

# Antivenomlar ve uygulama ilkeleri

## ANTIVENOMS AND PRINCIPLES OF APPLICATION

 Mukaddes GÜMÜŞTEKİN<sup>1</sup>,  Barış SARIÇOBAN<sup>2</sup>,  Muharrem Anıl GÜRKAN<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir

<sup>2</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, Konya

### ÖZ

Zehirli hayvanlarla temas ve ısırılma nedeni ile zehirlenme ve ölüm özellikle gelişmekte olan ülkelerde bir halk sağlığı sorunudur. Dünya genelinde 1,8-2,7 milyon yılan ısırması ve 81 bin ile 137 bin arasında ölüm bildirilmiştir. Yine benzer oranlarda akrep sokması vakası bildirilmiş olup, bildirilen vakalarda ölüm oranı yılan ısırıklarına kıyasla belirgin olarak düşüktür. Antivenomlar, zehirli hayvanların venomuna karşı üretilen antikor preparatlarıdır. On dokuzuncu yüzyıldan bu yana üretilmeye başlanan antivenomların etkililiği konusunda tartışmalı bulguların olması, anafilaksi gibi alerjik reaksiyonlara neden olabilmeleri ve yapılan çalışmaların randomize kontrollü çalışmalar olmaması nedeniyle elde edilen verilerin tüm zehirlenmelere ekstrapole edilemeyeceğini düşündürmektedir. Türkiye’de yılan ısırıklarına ve akrep sokmalarına karşı üretilen antivenomlar bulunmaktadır. Ancak örümcek antivenomu bulunmamaktadır. Ayrıca, zehirlenmeler ve tedavileri ile ilgili eğitim eksikliği nedeniyle, gerekmeyen olgularda da antivenom kullanıldığı görülmektedir. Bu nedenle, ısırma ve sokmaların yönetiminde antivenom kullanımı ile ilgili bilgilerin güncellenmesi önemlidir. Bu makalede ülkemizde sık görülen yılan, akrep ve örümcek sokmalarına karşı antivenom uygulama ilkelerinden bahsedilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** antivenom, yılan ısırıkları, akrep sokmaları, örümcek ısırıkları

### ABSTRACT

Venomous animals bites, stings, and poisoning are major public health problem in the developing countries. At least 1.8-2.7 million snake bite cases are reported annually around the world and between 81,000 and 137,000 deaths have been reported. Scorpion sting was reported in similar proportions as snake bites, and the mortality rate in the reported cases was significantly lower than in snake bites. Antivenoms are antibody preparations produced against venom of venomous animals. The antivenoms have been produced since the nineteenth century. However, it is suggested that the data obtained cannot be extrapolated to all poisonings due to controversial findings about the efficacy of antivenoms, allergic reactions of antivenoms use such as anaphylaxis and the lack of randomized controlled trials on antivenoms. There are antivenoms produced against snake bites and scorpion stings in Turkey, but no antivenoms against spider bites. It is observed that antivenoms are used inappropriately due to lack of education related to poisonings and their treatment. Thus, it is important to update the information about the use of antivenoms in the management of bites

## Mukaddes GÜMÜŞTEKİN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,

Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

İnciraltı-İzmir/TÜRKİYE

 orcid.org/0000-0001-7761-2919

and stings. In this review, antivenom practice principles in animal bites and stings in Turkey will be discussed in general.

**Keywords:** antivenom, snake bites, scorpion stings, spider bites

Zehirli hayvanların ısırığı gelişmekte olan dünyada büyük bir halk sağlığı sorunudur. Dünya genelinde yılda en az 1,8-2,7 milyon yılan ısırığı vakası bildirilmekte olup, 81.410 ila 137.880 arasında değişen ölüm bildirilmiştir (1). Akrep sokmalarında dünyada bildirimlerin yüksek olduğu ülkeler başlıca, Brezilya, Tunus, Meksika, Hindistan ve İran'dır. Bu vakalarda ölümler, yılan ısırıklarına oranla belirgin olarak düşüktür. Yine dünyada benzer bölgelerde örümcek ısırıkları vakaları bildirilmektedir. Ancak hem ısırma hem de ölüm bildirim sayısı yılan ısırması ve akrep sokması vakalarına göre belirgin ölçüde düşüktür. Türkiye'de epidemiyolojik çalışmalar çok kısıtlı olmakla birlikte, yapılan bir çalışmada bir yıl içerisinde acil servise ısırma ve sokma nedeni ile başvuran 273 hasta değerlendirilmiş olup, hastaların %54,5'i akrep sokması, %5,5'i yılan ısırması ve %1,1'i örümcek ısırması nedeni ile başvurduğu saptanmıştır(2). Diğer bir çalışmada 1993-2010 yılları arasında acil servise ısırma ve sokma nedeni ile başvuran 1.685 hasta değerlendirilmiş olup hastaların %35,9'u akrep sokması, %18,5'i yılan ısırması ve %5,2'si örümcek ısırması olarak saptanmıştır (3). Bu ısırma ve sokma vakalarının yönetiminde antivenomların kullanımı önemli bir uygulama konusudur (1-4). Antivenomlar, zehirli hayvanların venomlarının genellikle at veya koyun gibi hayvanlara enjekte edildikten sonra, bu hayvanların plazmalarından elde edilen antikor preparatlarıdır (5, 6). Antivenomlar, venomun farklı toksinlerine karşı farklı afinite ve titrede birçok antikordan meydana gelen poliklonal antikor karışımlarıdır. Eğer sadece zehirli hayvanın tek bir türüne ait venom enjekte edildiye (örneğin sadece *Androctonus crassicauda* türü akrep venomu enjekte edildiğinde) elde edilen antivenom 'monovalan antivenom' olarak adlandırılır. Polivalan antivenomlar ise, birçok farklı venomun enjekte edilmesiyle (örneğin, *Androctonus crassicauda* yanı sıra *Leiurus quinquestriatus*, *Androctonus australis*,

*Androctonus amoreuxi*, *Buthus occitanus* ve *Scorpiomaurus palmatus* türü akrep venomlarının enjekte edilmesi) veya monovalan antivenomların karışımıyla elde edilirler (5, 7). Antivenomlar, ya IgG molekülünün tamamını ya da sadece Fab fragmanlarını veya antijenin bağlandığı F(ab')<sub>2</sub> fragmanını içerirler (5). Antivenom üretiminde at dışında, keçi, koyun, deve ve embriyolu tavuk yumurtası da kullanılmaktadır. Ancak, bakım kolaylığı, diğer hayvanlara göre daha fazla plazma elde edilmesi ve saflaştırma yönteminin iyi gelişmiş olması nedeniyle yaygın olarak atlar kullanılmaktadır (8).

Hayvan ısırma ve sokmalarında antivenom uygulamaları ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir. Bu durum özellikle çocuklar ve yaşlılar gibi risk grubunda olan hastalarda daha da önem taşımaktadır. Çocuklarda görülen hayvan ısırma ve sokmaları ile ilgili kısıtlı sayıda çalışmada, antivenom uygulamasının çocuklarda mortaliteyi azalttığı bildirilmektedir (9). Bazı çalışmalarda ise, antivenom uygulamasının genel olarak çok da etkili olmadığı bildirilmektedir (10). Ancak bu çalışma sonuçlarının randomize kontrollü çalışmalar olmaması ve genellikle antivenom uygulanan olgular ve zehirlenmeye neden olan hayvan türleri ile ilgili bilgilerin kısıtlı olması nedeniyle, bu sonuçların her olguya ve dünyanın diğer bölgelerindeki zehirlenmelere uyarlanamayacağı düşünülmektedir (5). Yaşlılarda da bulgular çelişkilidir.

## TARİHÇE

İlk antivenom, Calmette tarafından 1894 yılında deneysel olarak tavşandan yılan venomuna karşı üretilmiştir (8, 11, 12). Akrep telsonlarından (akrebin kuyruğundaki boğumlar) venom elde etme çalışmaları 1872 yılında Jousset de Bellesme tarafından başlatılmış ancak ilk akrep antivenom üretimi, Todd tarafından 1909 yılında gerçekleştirilmiştir (13). Türkiye'de ilk akrep antivenomu, Refik Saydam Hıfzısıhha Merkez Başkanlığı

(RSHMB) 'nda 1942 yılında üretilmiştir (8). Uzun yıllar boyunca kullanılan bu antivenomun, 2012 yılında RSHMB'nin kapatılması sonrası üretimine son verilmiştir. 2011 yılından beri Vetal firması (Adıyaman, Türkiye) tarafından üretilen akrep antivenomu (Acsera™ enjeksiyonluk çözelti konsantresi içeren flakon 5 ml) piyasada bulunmaktadır (14). Türkiye'de bulunan akrep antivenomu, *Androctonus crassicauda* türünden elde edilen venomun, antivenom üretiminde antijen olarak kullanılması ile üretilmektedir (14). *Androctonus crassicauda* venomuna karşı üretilen antivenomun, diğer akrep türlerine (*A.australis*, *Buthus occitanus*, *Tityus serrulatus*, *T. bahiensis*, *Parabuthus spp.* ve *Centruroides sculpturatus* ve *C.vittatus*) ve Türkiye'deki *Leiurus quinquestriatus* ve *Mesobuthus gibbosus* sokmalarına karşı koruyucu olduğu da bildirilmiştir (8). Daha önce Mısır'dan ithal edilen akrep antivenomu (Purifiye

Polivalan Anti-Scorpion Serum intramüsküler/subkutan enjeksiyon için solüsyon içeren ampül, equine 0,5 mL Vacsera™, Mısır) artık ithal edilmemektedir (14).

Yılan ısırıklarının tedavisinde kullanılmak üzere, 2014 yılından bu yana yılan antivenomu (Polisera™ yılan ısırıklarına karşı enjeksiyonluk çözelti içeren flakon, Vetal Serum, Adıyaman) ülkemizde üretilmektedir. Bu nedenle daha önceden ithal edilen Avrupa engereği zehiri antiserumu (The Institute of Immunology, Inc.), Ipsen Europe Polivalan saflaştırılmış yılan zehiri antiserumu (Aventis-Pasteur) ve polivalan yılan zehiri antiserum-likit liyofilize (Centurion Pharma) antivenomları ise şu anda ithal edilmemektedir (14). Türkiye'de kullanılan yılan ve akrep antivenomlarının genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1:** Türkiye'deki güncel antivenomlar

	<b>Yılan Antivenomu</b>	<b>Akrep Antivenomu</b>
<b>Ticari Adı</b>	Polisera im/iv yılan ısırıklarına karşı enjeksiyonluk çözelti içeren flakon (10mL)	Acsera enjeksiyonluk çözelti konsantresi içeren flakon (10 mL)
<b>Elde Edildiği Türler</b>	<i>Macrovipera lebetina</i> <i>Montivipera xanthina</i> <i>Vipera ammodytes</i>	<i>Androctonus crassicauda</i>
<b>Uygulama Yolu</b>	İntramüsküler* (Hafif-orta şiddetli envenomasyonlarda) İntravenöz infüzyon (Şiddetli envenomasyonlarda)	İntravenöz / (İntramüsküler*)
<b>Maksimum Dozu</b>	Klinik bulgulara göre uygulama yapılır.	10 flakon

\*Üretici firma intramüsküler uygulama yapılabileceğini önerse de, etkililiğinin düşük olması nedeniyle intramüsküler uygulama sadece diğer yollardan uygulamanın yapılamadığı durumlarda tercih edilmelidir. Çocuklarda, damar yolunun açılmadığı durumlarda antivenom kemik içine ( intraosöz) olarak uygulanabilir (14).

## YILAN ISIRMALARINDA ANTİVENOM UYGULAMA İLKELERİ

Dünya'da bulunan 14 yılan familyasından sadece 5 yılan familyası zehirlidir (15, 16). Türkiye'de ise zehirli yılanlardan sadece Viperidae familyasından Vipera'lar (engerek yılanları) bulunmaktadır (17, 18). En çok Doğu Karadeniz, Güneydoğu Anadolu, Doğu Anadolu ve Kuzeybatı Trakya'da bulunurlar. Bunlardan bazıları; V. ammodytes (Boynuzlu engerek, Marmara ve Ege Bölgesi), V. barani (Baran engereği), V. kaznakovi (Kafkas engereği), V. lebetina (Koca engerek, Güneydoğu Anadolu Bölgesi), V. berus (Marmara), V. pontica (Çoruh engereği), V. raddei (Ağrı engereği), V. ursinii (Küçük engerek), V. wagneri (Wagner engereği), V. xantia (Şeritli engerek) ve V. aspis balcanica (Ege ve Akdeniz Bölgeleri) türleridir (15, 17, 18).

Vipera ısırıklarında ortaya çıkan semptomlar genellikle lokal (ağrı, ödem, kızarıklık, parestezi, karıncalanma) bulgulardır. Isırma yerinde kanama ve lokal ekimoz görülebilir. Ekstremitelerde kompartman sendromu gelişebilir. Sistemik bulgular, bulantı ve kusma, perioral ve oral parestezi, karın ağrısı, ishal, güçsüzlük, fasikülasyonlar, terleme, dolaşım bozukluğu, hipotansiyon, taşikardi, baş dönmesi, bronkospazm, böbrek fonksiyon bozukluğu, ateş, döküntü, koagülopati (dissemine intravasküler koagülopati de gelişebilir), konfüzyon ve bilinç kaybıdır. Oluşan zehirlenmenin şiddeti, bulgulara göre değerlendirilir. Bulgulara göre yılan envenomasyonlarının şiddet dereceleri 4'e ayrılır (14, 15):

### 1. Asemptomatik Olgular

- Isırma yerinde lokal belirti ve bulguların olmadığı asemptomatik hastalar

### 2. Hafif Şiddette Olgular

- Hafif doku şişliği, hafif ekimoz, sistemik bulgu yok
- Laboratuvar bulguları normal (Trombosit sayısı normal),
- Hipotansiyon yok (erişkin için sistolik kan basıncı basıncı >90 mmHg)
- Antiserum kullanılmasına gerek kalmayabilir.
- 12 saat gözlemlendikten sonra, hasta asemptomatik ise taburcu edilebilir.

### 3. Orta Şiddette Olgular

- Artış gösteren lokal şişlik, ödem, ısırık yerinde ağrı, ekimoz,
- Uzamış protrombin zamanı (PTZ), trombosit değeri <80.000 ve sistolik kan basıncı >90 mmHg gibi orta şiddette sistemik bulgu ve belirtiler mevcuttur.
- Laboratuvar değişiklikleri de orta düzeydedir (azalmış fibrinojen ve trombositler, hemokonsantrasyon gibi).
- Bu tür vakalarda, zehirlenmenin şiddetiyle bağlantılı olarak 2-3 vial antiserum\* uygulanabilir (14, 19).
- Hasta mutlaka monitörize edilerek izlenmelidir.

### 4. Şiddetli Olgular

- İlerleyici şişlik, ısırma yerinde ağrı, bül, nekroz gözlenir.
- PTZ uzamış, trombosit değeri <80.000 ve sistolik kan basıncı < 80 mmHg'dır.
- Ciddi sistemik bulgular, koagülopati (burun, mide vb. kanama) görülebilir.
- Bulgular ısırık bölgesini ve tüm ekstremitayı kapsayabilir, hatta ekstremita sınırlarını aşabilir. Ciddi sistemik bulgu ve belirtilerin yanı sıra, belirgin derecede bozulmuş laboratuvar değerleri mevcuttur.
- Nörolojik bulgular belirgindir.
- Bu tür vakalarda, zehirlenmenin şiddetiyle orantılı olarak 4-5 vial antiserum\* uygulanabilir (14, 19).
- Hasta yoğun bakımda izlenmelidir.

*\*Antivenom uygulama dozu, olgunun verdiği yanıtı göre değişebilir ve daha fazla uygulamak gerekebilir.*

### Hastanın izlemi

Yılan ısırıklarının tedavisinde, öncelikle hastanın, hava yolu açıklığının, solunum ve dolaşımının yani genel durumunun değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca hastaların paniğe kapılarak aşırı hareket etmeleri de venomun yayılmasını hızlandırabilmektedir. Ardından hastanın stabilize edilmesi, yara yeri bakımı (bol sabunlu su ile temizlenmeli) ve tetanoz profilaksisi uygulanmalıdır (15, 16).

## Yılan Isırmalarında Antivenom Tedavisi

### Yılan Antivenomu Uygulama Yolları ve Dozu

Yılan ısırmalarında her olguya antivenom uygulaması gerekmez. Antivenom endikasyonu olan olgular, Tablo 2’de tanımlanmıştır. Antivenomun başlangıç dozu, semptomların şiddetine göre verilir, vücut ağırlığına göre verilmez. Çocuklarda, erişkinler kadar hatta daha fazla doz gerekebilir. Antivenom tedavisinin sonlandırılma

kararı, sistemik belirtilerin (şok, koagülopati ve parestezi) gerilemesi ve ödem, ağrı gibi belirtilerin azalmasına göre verilir. Bazı ciddi olgularda, pıhtılaşma ile ilgili parametrelerin düzelmesi için çok miktarda antivenom kullanmak gerekebilir. Ancak birçok olguda hastaların çoğu antivenom tedavisi ile stabilize olur (15, 16, 20, 21).

**Tablo 2:** Yılan antivenomu uygulama endikasyonları

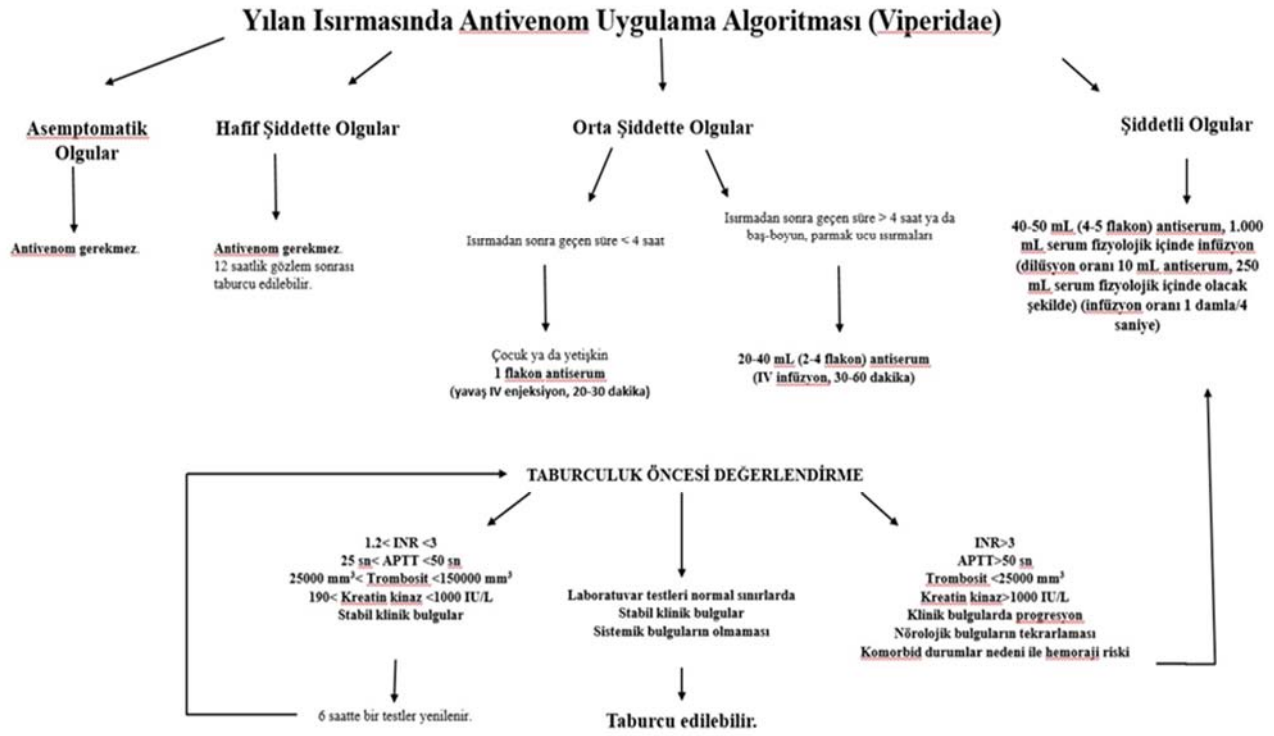
YILAN ANTİVENOMU UYGULAMA ENDİKASYONLARI	
<b>Hipovolemi ile birlikte ya da hipovolemi olmaksızın şok bulguları</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Belirgin hipotansiyon</li> <li>• Taşikardi</li> <li>• Periferik Siyanoz</li> </ul>
<b>Nörotoksik belirtiler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bilateral ptozis</li> <li>• Eksternal oftalmopleji</li> <li>• Desendan paralizi</li> </ul>
<b>Spontan sistemik kanama</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gastrointestinal kanama, burun ya da ürogenital kanama</li> <li>• Hemorajik inme</li> <li>• Koyu idrar çıkarma (hemoglobüri veya myoglobüürinin makroskopik veya mikroskopik kanıtları (idrar strip testi))</li> </ul>
<b>Koagulopati</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Travma bölgesinden devamlı kanama</li> <li>• Pıhtılaşma zamanının 20 dakikadan fazla olması</li> <li>• Protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama</li> </ul>
<b>Akut böbrek hasarı için yüksek risk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plazma üre ve kreatinin değerlerinin özellikle ısırılma sonrası hemen yükselmesi</li> <li>• Oligüri veya anüri</li> </ul>
<b>Lokal bulgular</b>	Lokal şişliğin progresif bir şekilde yayılması (Özellikle ekstremitelerde)

Antivenomun uygulanma süresi, klinik yanıt açısından önemlidir. Bazı çalışmalarda zehirlenmeden hemen sonra veya 4 saat içinde (ya da en geç 1 gün içinde) uygulanması önerilmektedir (21, 22, 23). Antivenom uygulamasından veya cilt testinden önce bir veya tercihen

iki damar yolu açılmış olmalıdır (16). Eğer engerek yılanın ısırığından hemen sonra antiserum uygulandıysa, 10 mL (bir vial) antiserum yetişkinler ve çocuklar için yeterlidir. Eğer yılan ısırığından sonra 4 saat veya daha fazla zaman geçmişse; ya da baş-boyun bölgesi, büyük damar veya

parmak ucu gibi fazlaca kanlanan bölgelerden ısırma sözkonusu ise 20-40 mL (2-4 vial) antiserum intravenöz olarak uygulanır. Hayati tehlikenin söz konusu olduğu şiddetli olgularda; 40-50 mL (4-5 vial) antiserum, 1000 mL serum fizyolojik içinde (dilüsyon oranı 10 mL antiserum, 250 mL serum fizyolojik içinde olacak şekilde) çok yavaş bir şekilde damar içinde, infüzyon (infüzyon oranı 1 damla/4 saniye) şeklinde uygulanmalıdır. Antivenomun etkililiğini değerlendirmek amacıyla 6 saatte bir tam kan koagülasyon testlerini (INR, aktive parsiyel tromboplastin zamanı, fibrinojen ve kanama zamanı) yapmak gerekir. Bu sonuçlara göre şiddetli olgularda antivenom tedavisine devam edilebilir (20). Antivenom, at serumu kaynaklı

olduğundan, anafilaksi riski bulunmaktadır. Bu nedenle tam teşekküllü bir hastanede uygulanması ve antivenom uygulanması esnasında 1/1000 adrenalin solüsyonu ve kortikosteroidler hazırda bulundurulmalıdır. Antivenom, kesinlikle dondurucuda saklanmamalı, (+2)-(+8) °C' de saklanmalıdır (14). Çocuklarda, damar yolunun açılmadığı durumlarda antivenom kemik içine (intraosseöz) olarak uygulanabilir. Intramüsküler uygulama sadece diğer yollardan uygulamanın yapılamadığı durumlarda tercih edilmelidir (24). Yılan ısırıklarında antivenom uygulama algoritması Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Yılan ısırıklarında antivenom uygulama algoritması

Bunun dışında yılan ısırıklarının tedavisinde esas olan destekleyici tedavidir (3, 13, 14, 19). Daha önce hiç hayvan serumuna karşı duyarlılık göstermemiş veya negatif deri testi gelişmiş olsa dahi ani gelişen aşırı duyarlılık reaksiyonu (anafilaksi) görülebilir. İntravenöz uygulamanın ilk 30 dakikasında hafif kızarıklık ve hırıltı meydana gelebilir, infüzyon hızının azaltılması ile bu

semptomlar geriler. Antivenom uygulamasından sonra (özellikle fazla miktarda uygulananlarda), geç başlangıçlı (5-14 gün sonra) aşırı duyarlılık reaksiyonu (serum hastalığı) da meydana gelebilir (5, 16).

Deri testi alerjik bireyleri tanımlayabilir, ancak hastada reaksiyonun oluşmaması, aşırı duyarlılık



reaksiyonu olasılığını ortadan kaldırmaz; bu nedenle, her zaman beklenmeyen bir aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişebileceğini akılda tutmak ve gerekli önlemleri almak gereklidir. Üretici firmada antivenom uygulamasından önce intradermal cilt testinin yapılmasını önermektedir. Bu amaçla, antivenom, 0,1-0,2 mL (1:10 dilüsyon) olacak şekilde intradermal olarak enjekte edilir. Hastada alerji öyküsü varsa 0,1 mL antivenom 0,9 mL serum fizyolojik ile dilüe edilir. Cilt altına 0,2 mL uygulanır. Diğer kola aynı miktarda plasebo uygulanır. 20-30 dakika içinde 0,1 cm'den daha büyük kabartı olduğunda test pozitif kabul edilir. Isırığın belirtileri görülmedikçe ve antivenom uygulama endikasyonu yok ise cilt testi yapılmamalıdır. Eğer cilt testi pozitif ise, antivenom uygulamanın, semptomatik-destek tedaviye göre yarar/zarar oranı hesaplanmalıdır, ancak gerekiyorsa da antivenom uygulamaktan kaçınılmamalıdır. Ayrıca, cilt testi negatif bile olsa anafilaksi riskinin olabileceği unutulmamalıdır. İntradermal test sonucunun pozitif olduğunun belirlendiği durumlarda antiserum uygulamasından önce hastaya intravenöz yolla antihistaminikler (difenhidramin ve ranitidin veya diğer H2 reseptör blokerlerinden birisi) ve adrenalin verilmeli (erişkinlere ve çocuklara % 0,1 adrenalin çözeltisi sırasıyla 0,5 mL ve 0,01 mL/kg dozlarda subkutan veya intravenöz yollarla verilmelidir) ve hasta en az bir saat süreyle gözlem altında tutulduktan sonra antiserum uygulanmalıdır (14, 16).

#### **Yılan antivenomunun gebelik ve süt verme dönemlerinde uygulanması**

FDA gebelik risk kategorisi C' dir. Teratojeniteye neden olduğuna dair kanıt yoktur. Anafilaktik reaksiyon sonucunda annede gelişen şok veya hipoksemi, fetüse zarar verebilir. Bununla birlikte annenin şiddetli zehirlenmeye maruz kaldığı durumlarda, venomun potansiyel zararlı etkisi daha fazla olacağından yarar-zarar oranı gözetilerek agresif bir tedavi uygulanmalı ve antivenom uygulanmalıdır. Anne sütüne geçiş ile ilgili bir veri bulunmamaktadır. Ancak üretici firma tarafından, Poliseraya yılan ısırıklarına karşı enjeksiyonluk çözelti içeren flakon uygulanırken ve tıbbi gözetim devam ederken, annenin bebeğini emzirmemesi önerilmektedir (14).

#### **AKREP SOKMALARINDA ANTİVENOM UYGULAMASI**

Bugün yeryüzünde bilinen 650 tür akrebin hepsi ağrıya neden olmakla birlikte bunların çok azı tehlikeli zehirlenmelere neden olmaktadır (Meksika'da *Centruroides suffusus*, Brezilya'da *Tityus serrulatus*, Kuzey Afrika ve ülkemizde *Leiurus quinquestriatus* gibi). Türkiye'de ise 13 tür akrep bulunduğu saptanmıştır (*Leiurus quinquestriatus*, *Compsobuthus matthiesseni*, *Mesobuthus gibbosus*, *Mesobuthus eupeus eupeus*, *Mesobuthus caucasicus*, *Hottentotta judaica*, *Androctonus crassicauda*, *Scorpio maurus*, *Calchas nordmanni*, *Euscorpium (P.) italicus*, *Iurus asiaticus*, *Euscorpium (s.str.) carpaticus*, *Euscorpium (s.str.) mingrelicus*). Bu türlerden özellikle sistemik toksisite oluşturan türler *Androctonus crassicauda* ve *Leiurus quinquestriatus* türü akreplerdir. Ülkemizde akrep sokmalarının en çok görüldüğü bölgeler Güneydoğu Anadolu Bölgesi (*Androctonus crassicauda*) ve Ege Bölgesi (*Mesobuthus gibbosus*)'dir (17). Ayrıca en sık görülen akrep sokması *Mesobuthus gibbosus* olarak saptanmıştır (25).

Akrep sokmalarında spesifik antidot olarak antivenom uygulaması tartışmalıdır. Bugüne kadar akrep antivenomu uygulamasının etkililik ve güvenilirliğine ilişkin çok merkezli prospektif bir araştırma bulunmamaktadır. Randomize kontrollü bir çalışmada, 10 yaşın üzerindeki 825 hastaya akrep sokmasını takiben rutin olarak akrep antivenomu uygulanmış, ancak antivenomun sistemik semptomlar üzerine pek de etkili olmadığı gözlenmiştir. Sistemik bulguların toksinin direkt etkisinden ziyade ortama salınan sitokinler, katekolaminler ve platelet aktive edici faktör gibi mediatörler aracılığıyla oluştuğu belirtilmiş ve antivenomun bu mediatörler üzerinde etkisi olmadığı bildirilmiştir (26). Ancak yaşamı tehdit eden ciddi zehirlenmelerde etkililiği bildirilmektedir. Hastaların büyük bir çoğunluğunda sistemik etkinin gelişmediği ve 24 saat içinde evlerine gönderildikleri gözönüne alınırsa antivenom uygulamasının zorunlu olmadığı da görülmektedir. Rutin olarak her hastaya gereksiz antivenom uygulanması hem morbiditeyi arttırmakta hem de hastanede kalma süresinin artmasına neden olmaktadır (15).

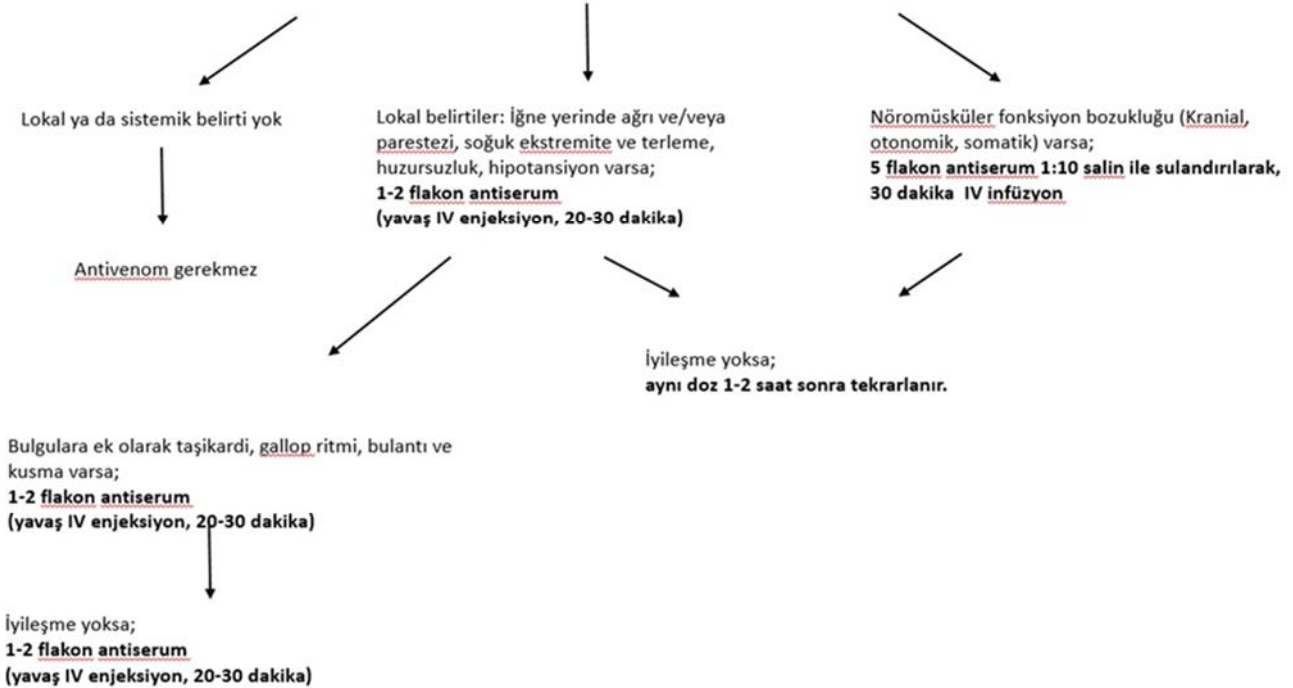
### Akrep Antivenomu Uygulama Yolları ve Dozu

Antivenomun başlangıç dozu, semptomların şiddetine göre verilir, vücut ağırlığı ve yaşa göre verilmez. Çocuklar (10 yaş altı) ve yaşlılar (65 yaş üstü) risk grubundaki hastalardır. Daha çok Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde görülen *Androctonus crassicauda* (kara akrep) adlı akrep türü, ölümle sonuçlanabilen ciddi sistemik belirtilere neden olabilir ve zehirlenmelerinde semptomatik - destek tedavi yanı sıra akrep antiserumu uygulamak gerekir. Lokal veya sistemik belirti yoksa tedavi gerekmez. Lokal belirtilerin yanısıra, sokma yerinde ağrı, ve/veya parestezi ve soğuk ekstremiteler, terleme, huzursuzluk, hipotansiyon gözlenir ise 1-2 flakon intravenöz olarak uygulanır. Eğer iyileşme olmazsa bu doz 1-2 saat sonra tekrarlanabilir. Bu bulgulara ek olarak taşikardi, gallop ritmi, bulantı ve kusma gözlenir ise 1-2

flakon antivenom intravenöz olarak uygulanır. Eğer iyileşme olmazsa bu doz 1-2 saat sonra tekrarlanabilir. Ayrıca nöromusküler fonksiyon bozukluğu (kranial, otonomik veya somatik) gözlenir ise 5 flakon serum, 1:10 normal salin ile sulandırılarak 30 dakika süre ile intravenöz uygulanmalıdır. Eğer iyileşme olmazsa bu doz 1-2 saat sonra tekrarlanabilir. En fazla 10 flakon antiserum uygulanır (14).

Baş-boyun bölgesinden sokmalarda, çoklu sokmalarda ve çocuklarda doz artırmak gerekebilir. Antivenom tedavisine yanıt, sistemik belirtilerin (kan basıncının, kalp atım hızı ve solunum hızının normale dönmesi, terleme ve soğuk ekstremiteler bulgularının normale dönmesi) gerilemesi veya normale dönmesi ile değerlendirilir (27). Akrep sokmalarında antivenom uygulama algoritması Şekil 2'de gösterilmiştir.

### Akrep Sokmasında Antivenom Uygulama Algoritması (*Androctonus crassicauda*)\*



\* Total maksimum doz: 10 flakon.

Şekil 2: Akrep sokmalarında antivenom uygulama algoritması



Ege Bölgesi'nde görülen *Mesobuthus gibbosus* (sarı akrep) sokmalarında genellikle sistemik toksisite gözlenmez ve antivenom uygulanmasına gerek yoktur. Ancak sistemik belirtilerin olduğu, semptomatik ve destek tedaviye yanıt vermeyen olgularda son çare olarak antivenom uygulanması gerekebilmektedir. Türkiye'de mevcut olan akrep antivenomu *Mesobuthus gibbosus* türüne spesifik değildir. Ancak, *Androctonus crassicauda*'ya spesifik antiserumların başka türlere de (*Mesobuthus gibbosus* dahil) etkili olabildiği bildirilmektedir (13). Anafilaksi riski nedeniyle sarı akrep (*Mesobuthus gibbosus*) sokmalarında hemen antivenom uygulamak kesinlikle doğru değildir, antiseruma bağlı anafilaksi ile hastalar kaybedilebilir.

Akrep antivenomu uygulamasından önce intradermal test yapılmalıdır. 0,1 mL antivenom 0,9 mL serum fizyolojik ile dilüe edilir. Cilt altına 0,2 mL uygulanır. Diğer kola aynı miktarda plasebo uygulanır ve 20-30 dakika içinde 0,1 cm'den daha büyük kabartı olduğunda test pozitif kabul edilir. İntradermal test sonucunun pozitif olduğu belirlendiği durumlarda antiserum uygulamasından önce hastaya intravenöz yolla antihistaminikler ve adrenalin verilmeli (erişkinlere ve çocuklara % 0,1 adrenalin çözeltisi sırasıyla 0,5 mL ve 0,01 mL/kg dozlarda subkutan veya intravenöz yollarla verilmelidir) ve antiserum hasta en az bir saat süreyle gözlem altında tutulduktan sonra uygulanmalıdır. İntradermal test negatif sonuç verse dahi antiserum uygulamasından önce tüm hastalar için adrenalin hazır bulundurulmalıdır. Antivenom uygulaması sırasında kas ağrısı, baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, ani ateşlenme ve döküntü gözlenirse antiserum uygulaması derhal durdurulmalıdır. Serum hastalığının ortaya çıkması halinde intravenöz yolla kalsiyum preparatları ve oral yolla antihistaminikler uygulanmalıdır. Antihistaminiklere 10 gün süreyle devam edilmelidir (14).

#### **Akrep antivenomunun gebelik ve süt verme dönemlerinde uygulanması**

FDA gebelik risk kategorisi C'dir. Teratojeniteye neden olduğu veya olmadığına dair yeterli veri yoktur.

Annenin emzirmesinde bir sakınca olmadığı belirtilmektedir (14).

#### **ÖRÜMCEK ISIRMALARINDA ANTİVENOM UYGULAMASI**

Yeryüzünde birçok örümcek türü bulunmasına karşın bunların hepsi zehirli değildir ya da zehirlerini aktarabilmek için uzun dişlere sahip değildir. Zehirli örümcekler içinde ülkemizde de az sıklıkta da olsa ciddi zehirlenmelere neden olan 2 tanesi önemlidir. Bunlardan biri halk arasında 'Karadul örümceği' olarak bilinen *Latradectus mactans* (black widow), diğeri ise *Loxosceles reclusa* (Brown recluse spider, kahverengi örümcek)'dir (15).

Her iki örümceğe karşı geliştirilmiş olan at kaynaklı antivenomlar, Türkiye'de bulunmamaktadır. Karadul örümcek antivenomunun kullanımı tartışmalıdır. Etkililiği ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır ve az sayıdaki çalışma plasebodan daha etkili olmadığını düşündürmektedir. Ancak güvenli olduğu ve etkili olabileceği yönündeki görüşler nedeniyle mevcut ise ve de endikasyonu var ise kullanılabilirliği belirtilmektedir (5). Karadul örümcek antivenomunun uygulama endikasyonları şunlardır: tedaviye yanıt vermeyen hipertansif kriz veya kas krampları ve riskli yaş grupları (1 yaşın altı ve 65 yaş üstü) ve gebe kadınlardır (gebelerde karadul ısırığı, spontan abortus veya erken başlangıçlı doğum sancısına sebep olan abdominal kas spazmlarına neden olabilmektedir) (28, 29).

*Loxosceles* antivenomu, Brezilya, Arjantin, Peru ve Meksika'da mevcuttur. Bunların Peru'daki (IgG antivenomu) hariç hepsi at-kaynaklı F(ab')<sub>2</sub> antivenomlarıdır. Antivenom ilk kez 1954 yılında Brezilya'da geliştirilmiştir (29). Antivenomun etkililiği tartışmalı bir konudur ve plasebo-kontrollü insan çalışmaları bulunmamaktadır (1). Hayvan çalışmaları da birbiri ile tutarsızdır, bazıları ilk 4 saat içinde yararlı olduğunu bildirirken, bazıları 48 saate kadar faydalı olduğunu bildirmektedir. Antivenom uygulama endikasyonları ve zamanı tam olarak açık olmasa da zehirlenmenin şiddeti göz önünde bulundurulmalıdır. Ancak genellikle bu örümceğe bağlı ısırmaların tanısında

geç kalındığı için genellikle antivenom uygulamak için de geç kalınmaktadır. Genellikle ısırmdan 72 saat sonrasında antivenom önerilmez (29).

Sonuç olarak; Antivenomların etkililiği ve güvenliliği ile ilgili sonuçlar tartışmalıdır. Envenomasyonların çoğunda semptomatik ve destek tedavi yeterli olmaktadır. Türkiye’de Adıyaman’da üretilen akrep antivenomu ve polivalan yılan antivenomu bulunmaktadır. Bu antivenomları kullanırken, zehirlenmenin şiddeti, hastanın riskli yaş grubunda olup olmadığı ve anafilaksi riski göz önünde bulundurulmalı ve gerçekten endikasyon var ise uygulanmalıdır. Gereksiz antivenom uygulamasının anafilaksi ve serum hastalığı gibi alerjik reaksiyonlara bağlı olarak mortalite veya morbiditeyi arttırabileceği, hastanede kalış süresini uzatacağı ve maliyeti arttıracağı unutulmamalıdır.

#### KAYNAKLAR

- Warrell DA, Venomous Bites, Stings, and Poisoning: An Update. *Infect Dis Clin N Am*. 2019; 33:17–38
- Şahin A, Arıcı MA, Hocaoglu Aksay N, Kalkan Ş, Tunçok Y. Antivenom use in bite and sting cases presenting to a public hospital. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2018;24:343-50.
- Arici AK, S. Hocaoglu, N. Tuncok Y. Bites and stings reported to the Dokuz Eylul University Drug and Poison Information Center. *Turkish Pharmacology Association 21st National Pharmacology Congress*,2011.
- Kasturiratne A, Wickremasinghe AR, de Silva N, The global burden of snakebite: a literature analysis and modelling based on regional estimates of envenoming and deaths. *PLoS Med* 2008; 5: e218.
- Isbister GK. Antivenom efficacy or effectiveness: The Australian experience. *Toxicology*. 2010; 268: 148–54.
- Gutierrez JM, Leon G, Lomonte B. Pharmacokinetic–pharmacodynamic relationships of immunoglobulin therapy for envenomation. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42:721–41.
- O’Leary MA, Isbister GK. Commercial monovalent antivenoms in Australia are polyvalent. *Toxicon* 2009; 54:192–5.
- Özkan Ö. Akrep antivenom üretimi. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*. 2008;65:97-108.
- Wang JD, Tsan YT, Yan-Chiao M, Wang LM. Venomous snakebites and antivenom treatment according to a protocol for pediatric patients in taiwan. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*. 2009; 15: 667-79.
- Jayakrishnan MP, Geeta MG, Krishnakumar P, Rajesh TV, George B. Snake bite mortality in children: beyond bite to needle time. *Arch Dis Child*. 2016;102:445-9.
- Krifi MN, El Ayeb M, Dellagi K. The Improvement and Standardization of Antivenom Production in Developing Countries: Comparing Antivenom Quality, Therapeutical Efficiency, and Cost. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*. 1999;5:128-41.
- Isbister GK, Graudins A, White J, Warrell D. Antivenom treatment in arachnidism. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2003;41:291-300.
- EMA. The European Agency for the Evaluation of Medical Products, Evaluation of Medicines for Human Use. Note for guidance on production and quality control of animal immunoglobulins and immunosera for human use. CPMP/BWP/3354/99. London,2002.
- Üstünes L. İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı. *Rx Media Pharma*, 2019.
- Gümüştekin M. [Environmental toxins: Animal biting and stings.] *T Klin J Pharmacol Toksikoloji Özel sayısı*. 2003;1:53-7.
- Clark RF. Snakebite. In: Olson KR, ed. *Poisoning and Drug Overdose*. Appleton and Lange, publishing, Stamford,Connecticut; 2013. p.374-8.

17. Baran İ, Atatür MK. [Herpetofauna of Turkey (Frog and reptiles).] TC Çevre Bakanlığı Basımevi, Ankara; 1998. p.191-202.
18. Başoğlu M, Baran İ. [Turkey reptiles, Part II snakes.], Ege Üniversitesi Basımevi; 1998. p.145-58.
19. Lamb T, de Haro L, Lonati D, Brvar M, Eddleston M. Antivenom for European Vipera species envenoming. *Clin Toxicol (Phila)*. 2017;55:557-68.
20. Monzavi SM, Dadpour B, Afshari R. Snakebite management in Iran: devising a protocol. *J Res Med Sci* 2014;19:153e163.
21. Gutiérrez JM, Calvete JJ, Habib AG, Harrison RA, Williams DJ, Warrell DA. Snakebite envenoming. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17063.
22. Ahmed SM, Ahmed M, Nadeem A, Mahajan J, Choudhary A, Pal J. Emergency treatment of a snake bite: Pearls from literature. *J Emerg Trauma Shock* 2008;1:97-105.
23. Gerardo CJ, Lavonas EJ, McKinney RE. Ethical considerations in design of a study to evaluate a US Food and Drug Administration-approved indication: antivenom versus placebo for copperhead envenomation. *J Clin Trials*. 2014;11:560-64.
24. Warrell D. Guidelines for the management of snakebites. 2nd ed. WHO/Regional Office for South-East Asia, 2016.
25. Özkan O, Yağmur EA. Neutralization Capacity of Monovalent Antivenom Against Existing Lethal Scorpions in the Turkish Scorpiofauna. *Iran J Pharm Res* 2017;16:653-60.
26. Abroug F, Elatrous S, Nouira S, Haguiga H, Touzi N, Bouchoucha S. Serotherapy in scorpion envenomation: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:906-9.
27. Clark RF. Scorpions. In: Olson KR, ed. *Poisoning and Drug Overdose*. Appleton and Lange, publishing, Stamford, Connecticut; 2013. p.365-67
28. Clark RF. Spiderbite In: Olson KR, ed. *Poisoning and Drug Overdose*. Appleton and Lange, publishing, Stamford, Connecticut; 2013. p.378-81
29. Isbister GK, Fan HW. Spider bite. *Lancet*. 2011;378:2039-47.