleri gelişte $2,61 \pm 3,07$ (0-12,6) pg/ml, 12. saatte $7,18 \pm 10,35$ (0-38,4) pg/ml bulundu. Evre 1 gelişte (17 hasta) $2,10 \pm 1,9$ pg/ml, 12.saatte (11 hasta) $2,53 \pm 2,09$; Evre 2 gelişte (8 hasta) $1,61 \pm 2$ pg/ml, 12.saatte (16 hasta) $10,63 \pm 13,13$ pg/ml; Evre 3 gelişte (5 hasta) $5,98 \pm 5,48$ pg/ml, 12.saatte (3 hasta) $5,87 \pm 4,50$ pg/ml bulundu. Ortalama IL-1 değerleri gelişte $11,23 \pm 27,34$ (0-144) pg/ml, 12. saatteki değeri $251,85 \pm 681,25$ (0-3401) pg/ml bulundu. Evre 1 gelişte $4,06 \pm 9,70$ pg/ml, 12. saatte $28,6 \pm 62,82$ pg/ml; Evre 2 gelişte $10,28 \pm 10,28$ pg/ml, 12.saatte $448,63 \pm 897,82$ pg/ml; Evre 3 gelişte $13,26 \pm 15$, 12.saatte $20,9 \pm 18,2$ pg/ml bulundu. Ortalama BNP değerleri gelişte $292,46 \pm 546,51$ (0-2008) pg/ml, 12. Saatte $2778,24 \pm 4904,57$ (11-19609) pg/ml bulundu. Evre 1 gelişte $252,56 \pm 480,73$ g/ml, 12.saatte $889,18 \pm 2055,48$ pg/ml; Evre 2 gelişte $91,50 \pm 98,66$ pg/ml, 12.saatte $2767,42 \pm 4344,06$ pg/ml; Evre 3 gelişte $749,68 \pm 935,46$ pg/ml, 12.saatte $9783,80 \pm 9638,09$ pg/ml bulundu. Klinik zehirlenme şiddeti arttıkça TNF- α , IL-1 ve BNP seviyelerinin arttığı görüldü. TNF- α ve IL-1'in 12.saatte alınan Evre 3 örneklerinde hasta sayısının yetersiz olmasından dolayı; Evre 1 ile Evre 2 arasında değerlerinde artış mevcutken, Evre 2 ile Evre 3 arasında bu artış gözlenememektedir. Hastaların geliş ve 12. saatte alınan TNF- α ,BNP ve IL-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmaktadır ($p < 0,05$). Bu parametrelerin yılan zehirlenmesindeki rolü daha fazla sayıda hastalarla yapılacak yeni çalışmalarla anlamlı olup olmadığı ortaya konulabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuçlar

1. Çalışmaya toplam 30 hasta alınmıştır.
2. Hastaların 1 hastanın sistolik kan basıncı 70 mmHg, diastolik kan basıncı 50 mmHg idi. Hastanın sol kalp yetmezliği mevcut değildi. Hastaya santral venöz katater takıldı. Santral venöz basıncı 0 cmH₂O idi. Hastaya 20 cc/kg serum fizyolojik başlandı. Yeterli sıvı tedavisine rağmen kan basınçları normal seviyeye getirilemeyen hastaya dopamin başlandı. Takiplerinde kan basınçları normal seviyeye dönen hastanın dopamini kesildi.
3. Hastaların 5'inde (% 16,7) kanama diatezi bulguları (diş eti kanaması, burun kanaması, peteşi.. vb.) mevcut idi.
4. Hastaların 16'sı (% 53,3) ayaklarından, 11'i (% 36,7) kol bölgesinden, 3'ü (% 10) el parmaklarından ısırılmıştır.
5. Hastaların 17'sinde (% 56,7) olay esnasında hasta yakınları tarafından bilinçsizce ilk yardım (sıkı turnike, kesi ve emme vb.) uygulamasında bulunulmuştur.
6. Uygunsuz ilk yardım yapılan 17 hastanın 2'sinde sellülit, 1'inde parmak amputasyonu komplikasyon olarak gözlemlendi.
7. Hastanın 1'inde ödemi için anti-ödem tedavi verilmesine rağmen komplikasyon olarak kompartman sendromu gelişti ve fasiyotomi uygulandı.
8. Hastaların 11'i dışında tüm hastalarda lökositoz (9.000/ mm³ ve üzeri lökositoz kabul edildi) saptandı. Hastaların ortalama beyaz küresi 14.000,3±4.930 (6.000-22.000) mm³ idi.
9. Hastaların 13'ündeki trombosit değerindeki düşüklüğü mevcuttu. Hastaların 9'unun PTZ değeri 15 saniyenin üzerinde, bu hastaların 3'ünün APTT değeri 35 saniyenin üzerinde idi.
10. Hastalarımızın 3'ünde hemoglobin değeri 10 g/dl'nin, hemotokrit değeri ise % 30'un altında idi. Hastalardan Direkt Coombs testi bakıldı. Direkt Coombs test değeri negatif (-) bulundu. Bu hastalara mümkün olduğunca taze kan, taze kan

sağlanamadığında eritrosit süspansiyonu ve kanama diatezini düzeltmek için taze donmuş plazma verildi

11. Hastaların 7'sinin kan üre nitrojeni (26 mg/dl'nin üzerinde) yüksek idi. Bu hastaların 2'sinde kreatinin (1,40 mg/dl'nin üzerinde) değeri de yükselmişti. Akut böbrek yetmezliği kriterleri çalışıldı. Prerenal azotemi olduğu saptandı.

12. Çalışmamızda 30 hastaya toplam 47 vial yılan antivenomu kullanıldı. Hastalara uygulanan ortalama antivenom miktarı $2,35 \pm 1,461$ (1-7) idi. Tüm hastalarda iyileşme sağlandı.

13. Yılan ısırması zehirlenmesinde klinik zehirlenme şiddeti arttıkça TNF- α , IL-1 ve BNP seviyelerinin arttığı görüldü. TNF- α ve IL-1' in 12.saatte alınan Evre 3 örneklerinde hasta sayısının yetersiz olmasından dolayı; Evre 1 ile Evre 2 arasında değerlerinde artış mevcutken, Evre 2 ile Evre 3 arasında bu artışın gözlenemediğini düşünmekteyiz.

6.2. Öneriler

1. Yılan ısırması nedeniyle acil servislere başvuran hastaların hiçbir klinik zehirlenme bulgusu olmasa dahi acil serviste 12 saat gözlem altında tutulmalıdır.

2. Hastalar acil gözleme yatırıldıktan sonra saat başı muayene edilmelidir.

3. Bilinçsiz ilkyardım müdahalelerinden hastaya zarar gelebileceği unutulmamalıdır.

4. Doku ödemi olan her hastanın ısırılan bölgesi atele alınarak kalp seviyesinde tutulmalı ve immobilize edilmelidir. Yara bölgesi her gün kontrol edilmeli, yara bakımı ve bül, abse, nekroz veya kompartman sendromu gelişimi var mı diye kontrol edilmelidir.

5. Antivenom verilirken akut alerjik reaksiyon gelişimi yönünden dikkatli olunmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. **Baran İ; Başoğlu M.** *Türkiye Sürüngenleri, Kısım 2, Yılanlar* Ege Üniversitesi. Basımevi, İzmir, **1998**; 9-25.
2. **Baran İ; ATATÜRK, M K.** *Türkiye Herpefaurası (Kurbağa Ve Sürüngenler)*, Çevre Bakanlığı, Ankara, **1998**; 181-203.
3. **Açıkalın A.** Yılan ısırıklarında düşük doz antivenom tedavinin etkinliği ve sistemik tümör nekrozis faktör- α salınımının mortalite ve morbidite ile olan ilişkisi. Uzmanlık Tezi. Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, **2004**.
4. **Kasturiratne A, Wickremasinghe AR, de Silva N, Gunawardena NK, Pathmeswaran A, Premaratna R, Savioli L, Lalloo DG, de Silva HJ.** The global burden of snakebite: a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths. *PloS Med*, **2008** Nov 4;5(11):e218.
5. **Mohapatra B, Warrell DA, Suraweera W, Bhatia P, Dhingra N, Jotkar RM, Rodriguez PS, Mishra K, Whitaker R, Jha P.** Million Death Study Collaborators. Snakebite mortality in India: a nationally representative mortality survey. *PloS Negl Trop Disl*. **2011** Apr 12;5(4):e1018.
6. **Chippaux JP.** Global incidence of snake and scorpion envenoming. *Med SCL (Paris)*. **2009** Feb;25(2):197-200.
7. **Edmunds C.** *Dangerius marine cretures* Reed Books Pty Ltd. 2 Aquatic Drives, French Forest NSW 2086, **1989**.
8. **Harborne DJ.** Emergency treatment of adder bites: case report and literature review. *Arch Emerg Med*. **1993** Sep;10(3):239-43.
9. **Kuru M.** *Omurgalı Hayvanlar, 5. Baskı*, Palme yayıncılık, Ankara, **1999**; 368-370.
10. **Koh,D.C.I; Armugam A.; Jeyaseelan, K.** "Snake venom components and their applications in biomedicine". *Celluler and Moleculer Life Siences*. **2006**; 63: 330-3041.
11. **Mamak N., Durgut R.** "Köpek ve kedilerde yılan sokması" *Veteriner Cerrahi Dergisi*. **2010**; 14(1): 31-17.
12. **Latifi M, .** The snakes of İran, **1999**; 39-50.
13. "<http://www.itg.be/itg/distancelearning/lecturonotesvandendene/42.Snakesp.htm>. Erişim tarihi: 25.08.2011.

14. **Kurtoğlu K.** *Zehirlenmeler Teşhis ve Tedavi*, Erciyes Üniversitesi, Pediatri Anabilim Dalı, Kayseri, 1992; 533-539.
15. **Feofanov A.V, Sharonov G.V; Dubinnyi M.A; Astopova M.V.** Comparative Study of Structure and Activity of Cytotoxin from Venm of the Cobras Naja Oxiana, Naja Kaouthia, and Naja Naja. *Biochemistry(Moskow)*. 2004 Oct;69(10):1148-1157.15.
16. **Ananda K.J; Mohan K, Kamran, Anasar;Sharada r.** Snake bite in dogs and its successful treatment. *Veterinary World*. 2009; 2: 67.
17. **Başoğlu M, Baran I.** *Türkiye Part 2. The Snakes Sürüngenler*. Ege Üniversitesi, Bornova İzmir 1980.
18. **Büyükbecbeci O., Barlas SK., Karakarum G., Güleç A., Demir S.** Yılan ısırıklarında klinik deneyimlerimiz. *Artroplasti Artroskopik cerrahi*. 2001; 12(1); 47-49.
19. **Reading CJ.** Incidence, pathology, and treatment of adder (*Vipera berus* L.) bites in man. *J Accid Emerg Med*. 1996 Sep;13(5):346-51.
20. **Milani JR., Jorge MI., de Campos P.** Snake bites by the jararacuçu (*Bothrops jaracacussu*) : clinicopathological studie of 29 proven caces in Sao Paulo State, Brazil. *QJ Med*. 1997;90(5):323-34.
21. **Büyük Y,Koçak U, Yazıcı YA,Gülpınar SS,Kır Z.** Yılan ısırıklarına bağlı ölüm. *Türkiye Klinikleri J Foren Med*. 2007;4;127-30.
22. **Pal SK, Gomes A, Dasgupta SC, Gomes A.** Snake venom as therapeutic agents: from toxin to drug development. *Indian J Exp Biol*. 2002 Dec;40(12):1353-8.
23. **Hile, Jennifer.** Snake venom May Slow Cancer Growth, Studies Hint. *National Geographic*. 2004.
24. <http://www.pps.org.pk/PJP/3-1/07%20DMShaikh.pdf>. Erişim tarihi: 25.08.2011.
25. <http://www.dicle.edu.tr/fakülte/tip/dergi/14.Kansertedavisindebiyotoksinlet.pdf>. Erişim tarihi: 25.08.2011).
26. **Panda, Sathamay; Sinha, Jayanta.** The saga of cytotoxin-Switching of dostructive role to a constructive role. *Indian Jouray of Biotechnology*. 2009; 8: 259-265.
27. **Bonderud, Douglas.** ‘‘What Is a CYTOTOXIN?’’ wise geek.2010.
28. ‘‘How Snake Venom Works (Cytotoxin: Chewing Strarts Disegtion)’’. *Populer science*. 2010.

29. Koh D.C.I, Armugam A. *Celluler and Moleküler Life Siences*. **2006**; 63: 3030-3041.
30. <http://www.snakesandspider.com/understanding-snake-venom-works/>. Erişim tarihi: 25.08.2011.
31. Hutton RA, Warrell DA. Action of snake venom components in the haemostatic system. *Blood Rev*. **1993** Sep;7(3):176-89.
32. Ouyang C, Teng CM, Huang TF. Characterization of snake venom components acting on blood coagulation and platelet function. *Toxicon*. **1992** Sep; 30(9): 945-66.
33. Reading CJ. Incidence, pathology, and treatment of adder (*Vipera berus* L.) bites in man. *J Accid Emerg Med*. **1996** Sep; 13(5): 346-51.
34. Gökel Y, Başlamışlı F, Koçak R. Çukurova yöresinde yılan ısırıkları. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. **1997**; 22: 184-188.
35. Okur Mİ, Yıldırım AM, Köse R. Türkiye’ de zehirli yılan ısırıkları ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*. **2001**; 21: 528-532.
36. Currie BJ, Sutherland SK, Hudson BJ, Smith AM. An epidemiological study of snake bite envenomation in Papua New Guinea. *Med J Aust*. **1991** Feb 18;154(4):266-8.
37. Spiller HA, Bosse GM. Prospective study of morbidity associated with snakebite envenomation. *J Toxicol Clin Toxicol*. **2003**;41(2): 125-30.
38. Gundappa RK, Sud K, Kohli HS, Jha V, Gupta KL, Joshi K, Sakhuja V. Snakebite induced acute interstitial nephritis: report of a rare entity. *Ren Fail*. **2002** May; 24(3): 369-72.
39. Ertem K, Esenkaya I, Kaygusuz MA, Turan C. Our clinical experience in the treatment of snakebites. *Acta Ortop Travmatol*. **2005**; 39(1): 54-8.
40. Uğurtaş İH. *Türkiye’de yaşayan zehirli yılanlar, ısırık ve sokmalar*. Klinik toksikoloji Derneği 10. Toplantısı Kitabı, Bursa, Uludağ Üniversitesi Basımevi. **2004**; 5-10.
41. Clarck RF. Snakebite In: Olson KR, ed. *Poisoning and Drug Overdose*, 4 th edition NewYork, Lange Medical Books/ McGruwHill, **2004**. 343-345.
42. Editorial Staff. *European Snakes Snakes Widdle Eastern* (Management/ Treatment Protocol). In: Klasco RK(Ed) : POİSINDEX System. Thomson Microdex Greenwood Village, Colorado (Voi 125, expres 9/2005).

43. **Warrell DA.** Treatment of snakebite in the Asia Pacific: A personal view. In: Gopalakrishnakone P, Chou LM, eds. Snake of medical importance Singapore venom ad. Toxin Research Group. *National University of Singapore*. **1990**; 641-670.
44. **Hall EL.** Role of surgical intervention in the management of crotaline snake envenomation. *Ann Emerg Med*. **2001** Feb;37(2): 175-80.
45. **Lau YL, Kenna AP.** Surgical treatment of adder bite. *JR Soc Med*. **1985** Dec; 78(12): 1028-30.
46. **Gill KA Jr.** The evaluation of cryotherapy in the treatment of snake envenomization. *South Med J*. **1970** May; 63(5): 552-6.
47. **McKinney E P.** Out of hospital and interhospital management of crotaline snakebite. *Annals of Emerg Med*. Feb **2001**; 37(2): 168-175.
48. **Bucnall N C.** Electrical treatment of venomous bites and stings. *Toxicon*. **1991**; 29: 397-398.
49. **Hardy D L.** A review of first aid measures for pit viper bite in the North America with an appraisal of Extractor suction and stun gun electroshock. In: *Brodie ED Jr, ED. Biology of Pit Vipers*. Tyler, TX: *Selva Publishing*. **1992**, 395-404.
50. **Gold BS, Wingert WA.** Snake venom poisoning in the United States: a review of therapeutic practice. *South Med J*. **1994** Jun; 87(6): 579-89.
51. **Sutherland SK.** Deaths from snake bite in Australia, 1981-1991. *Med J Aust*. **1992** Dec 7-21; 157(11-12): 740-6.
52. **Juckett G, Hancox JG.** Venomous snakebites in the United States: management review and update. *Am Fam Physician*. **2002** Apr 1; 65(7): 1367-74.
53. **Dart RC, Gustafson RA.** Failure of electric shock treatment for rattlesnake envenomation. *Ann Emerg Med*. **1991** Jun; 20(6): 659-61.
54. **Blackman JR, Dillon S.** Venomous snakebite: past, present, and future treatment options. *J Am Board Fam Pract*. **1992** Jul-Aug; 5(4): 399-405
55. **Russell F E.** Snake venom poisoning. *Vet Hum Toxicol*. **1991**; 33: 584-586.
56. **Mudrock R T, While G L, Pederson D M, et al.** Prevention and emergency field management of venomous snakebites during military exercises. *Mil Med*. **1990**; 155: 587-590.

57. **Bush SP, Hegewald KG, Green SM, Cardwell MD, Hayes WK.** Effects of a negative pressure venom extraction device (Extractor) on local tissue injury after artificial rattlesnake envenomation in a porcine model. *Wilderness Environ Med.* **2000** Fall; 11(3): 180-8.
58. **Rogers IR, Celenza T.** Simulated field experience in the use of the Sam splint for pressure immobilization of snakebite. *Wilderness Environ Med.* **2002** Summer; 13(2): 184-5.
59. **Bush SP, Green SM, Laack TA, Hayes WK, Cardwell MD, Tanen DA.** Pressure immobilization delays mortality and increases intracompartmental pressure after artificial intramuscular rattlesnake envenomation in a porcine model. *Ann Emerg Med.* **2004** Dec; 44(6): 99-604.
60. **Rogers IR, Winkel KD.** Struan Sutherland's "Rationalisation of first-aid measures for elapid snakebite"-a commentary. *Wilderness Environ Med.* **2005** Fall; 16(3): 160-3.
61. **Sutherland SK, Coulter AR, Harris RD.** Rationalisation of first-aid measures for elapid snakebite. 1979. *Wilderness Environ Med.* **2005** Fall; 16(3): 164-7.
62. **Chang KP, Lai CS, Lin SD.** Management of poisonous snake bites in southern Taiwan. *Kaohsiung J Med Sci.* **2007** Oct; 23(10): 511-8.
63. **Ertem K, Esenkaya I, Kaygusuz MA, Turan C.** [Our clinical experience in the treatment of snakebites]. [Article in Turkish]. *Acta Ortop Traumatol Truc.* **2005**; 39(1): 54-8.
64. **Reid HA.** Treatment of snake-bite poisoning. *Br Med J.* **1963** Jun 22; 1(5346): 1675.
65. **Tagwireyi DD, Ball DE, Nhachi CF.** Routine prophylactic antibiotic use in the management of snakebite. *BMC Clinical Pharmacology.* **2001**; 1: 4. Epub **2001** Nov 2.
66. **Roberts J R, Otten E J.** Snakebites and other reptiles. In: Goldfrank LR, ed. *Goldfrenk's Toxicologic Emergencies*. Stamford, CT: Appleton & Lange; **1998**: 1603-1623.
67. **Blaylock RS.** Antibiotic use and infection in snakebite victims. *S Afr Med J.* **1999** Aug; 89(8): 874-6.
68. **Goldstein E J.** Bite wounds and infection. *Clin Infect Dis.* **1992**; 14: 34633-638.
69. **Greenwood BM, Warrell DA, Davidson NM, Ormerod LD, Reid HA.** Immunodiagnosis of snake bite. *Br Med. J.* **1974** Dec 28; 4(5947): 743-5.
70. **Simon TL, Grace TG.** Envenomation coagulopathy in wounds from pit vipers. *N Engl J Med.* **1981** Aug 20; 305(8): 443-7.
71. **Burgess JL, Dart RC.** Snake venom coagulopathy: use and abuse of blood products in the treatment of pit viper envenomation. *Ann Emerg Med.* **1991** Jul; 20(7): 795-801.

- 72. Theakston RD, Warrell DA, Griffiths E.** Report of a WHO workshop on the standardization and control of antivenoms. *Toxicon*. **2003** Apr; 41(5): 541-57.
- 73. Lalloo DG, Theakston RD.** Snake antivenoms. *J Toxicol Clin Toxicol*. **2003**; 41(3): 277-90; 317-27
- 74. Vincent JL, Créteur J.** Snake bites. *Rev Med Brux*. **1995** Nov; 16(5): 349-52
- 75. Köse R.** The management of snake envenomation: evaluation of twenty-one snake bite cases. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. **2007** Oct; 13(4): 307-12.
- 76. Snyder CC, Straight R, Glenn J.** *The snakebitten hand. Plast Reconstr Surg*. **1972** Mar; 49(3): 275-82.
- 77. Jenkins J L, Brean G R.** Manual of Emergency Medicine, Philadelphia Lincot William & Wilkins; **2000**: 240-245.
- 78. Tanen D, Ruha A, Graeme K, Curry S.** Epidemiology and hospital course of rattlesnake envenomations cared for at a tertiary referral center in Central Arizona. *Acad Emerg Med*. **2001** Feb; 8(2): 177-82.
- 79. Tintinalli Emergency Medicine.** **2009**; Chapter 30 Page: 242-246.
- 80. Uluöz HO.** Acil servisten dahiliye yoğun bakıma yatan yaşlı hastalarda inflamatuvar belirteçler ile mortalite arasındaki ilişki. Uzmanlık Tezi. Adana: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi; **2011**.
- 81. Gökel Y, Başlamışlı F, Koçak R.** Çukurova yöresinden yılanın ısırılmaları. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. **1997**; 22: 184-188.
- 82. Baran İ.** *Türkiye yılanlarının toksonomik revizyonu ve coğrafi dağılımları.* Türkiye bilimsel ve teknik araştırma grubu. T.B.A.G SERİ NO: 9 TB TAK Fotoğraf klişe laboratuvarı ve ofset tesisleri. **1976**.
- 83. Warrell D A.** The global problems of snake bites: Its prevention and treatment. In: *Proc 10th World Congress on Animal Plant and Microbial Toxins*, National University of Singapore, November 3-8, **1991**. Abstract 0.04, p.56.
- 84. Harris JB, Faiz MA, Rahman MR, Jalil MM, Ahsan MF, Theakston RD, Warrell DA, Kuch U.** Snake bite in Chittagong Division, Bangladesh: a study of bitten patients who developed no signs of systemic envenoming. *Trans R Soc Med Hyg*. **2010** May; 104(5): 320-7. Epub **2010** Jan 22.
- 85. Abubakar SB, Habib AG, Mathew J.** Amputation and disability following snakebite in Nigeria. *Trop Doc*. **2010** Apr; 40(2): 114-6.

86. **Mahmood K, Naqvi IH, Talib A, Salkeen S, Abbasi B, Akhter T, Iftikhar N, Ali A.** Clinical course and outcome of snake envenomation at a hospital in Karachi. *Singapore Med J.* **2010** Apr; 51(4): 300-5.
87. **Krecsák L, Zacher G, Malina T.** Clinical picture of envenoming with the Meadow Viper (*Vipera (Acridophaga) ursinii*). *Clin Toxicol (Phila).* **2011** Jan;49(1): 13-20.
88. **Michael GC, Thacher TD, Shehu MI.** The effect of pre-hospital care for venomous snake bite on outcome in Nigeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* **2011** Feb; 105(2): 95-101. Epub 2010 Oct 28.
89. **Anz AW, Schweppe M, Halvorson J, Bushnell B, Sternberg M, Andrew Koman L.** Management of venomous snakebite injury to the extremities. *J Am Acad Orthop Surg.* **2010** Dec; 18(12): 749-59.
90. **Hamdi MF, Baccari S, Daghfous M, Tarhouni L.** Upper limb compartment syndrome after an adder bite: a case report. *Chin J Travmatol.* **2010** Apr 1; 13(2): 117-9.
91. **Garg A, Sujatha S, Garg J, Acharya NS, Chandra Parija S.** Wound infections secondary to snakebite. *J Infect Dev Ctries.* **2009** Apr 30; 3(3): 221-3.
92. **Lam KK, Crow P, Ng KH, Shek KC, Fung HT, Ades G.** A cross-sectional survey of snake oral bacterial flora from Hong Kong, SAR, China. *Emerg Med J.* **2011** Feb; 28(2): 107-14. Epub 2010 May 29.
93. **Marinov I, Atanasov VN, Stankova E, Duhlov D, Petrova S, Hubenova A.** Severe coagulopathy after *Vipera ammodytes ammodytes* snakebite in Bulgaria: a case report. *Toxicon.* **2010** Nov;56(6): 1066-9. Epub **2010** Jun 25.
94. **Al-Durihim H, Al-Hussaini M, Bin Salih S, Hassan I, Harakati M, Al Hajjaj A.** Snake bite envenomation: experience at King Abdulaziz Medical City, Riyadh. *East Mediatr Health J.* **2010** Apr; 16(4): 438-41.
95. **Valenta J, Stach Z, Svítek M.** Acute pancreatitis after viperid snake cerastes cerastes envenoming: a case report. *Prague Med Rep.* **2010**; 111(1): 69-75.
96. **Sunitha K, Hemshekhar M, Santhosh MS, Kumar MS, Kemparaju K, Girish KS.** Inhibition of Hemorrhagic Activity of Viper Venoms by N-acetyl Cysteine: Involvement of N-acetyl and Thiol Groups. *Cur Top Med Chem.* **2011** Jun 17. [Epub ahead of print]
97. **Waikhom R, Sapam R, Patil K, Jadhav JP, Sircar D, Roychowdhury A, Dasgupta S, Pandey R.** Herpes labialis in patients with Russell's viper bite and acute kidney injury: a single center experience. *Am J Trop Med Hyg.* **2011** Jun; 84(6): 1016-20.

98. **Barraviera B, Coelho KY, Curi PR, Meira DA.** Liver dysfunction in patients bitten by *Crotalus Durissus terrificus* (Laurenti, 1768) snakes in Botucatu (State of São Paulo, Brazil). *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* **1995** Jan-Feb; 37(1): 63-9.
99. **Zajkowska J, Garkowski A, Pancewicz S.** *Vipera berus* bite-epidemiology, clinical symptoms and review of treatment methods. *Prezegl Epidemiol.* **2010**; 64(3): 387-93.
100. **Isbister GK, Brown SG, MacDonald E, White J, Currie BJ;** Australian Snakebite Project Investigators. Current use of Australian snake antivenoms and frequency of immediate-type hypersensitivity reactions and anaphylaxis. *Med J Aust.* **2008** Apr 21; 188(8): 473-6.
101. **Huang CY, Hung DZ, Chen WK.** Antivenin-related serum sickness. *J Chin Hung DZ.* **2010** Oct; 73(10): 540-2.
102. **de Silva HA, Pathmeswaran A, Ranasinha CD, Jayamanne S, Samarakoon SB, Hittharage A, Kalupahana R, Ratnatilaka GA, Uluwaththage W, Aronson JK, Armitage JM, Lalloo DG, de Silva HJ.** Low-dose adrenaline, promethazine, and hydrocortisone in the prevention of acute adverse reactions to antivenom following snakebite: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Plus Med.* **2011** May; 8(5): e1000435.
103. **Avila-Agüero ML, París MM, Hu S, Peterson PK, Gutiérrez JM, Lomonte B, Faingezicht I;** Snakebite Study Group. Systemic cytokine response in children bitten by snakes in Costa Rica. *Pediatr Emerg Care.* **2001** Dec; 17(6): 425-9.
104. **Hernández Cruz A, Garcia-Jimenez S, Zucatelli Mendonça R, Petricevich VL.** Pro- and anti-inflammatory cytokines release in mice injected with *Crotalus durissus terrificus* venom. *Mediators Inflamm.* **2008**; 2008: 874962.
105. **Açikalin A, Gökel Y.** Serum IL-6, TNF α levels in snakebite cases occurring in Southern Turkey. *Emerg Med J.* **2011** Mar; 28(3): 208-11.
106. **Neta R, Oppenheim JJ, Gillis S.** The in-vivo effects of interleukin-1. I Bone marrow cells are induced to cycle after administration of interleukin-1.5. *Immunol.* **1987**; 139: 1861.
107. **Dinareello CA, Renfer L, Wolff SM.** Human leukocytic pyrogen: Purification and development of a radioimmunoassay. *Proc Natl Acad Sci USA.* **1997**; 74: 4624-7.
108. **Old LJ.** Tumor necrosis factor (TNF) *Science* **1985**; 230: 630.
109. **Szold O, Ben-Abraham R, Weinbroum AA, Engleider TE, Ovadia D, Sorkine M, Bon C, Flaison R, Sorkine P.** Antagonization of TNF attenuates systemic hemodynamic manifestations of envenomation in a rat model of *Vipera aspis* snakebite. *Intensive Care Med.* **2001** May; 27(5): 884-8.

- 110. Petricevich VL, Teixeira CF, Tambourgi DV, Gutiérrez JM.** Increments in serum cytokine and nitric oxide levels in mice injected with Bothrops asper and Bothrops jararaca snake venoms. *Toxicon*. **2000** Sep; 38(9): 1253-66.
- 111. Szold O, Weinborwn A A, Ben-Abraham R, Englender T E, Ovadia D, Sorkine P.** Xanthine oxidaz and tumor necrosis factor alpha: Possible mediators of remote tissue injury after viper envenomation. *IMAJ*, **2000**; 2: 816-820.
- 112. Szold O, Ben-Abraham R, Frolkis I, Sorkine M, Sorkine P.** Tumor necrosis factor as a mediator of cardiac toxicity following snake envenomation. *Crit Care Med*. **2003** May ;31(5): 1449-53.

8. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Müge ELARSLAN KARA

Doğum Tarihi Ve Yeri : 05.07.1980- İskenderun/ HATAY

Medeni Durumu : Evli

Adres : Yeşil Kent Konutları DG- 5 A Blok Kat: 7 No: 16
Yüreğir / ADANA

Telefon : 0 506 2042604

Faks : -

E.Posta : drmugekara@yahoo.com

Mezun Olduğu Tıp Fakülesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri : Çukurova Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı

Yabancı Dil (ler) : İngilizce

Dernek Üyelikleri : -

Alınan Burslar : -