

Yoğun Bakım Ünitesinde Takip Edilen Yılan Isırması Olgularının Demografik ve Klinik Özelliklerinin Retrospektif Analizi

Retrospective Analysis of the Demographic and Clinical Features of Snake Bites Followed in the Intensive Care Unit

Onur HANBEYOĞLU¹, Aykut URFALIOĞLU², Tuğba HÜNEREL³

¹ Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Elazığ, Türkiye

² Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Kahramanmaraş, Türkiye

³ Ezine Devlet Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Çanakkale, Türkiye

Özet

Amaç: Yılan ısırmasına bağlı zehirlenme olguları, ülkemizde ve tüm dünyada görülebilen ciddi sağlık problemleri oluşturan acil tedavi yaklaşımı gerektiren bir tıbbi durumdur. Doğu Anadolu Bölgesi'nde, özellikle Viperidae ailesinden olan engerek yılanlarının ısırılmalarına bağlı zehirlenme vakaları sıklıkla görülmektedir. Bu çalışmadaki amaç, Elazığ ili ve çevresinde yılan ısırması nedeniyle yoğun bakım ünitemizde tedavi gören hastaların tedavi modalitelerini incelemek ve yılan ısırması ile ilgili klinik deneyimlerimizi sunmaktır.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamıza Ağustos 2018 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında yılan ısırması şikayeti ile yoğun bakım kliniğinde tedavi gören 44 hasta dâhil edildi. Yılan ısırığına maruz kalan bu hastaların semptomları, ısırılan bölgeleri, klinik evreleri, antivenom ihtiyacı ve dozları, kan biyokimyasındaki değişiklikler, hastanede kalış süreleri, prognoz karakteristikleri ve mortaliteleri retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Yılan sokması nedeniyle takip edilen 18-72 yaşları arasında 13 kadın (%29.55) ve 31 erkek (%70.45) olmak üzere toplam 44 hasta çalışmaya dâhil edildi. Çalışmamızda, hastalar klinik semptomlarına ve laboratuvar bulgularına göre zehirlenme şiddeti belirlenerek evrelendirme yapıldı. Evre 0'da 1 (%2.27), Evre 1'de 18 (%40.90), Evre 2'de 21 (%47.7) ve Evre 3'te 4 (%9.09) hastanın yılan ısırması nedeniyle takip edildiği saptandı. Çalışmamıza dâhil edilen hastalar, evrelerine göre Evre (0-1) ve Evre (2-3) olarak iki gruba ayrılarak bu iki grubun aldıkları antivenom dozları karşılaştırıldı. Evre (0-1) olan 10 zehirlenme olgusuna total antivenom (4.33±2.18) vial verilirken, Evre (2-3) olan 25 zehirlenme olgusuna total antivenom (7.65±3.03) vial uygulandı.

Sonuç: Yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören yılan ısırması olgularına erken ve yeterli dozda uygulanan antivenom tedavisinin, zehirlenme sonrası gelişebilecek komplikasyonları engelleyebileceği ve mortaliteyi azaltacağı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Antivenom, Yılan ısırıkları, Yılan zehirlenmeleri

Abstract

Objective: The cases of poisoning due to snake bite are a medical condition that requires an emergency treatment approach, which creates serious health problems that can be seen in our country and all over the world. In the Eastern Anatolia Region, poisoning cases due to the bites of viper snakes, especially from the Viperidae family, are frequently observed. The aim of this study is to examine the treatment modalities of patients treated in our intensive care unit due to snake bites in and around the city of Elazığ province and to present our clinical experience with snake bites.

Material and Methods: Our study included 44 patients who were treated in the anesthesia intensive care clinic with the complaint of snake bite between August 2018 and August 2021. Symptoms, bite sites, clinical stages, need and doses of antivenom, changes in blood biochemistry, length of hospital stay, prognostic characteristics and mortality of these patients exposed to snake bites were retrospectively analysed.

Results: A total of 44 patients, 13 female (29.55%) and 31 male (70.45%), aged between 18-72 years, who were followed up for snake bites, were included in the study. In our study, the severity of poisoning was determined and staging was performed according to the clinical symptoms and laboratory findings of the patients. The snake bites were observed in 1 (2.27%) patients in Stage 0, 18 (40.90%) in Stage 1, 21 (47.7%) in Stage 2, and 4 (9.09%) patients in Stage 3. The patients included in our study were divided into two groups as Stage (0-1) and Stage (2-3) according to their stages, and the antivenom doses taken by these two groups were compared. While total antivenom (4.33±2.18) vials were given to 10 poisoning cases with stage (0-1), total antivenom (7.65±3.03) vials were administered to 25 poisoning cases with stage (2-3).

Conclusion: We believe that early and adequate dose of antivenom treatment in snake bite cases treated in intensive care units can prevent complications that may develop after poisoning and reduce mortality.

Keywords: Antivenom, Snake bites, Snake envenomations

Yazışma Adresi: Onur HANBEYOĞLU, Fethi Sekin Şehir Hastanesi, Ulukent mah., Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, 23280, Elazığ, Türkiye

Telefon: +05052103103

Email: ohanbeyoglu@hotmail.com

ORCID No (Sırasıyla): 0000-0001-6898-5625, 0000-0002-0657-7578, 0000-0001-7320-5793

Geliş tarihi: 27.10.2021

Kabul tarihi: 03.01.2022

DOI: 10.17517/ksutfd.1015725

GİRİŞ

Dünyada yaklaşık olarak 2500 yılan türü vardır; ancak tüm türler zehirli değildir. Bilinen zehirli yılan türleri altı familyadan oluşur. Bunlar; Atractaspididae, Elapidae, Hydrophidae, Crotalidae, Colubridae ve Viperidae familyalarıdır (1). Ülkemizde ise yaklaşık 40 yılan türü bulunmaktadır ve bunlardan sadece 13 tür zehirlidir. En sık karşılaşılan zehirli yılan türü; Viperidae (engerekler) familyası olmakla birlikte Colubridae ve Elapidae (kobralar) familyasına ait yılan türleri de diğer zehirli yılan türleridir (2-4). Dünya çapında yaklaşık 5 milyonu aşan yılan ısırması vakasıyla karşılaşılmaktadır ve bunlardan 125.000'i mortal seyretmektedir (5). Yılan zehirlenmelerinde hastanın klinik tablosu; kuru ısırık denilen yılanın zehirsiz olduğu veya zehrini enjekte etmediği klinik durumlardan; yaygın ekstremitte ödem ve kompartman sendromu gibi lokal doku hasarıyla birlikte jeneralize ödem, doku nekrozuna bağlı ekstremitte kaybı, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK), akut böbrek yetmezliği (ABY) ve ölüm gibi birçok farklı klinik durumlara kadar değişkenlik gösterebilir (6,7). Viperidae ailesindeki yılan türlerinin ısırığına bağlı olgularda; hipotansiyon, gastrointestinal semptomlar, hematolojik, nörolojik ve kardiyak bozukluklar gibi başka sistemik semptomlar da sıklıkla görülebilmektedir (6).

Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde; iklim ve coğrafi özelliklerinden dolayı yılan sokması vakalarına daha sık rastlanılmaktadır. Özellikle ülkemizde sıkça rastlanılan zehirli yılan türü; venomu ciddi sistemik bulgulara yol açtığı bilinen "Vipere labetina" olarak adlandırılan ve bölgede "boz yılan" olarak bilinen türdür (8,9). Doğu Anadolu bölgesinde tarımın önemli geçim kaynağı olması nedeniyle yaz mevsiminde yılan ısırığına bağlı olguların acil servislere başvuruları artmaktadır. Acil servise başvuran yılan ısırığı olgularında, yılanın zehirli olup olmadığı çoğu zaman tespit edilemediğinden hepsi zehirli yılan ısırığı olarak kabul edilip hastaneye yatırılarak tedavi altına alınmalıdır.

Yılan zehrinin birçok toksik protein ve enzimin bir araya gelmesinden oluşan oldukça karmaşık bir yapısı olup; hematoksik, kardiyotoksik, nörotoksik, miyotoksik ve nefrotoksik özellikleri bulunmaktadır. Toksikite; yılanın türü, büyüklüğü, enjekte ettiği zehir miktarı, ısırık sayısı, ısırılan kişinin yaşı ve zehre karşı duyarlılığı, ısırılan bölge gibi birçok parametreye bağlı olmakla birlikte, ısırılan kişideki sistemik hastalıkların (diyabetes mellitus, hipertansiyon, koagülasyon bozuklukları vs.) varlığı, klinik tablo ve prognozda farklılıklara se-

bep olabilir (4-6). Isırılan bölgede ağrı, ısı artışı, hemorajik ödem, ekimoz, lenfanjit, deri renginin değişmesi, bül, deri nekrozu gibi lokal bulguların yanı sıra (Şekil 1); huzursuzluk, terleme, ağız çevresinde uyuşma, karın ağrısı, ateş, bulantı, kusma, dolaşım kollapsı, sarılık, deliryum, hipotermi, konvülsiyon, solunum güçlüğü ve koma gibi sistemik komplikasyonlar ortaya çıkabilir (10,11). Ölüm 6-48 saat içinde sekonder enfeksiyonlar, DİK, ABY, nörotoksite, pulmoner hemoraji, intrakraniyal hemoraji nedenleri ile oluşabilir (12,13).



Şekil 1. Yılan ısırığı sonucu ekstremitede oluşan ödem ve ekimoz

Çalışmanın amacı, ilimiz ve çevresinde yılan ısırmasına maruz kalarak Yoğun Bakım Ünitesi (YBÜ)'de tedavi gören hastaların; ısırılan bölgeleri, klinik evreleri, antivenom ihtiyacı ve dozları, kan biyokimyasındaki değişiklikleri, prognoz karakteristiklerini incelemek ve yılan ısırması ile ilgili klinik deneyimlerimizi sunmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulu onayı (no/tarih: 09-52/16.09.2021) alındıktan sonra başlanıldı. Çalışmada; Ağustos 2018 ve Ağustos 2021 tarihleri arasında YBÜ'de takip edilen yılan ısırması olgularının, demografik ve klinik özelliklerinin retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı. Özgeçmişinde kronik böbrek hastalığı olanlar, bilinen kanama diyatezi olan hastalar, oral antikoagülan kullanan ve yılan dışında başka zehirli hayvan ısırığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. YBÜ'ye yılan ısırıkları ile gelen hastalarda rutin olarak kullandığımız Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün zehirlenme şiddetine göre önerdiği antivenom tedavi protokolüne uygun olarak yapılan uygulamalar ve medikal tedaviler incelendi. Hastaların klinik semptomları ve laboratuvar bulguları değerlendirilerek zehirlenme şid-

detine göre evrelendirme yapıldı. Olgulardan, yılanın dış izinin görülebildiği bir ısırık olmasına rağmen lokal ya da sistemik zehirlenme bulgusu olmayanlar Evre 0, ısırık bölgesinde hafif doku şişliği olup sistemik zehirlenme bulguları olmayan ve laboratuvar tetkikleri normal olanlar Evre 1, ısırık bölgesinde artış gösteren şişlik, o bölgede ağrı, ekimoz, protrombin zamanı (PTZ) ve "International Normalized Ratio" (INR) uzamış, trombosit değeri $<80.000 (\times 10^3/\text{mm}^3)$, sistolik kan basıncı (SKB) $>90 \text{ mmHg}$ olanlar Evre 2, ısırık bölgesinde ilerleyici şişlik, o bölgede ağrı, bül, nekroz gibi doku defekti, uzamış PTZ, trombosit $<80.000 (\times 10^3/\text{mm}^3)$, SKB $<80 \text{ mmHg}$, ciddi sistemik semptomlar ve koagülopatisi (burun, mide vb. kanama) olan hastalar Evre 3 olarak belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hastalarda; hastaneye yılan ısırılması sonrası ne zaman başvurduğu, hastanede yatış süresi, ısırılan bölge, zehirlenmenin klinik evreleri, antivenom ihtiyacı ve dozları, laboratuvar tetkik sonuçları, uygulanan medikal tedaviler, tetanoz profilaksisi, lokal yara bakımı ve/veya ısırık bölgesindeki şişlik ve ödem artışına bağlı fasyotomi gibi bir cerrahi müdahale yapılıp yapılmadığı dosyalarından bakılarak kaydedildi.

Laboratuvar parametrelerinden; tam kan sayımı (CBC), biyokimya testleri, idrar analizi, kanama ve pıhtılaşma değerleri incelenirken, çekilen elektrokardiyografi (EKG)'leri değerlendirildi. Buna göre hastaların hastaneye başvuru ve taburculuklarında istenilen laboratuvar tetkiklerinden; CBC, INR, aktive parsiyel tromboplastin zamanı (a-PTT), fibrinojen, glukoz, kan üre azotu (BUN), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), kreatinin (Cr), laktat dehidrogenaz (LDH), sodyum (Na), potasyum (K), kreatinin kinaz (CK), PTZ ve C-reaktif protein (CRP) parametreleri dosyalardan kaydedildi.

Olgularda YBÜ'de rutin olarak uygulamamız; önce zehirlenme evresinin tespit edilip tedavinin bu evrelere göre planlanması şeklindedir. Tüm hastalara antivenom olarak; "Polisera Vetal Serum" (Vetal Serum ve Biyolojik Ürünler A.Ş, Adıyaman, Türkiye) kullanılmakta olup, yılan ısırığına maruz kalan ve 1 saat içerisinde acil servise getirilen, orta şiddette zehirlenme bulguları olan hastalara antivenom; dilüsyon oranı 10 mL antivenom, 250 mL serum fizyolojik içinde olacak şekilde intravenöz (İV) infüzyon (infüzyon oranı 1 damla/4 saniye) olarak çok yavaş uygulanmaktadır. Ancak zehirlenme bulguları şiddetli olan ve acil servise yılan ısırmasından 4 saat sonra veya daha geç getirilen vakalarda ise 40-50 mL antivenom, 1000 mL serum fizyolojik içinde dilüe edilerek İV yoldan infüzyon

oranı 1 damla/4 saniye) şeklinde verilmektedir. Medikal tedaviye yanıt vermeyen hastalara; ekstremitelerde artan ödem, ağrı, peteşi-ekimoz, bül formasyonu, ilerleyici deri nekrozu ve gerilemeyen klinik ve laboratuvar bulguları varsa ilk 72 saat içerisinde fasyotomi tedavisi planlanmaktadır.

İstatistiksel analiz SPSS 21.0 programı kullanılarak yapıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde, ortalama (Ort), standart sapma (SS), oran ve frekans değerleri kullanıldı. Niceliksel verilerin değerlendirilmesinde bağımsız örneklem t-test ve ANOVA kullanıldı. Tekrarlayan ölçümlerin analizinde eşleştirilmiş örneklem t-test ve Wilcoxon test kullanıldı. Korelasyon analizinde Pearson korelasyon analizi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Ağustos 2018 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Anestezi YBÜ'de; yılan ısırması nedeniyle takip edilen, yaşları 18 ve 72 arasında değişen 13'ü kadın (%29.55) ve 31'i erkek (%70.45) olmak üzere toplam 44 hasta tespit edildi. Hastaların yaş ortalaması 46.26 ± 15.74 yıl olarak saptandı. Tüm hastalarda yılan ısırığı, ekstremitelerde olup; 11 (%25) hastada üst ekstremitelerde, 33 (%75) hastada ise alt ekstremitelerdeydi (**Tablo 1**).

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ve karakteristikleri

	n (%)
Yaş (yıl)	46.26±15.74
Cinsiyet	
Kadın	13 (%29.55)
Erkek	31 (%70.45)
Yara bölgesi	
Üst ekstremitelerde	11(%25)
Alt ekstremitelerde	31(%75)
Nörolojik semptom	0 (%0)
Trombositopeni	4 (%10)
Uygulanan total antivenom	11.98±5.21
Hastanede yatış süresi	14.3±6.9
Mortalite	0 (%0)

Veriler Ort±SS (ortalama±standart sapma) veya sayı (%) olarak sunulmuştur.

Hastaların hastaneye kabul esnasındaki pH, glukoz, üre, Na, K, CK, fibrinojen değerlerinin, taburcu öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermediği saptanırken ($p > 0.05$) taburculuk esnasındaki hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), Cr, ALT, AST, amilaz, LDH, INR, a-PTT değerlerinin; hastaneye kabul

Tablo 2. Hastaların hastaneye yatış ve taburculuk öncesi biyokimyasal parametrelerinin değişimi

	Yatış Değeri	Taburculuk Değeri	p
	Ort±SS	Ort±SS	
WBC (/mm ³)	8.971.7±3.961.5	9.642.0±4.671.6	0.465
AST (U/L)	29.0 (24.1–84.8)	27.6 (23.3–52.0)	*0.003
ALT (U/L)	27.0 (15.8–49.5)	25.0 (15.0–48.0)	*0.031
Hgb (g/dl)	13.49 ±1.70	12.17± 1.47	*0.001
Hct (%)	41.65 ±4.67	37.92± 4.16	*0.001
Glukoz (mg/dl)	113.15 ±39.75	115.76± 38.81	0.176
PTZ (sn)	13.57±2.43	12.98	*0.023
INR	1.0±0.3	0.9±0.3	*0.001
aPTT (sn)	33.8±7.2	29.8±13.5	*0.026
BUN (mg/dl)	29.82 ±9.81	28.01± 9.45	0.056
Cr (mg/dl)	0.9±0.2	0.8±0.3	*0.014
CK (U/L)	151.0 (74.0–392.0)	131.0 (15.3–241.0)	0.056
Fibrinojen	232.61 ±55.36	231.48± 49.68	0.450
Platelet (×10 ³ /mm ³)	196.7±78.89	206.7±68.01	0.218
LDH (U/L)	184.37 ±69.67	162.85± 34.81	*0.026
Amilaz (U/L)	49.69 ±19.01	41.16± 14.73	*0.001
Na (mmol/L)	136.47 ±2.65	137.41±2.54	0.063
K (mmol/L)	4.34 ±0.46	4.18 ±0.52	0.061
CRP (mg/L)	2.75 ±1.65	0.41± 0.38	*0.000
pH	7.41±0.14	7.41±0.11	0.796

Ort±SS: (ortalama±standart sapma); *p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı;

WBC: White blood cell (lökosit); AST: Aspartat aminotransferaz; ALT: Alanin aminotransferaz; Hb: Hemoglobin; Hct: Hematokrit; PTZ: Protrombin zamanı; INR: International normalized ratio; aPTT: Aktive parsiyel protrombin zamanı; BUN: Kan üre azotu; Cr: Kreatinin; CK: Kreatin kinaz; LDH: Laktat dehidrogenaz; Na: Sodyum, K: Potasyum; CRP: C-reaktif protein

değerlerine göre anlamlı derecede düşüş gösterdiği saptandı (p<0.05). Hastaların kabul esnasındaki CRP değeri (2.75±1.65), taburcu öncesi CRP değeri (0.41±0.38) ile karşılaştırıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş tespit edildi (p<0.05) (**Tablo 2**).

Hastaların tamamında yılanın sivri 2 diş izinin olduğu fizik muayene bulgularında mevcuttu. Hiçbir hastada anormal EKG bulgusu saptanmazken tüm hastalarda ağrının mevcut olduğu ve asetaminofen ile analjezi sağlandığı görüldü (**Tablo 3**). Kuru ısırık olarak değerlendirilen 1 olgumuza, sadece tetanoz profilaksisi ve lokal yara bakımı yapıldığı, diğer 43 vakanın tamamına tetanoz profilaksisi yanı sıra antibiyoterapi, asetaminofen, metil prednizolon ve lokal yara bakımı uygulandığı görüldü. Kuru ısırık olgusu 24 saat gözetim altında tutulduktan sonra taburcu edilirken zehirlenme bulgusu gösteren hastaların hastanede yatış süreleri incelendiğinde; en az yatış süresinin 3 gün olduğu ve kompartman sendromu gelişerek fasyotomi yapılan 4 hastanın ise ortalama yatış süresinin 21 gün olduğu tespit edildi (**Şekil 2**).

Tablo 3. Olguların klinik semptom, EKG ve laboratuvar bulguları

Semptomlar	(%)
Yılanın diş izi	100
Ağrı	100
Asetaminofen ile analjezi	100
Ödem ve şişlik	77.8
Ekimoz	67.3
Eritem	63.7
Bulantı-kusma	59.1
Hipotansiyon	46.7
Hematüri	33.6
His kaybı	28.5
Kan transfüzyonu	25.1
Bül oluşması	24.4
Glikozüri	22.3
Karın ağrısı	13.7
Nekroz	9
Cerrahi müdahale	9
Anormal EKG	0

EKG: Elektrokardiyogram



Şekil 2. Yılan ısırığı sonrası yapılmış fasyotomi uygulaması

Fasyotomi açılan hastalar 7 ila 21 gün bekletilerek pansumanla takip edildi ve sonrasında fasyotomi kesisi kapatıldı. Bir hastada greftle onarım gerekirken 3 hastada primer onarım yapıldı. Alt ekstremitte ve üst ekstremitte ısırıklarında hastanede kalış süresi karşılaştırıldığında aralarında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Çalışmamızda hastaların 9'una (%20.4) antivenom tedavisi uygulanmadığı, 35'ine (%79.5) antivenom tedavisi uygulandığı tespit edildi (Tablo 4). Antivenom zehirlenme evresine göre verildi. Evre 0'da 1 (%2.2), Evre 1'de 18 (%40.9), Evre 2'de 21 (%47.7) ve Evre 3'te 4 (%9.0) hastanın yılan ısırması nedeniyle YBÜ'de takip edildiği saptandı. Evre (0-1) olan 10 zehirlenme olgusuna verilen total antivenom (4.33 ± 2.18) vial iken Evre (2-3) olan 25 zehirlenme olgusuna (7.65 ± 3.03) vial total antivenom verildi. Evrelere göre uygulanan total antivenom dozunda istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu ($p=0.001$) (Tablo 4). Hgb değerleri 10 g/dl altına düşen 12 hastaya kan transfüzyonu yapıldığı görüldü. Hastaların hiçbirisinde, böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk yoktu, hemodiyaliz uygulanmadı ve nörotoksisite belirtisi görülmedi. Kuru ısırık olan 1 hasta dışında tüm hastalara yara bölgesinden kültür alındıktan sonra antibiyoterapi uygulandığı tespit edildi.

TARTIŞMA

Yılan zehri birçok zehirli enzim ve proteinin (hemolizin, nörotoksin, nükleotidaz ve kardiyotoksin gibi) bir araya gelmesinden oluşur ve bu toksik etkilere ait doku hasarları oluşur. Yılan zehrinde bulunan ve çoğu protein yapısında olan serin proteaz ve arjinin ester hidrolaz gibi birçok enzim pıhtılaşma sistemini aktive ederek DİK tablosunun gelişmesine neden olabilir. Bunun sonucunda koagülasyon testlerinden PT ve aPTT'de uzama, fibrinogen düşüklük, fibrin yıkım ürünlerinde artış, protein C seviyesinde düşüklük meydana gelebilir.

Bu hematolojik bozukluklar çoğunlukla hafif seyretmekle birlikte, nadir olarak intrakraniyal, pulmoner ve intraabdominal kanamalar gibi ölümcül komplikasyonlara yol açabilmektedir (12,13-20). Takip ettiğimiz yılan ısırığı olgularında, intrakraniyal, intraabdominal, pulmoner hemoraji ya da ölüme rastlanılmadı. Bu sonucu, evreleme sistemine göre erken ve yeterli dozda verdiğimiz antivenom tedavisine bağladık.

Yılan ısırmasına bağlı zehirlenme olgularında, antivenom kullanımının önemi büyüktür. DSÖ, yılan ısırması olgularının tedavi yönetiminde, sistemik ve lokal zehirlenme bulgularına göre antivenom uygulanmasını önermektedir (Tablo 5).

Tablo 5. Antivenom tedavisi için endikasyonlar (5)

Ağır Lokal Doku Reaksiyonu Bulguları
Doku nekroz
Isırılan ekstremitenin yarısını geçen yaygın ödem ve şişlik
Kompartman sendromu
Sistemik Bulgular
Kardiyovasküler bulgular (hipotansiyon, kardiyak aritmi)
Nörotoksisite (pitozis, eksternal oftalmopati)
Nefrotoksisite (oligüri, üremi)
Şuur, solunum ve genel durum bozukluğu
Kanama bozuklukları
Lökositoz ($>15,000/mm^3$)

DSÖ 2016'da yayımladığı kılavuzda; yılan zehirlenmesi olgularında hemostatik anormallik, koagülopati, nörotoksisite bulguları (eksternal oftalmopati, pitozis gibi), hipotansiyon, şok, kardiyak aritmi, hemoglobüri, miyoglobüri, akut böbrek hasarı, rabdomiyoliz, hiperkalsemi, ısırık bölgesinde gittikçe artan şişlik ve ödem varlığında antivenom uygulamasının anaflaksi gelişimine neden olabileceği göz önünde bulundurularak gerekli tedbirler alınmak koşuluyla kullanılmasını bildirmektedir. Antivenom, lokal şişliğin şiddetlenmesini önlemek ve hematolojik anormallikleri ve sistemik zehirlenmeyi azaltmak için kullanılır. Antivenoma ilk yanıtından sonra, sistemik zehirlenme belirtileri 24 ila 48 saat içinde tekrarlayabilir. DSÖ 2016 kılavuzu, yılan ısırığına bağlı zehirlenmelerde; ilk antivenom uygulanmasına rağmen, hemoliz bulgularının olması, nörotoksisite veya kardiyovasküler belirtilerin kötüleşmesi durumunda ilave antivenom uygulanabileceğini belirtmektedir ve yapılan bilimsel çalışmaların verilerine dayanarak farklı ülkelerdeki değişik yılan türlerinin sebep olduğu

zehirlenme olgularına uygulanan antivenom tedavilerinin farklı olduğunu bildirmektedir (5). Ülkemizde şu an üç çeşit yılan antivenomu kullanılmaktadır. Bunlardan birincisi 'European Viper Venom[®]' (Intervax Biological Ltd, Toronto, Zagreb, Hırvatistan) antivenomudur. Uluslararası literatürde bu antivenom 'Zagreb serumu' olarak da bilinmektedir. İkincisi 'Pasteur Ipser Europe[®]' (Pasteur Merieux, Lyon, Fransa) antivenomudur. Üçüncüsü ise 'Polyvalent Snake Venom Antiserum[®]' (Vascera, Giza, Mısır) antivenomudur (21,22). Ayrıca ülkemizde üretilen ve yaygın olarak kullanılan antivenom preparatı ise, 'Polisera Vetal Serum[®]' (Vetal Serum ve Biyolojik Ürünler A.Ş, Adıyaman, Türkiye) antivenomudur. Bu tedavi yanında, yara yerinin temizlenmesi, lokal yara bakımı ve profilaktik antibiyoterapi de ihmal edilmemelidir. Tagriweyi DD ve ark. (23) yaptığı bir çalışmada, ısırık bölgesinde bül, abse formasyonu, doku nekrozu, kesi ve emme gibi uygunsuz ilk yardım müdahalesi varsa mutlaka profilaktik antibiyotik kullanılması gerekliliğini vurgulamıştır.

Ülkemizdeki yılan çeşitleri göz önüne alındığında Zagreb antivenomu ve Polisera antivenomu daha uygun bir seçimdir; ancak bu antivenomlar bulunamaz ise, yılanın türü tam olarak tespit edilerek uygun bulunduğu takdirde diğer antivenomlar da kullanılabilir. Antivenom uygulamasının anafilaksi gibi ciddi serum reaksiyon riski olduğundan her olguda rutin olarak kullanılmaz, sistemik zehirlenme ya da şiddetli lokal zehirlenme bulguları olan olgulara yapılır (24). Antivenom uygulanmadan önce at serumu duyarlılığı için deri testi

yapılabilir. Tedaviye karar verildiğinde antihistaminik, adrenalin ve kortikosteroid ilaçlar hazır bir şekilde bulundurulmalıdır (5-7).

Yılan ısırıklarında hasta takip ve tedavisini kolaylaştırmak amacıyla klinik evreleme sistemleri geliştirilmiştir. Yılan ısırıklarındaki zehirlenme şiddetine göre belirlenen evreleme sistemleri farklı antivenom dozları önermektedir. Roberts JR ve ark. (24) geliştirmiş oldukları klinik evrelemede, zehirlenmesi olmayan (Evre 0) ya da hafif doku bulgusu olup da sistemik bulguların gözlenmediği (Evre 1) hastalara antivenom önermemiştir (**Tablo 6**).

Orta derecede zehirlenmesi olan (Evre 2) hastalara 4-10 vial, şiddetli zehirlenmesi olanlara ise 10-40 vial antivenom verilmesi gerektiğinden bahsedilmiştir. Scharman EJ ve ark (25) bir çalışmasında ise hastalar yine 4 farklı grupta incelenmiş, Evre 0'a 0-4 vial, Evre 1'e 5-9 vial, Evre 2'ye 10-15 vial, Evre 3 olan hastalara ise 15 vial ve üzeri antivenomla yeterli tedavinin sağlandığını belirtmişlerdir. Açıkalin ve ark (26), Evre 0 ve Evre 1 hastalara antivenom verilmeden, Evre 2 hastalara ortalama 2.70±0.77 vial, Evre 3 hastalara 4.88±1.65 vial antivenom vererek yeterli klinik etkinlik sağlamışlardır. Amerika ve Asya'daki yayınlarda yılan antivenomunun ilk uygulama dozu 5-10 flakon (27,28) olarak belirlenmekle beraber Avrupa ve ülkemizde yılan ısırığı olgularında antivenom başlangıç dozunun 2 flakon olması ve hastanın klinik semptomlarına göre gerekli olduğunda artırılması önerilmektedir. Ülkemizde de 5 flakon ile tedaviye başlayıp çok iyi sonuç alan klinikler

Tablo 6. Yılan ısırıklarında klinik evreleme, antivenom kullanımı ve takip aşamaları (24)

Zehirlenme derecesi	Klinik	Antivenom kullanımı	Takip
Zehirlenme yok EVRE 0	Diş izi görülebilir ısırıktan sonra yerel ya da sistemik zehirlenme bulgusu yoktur.	Kullanılmaz	8 saat gözlemlenildikten 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 gözlemlenildikten sonra taburcu edilebilir.
Ortaşiddetli zehirlenme EVRE 2	Artış gösteren şişlik, o bölgede ağrı, ekimoz, protrombin zamanı (PT) ve "International Normalized Ratio" (INR) uzamış, Trombosit değeri < 80.000, Sistolik kan basıncı > 90 mmHg	Zehirlenmenin şiddetiyle bağlantılı olarak 2 vial antivenom önerilir.	Mutlaka monitorize edilebileceği bir bölümde izlenmelidir.
Şiddetli zehirlenme EVRE 3	İlerleyici şişlik, o bölgede ağrı, bül, nekroz gözlenir. PT uzamış, Trombosit < 80.000, Sistolik kan basıncı < 80 mmHg, Ciddi sistemik semptomlar, koagülopati (Burun, mide vb. kanama)	Zehirlenmenin şiddetiyle bağlantılı olarak 4 vial ve üzeri antivenom önerilir.	Yoğun bakımda izlenmelidir

mevcuttur (23,30-31). Çalışmamızda zehirlenme şiddetine göre evreleme yaptığımız hastaların 9'una (%20.4) antivenom tedavisi uygulanmadığı, 35'ine (%79,5) antivenom tedavisi uygulandığı tespit edildi (**Tablo 4**). Hiçbir olguda antivenom uygulamasına bağlı anafilaktik reaksiyon gözlenmedi. Dempfle ve ark. (32) olgulara koagülasyon parametrelerini düzeltmek için ilk 48 saat içinde antivenom uygulamayı önerir. Yapılan başka bir çalışmada, antivenom uygulamasında geç kalınmış vakalar ile yılan zehirlenmelerine bağlı ölümler arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (33). Yılan ısırıklarında hastaların evreleri yükseldikçe lokal bulguların ilerleme göstermesi ve sistemik belirtilerin ortaya çıkması beklenmektedir. Bu durumda hastalardan klinik iyileşme bekleyebilmek için daha yüksek doz antivenom ihtiyacı duyulmaktadır. Evrelemeye göre antivenom önerilse de öncelikli olarak düşük doz antivenom tedavi etkinliği takip edilmeli ve gerekirse ek doz antivenom tedavi planlanmalıdır. Antivenom uygulama zamanı ve uygulanacak antivenom dozuyla ilgili literatürde farklı önerilerde bulunan çalışmalar mevcut olmakla birlikte standart bir tedavi oluşturabilmek için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır (28-33).

Ayrıca, antivenom tedaviye ek olarak tetanoz profilaksisi, antibiyotik tedavisi, ekstremitte elevasyonu ve istirahat ateli uygulamaları önerilmektedir (22). Çalışmamızda zehirlenme bulgusu olan tüm hastalarımızın ısırılan bölgesi atele alınarak, elevasyon yapıldı ve izlendi. Takip boyunca her gün hastanın ateli açılarak nekroz, bül, ödem düzeyinin ve kompartman sendromunun gelişip gelişmediği kontrol edildi. Kompartman sendromunun klinik bulguları; kompartman bölgesindeki kasların pasif gerilmesiyle ağrı oluşumu, kapiller dolularda gecikme, nabız alınamaması, soğukluk, parestezi, güçsüzlük şeklinde özetlenebilir. Antivenom tedavisi genellikle kompartman sendromu gelişmeden ödemin azalmasını sağlayarak, doku içi basıncın düşmesini ve cerrahi bir müdahaleye gerek kalmamasını sağlamaktadır. Russel ve ark. (34) yeterli ve zamanında antivenom tedavisi uygulanmış hastaların hiçbir şekilde fasyotomi operasyonuna ihtiyacı olmayacağını savunmuştur. Cerrahiye karar vermek açısından, klinisyenin bir yılan ısırığı yarasının yönetiminde karşılaştığı ilk ikilem, yara bölgesinde debridman yapılıp yapılmayacağını belirlemektir. Prensip olarak, travma hastalarına mümkün olan en kısa sürede debridman yapılmalı, böylece daha fazla enfeksiyonu önlemek için nekrotize doku çıkarılmalıdır. Geçmiş yıllarda yayınlanan bilimsel çalışmalarda, acil tedavi olarak yılan zehrinin cerra-

hi yöntemlerle erken çıkarılması önerilmiştir (34-38). Antivenomların neden olduğu komplikasyon endişesi nedeniyle ısırık bölgesi proksimaline turnikeler veya ısırık bölgesine buz torbaları konularak mümkün olan en kısa sürede geniş debridman uygulamaları tercih edilirken antivenom uygulamalarından kaçınılmalıdır (39,40). Bununla birlikte, bu tür erken debridman tedavilerinin çoğu, başarısız deri grefti veya flep uygulaması sonucunda yumuşak doku hasarının gelişmesine neden olarak, osteomyelit ve amputasyona yol açtığından erken debridman günümüzde yılan ısırıklarının tedavisinde tercih edilen tedavi yöntemi değildir, daha ziyade mevcut bakım standardı; antivenom verilmesi ve ardından gecikmiş debridman uygulamasıdır (41-44). Kliniğimizde takip ettiğimiz 4 hastada kompartman sendromu gelişti ve fasyotomi uygulandı.

Yılan ısırığına bağlı zehirlenme olgularında, lokal komplikasyon gelişen vakalar haricinde profilaktik antibiyotik verilmesi tartışmalıdır. Seçilecek antibiyotik gram negatif aerob basiller, gram pozitif aerob koklar ve anaeroblara etki etmelidir (30,31,45,46). Clark RF ve ark.nın (47) yaptığı bir çalışmada, yılan ısırığına maruz kalan her hastaya profilaktik antibiyotik uygulamasının gereksiz olduğu vurgulanmıştır. Yoğun bakım ünitemizde tedavi gören tüm hastalara tetanoz profilaksisi yapılırken, kuru ısırık olduğu düşünülen bir hasta dışında, diğer Evre (0-1), Evre (2-3) olan, doku ödemi fazla olan, bül, nekroz, gangren, absesi olan ve ilk yardım amacıyla uygunsuz müdahalelerde (kesi ve emme gibi) bulunulan hastalarımıza ısırık bölgesinden kültür alındıktan sonra ikili antibiyotik profilaksisi uygulandı. Isırılan bölgeler %90-98 oranında ekstremiteler olmakla beraber, baş, boyun ve gövde ısırıkları en tehlikeli ısırık bölgeleri olarak belirtilmektedir (4). Bizim olgularımızdan %27.5'i üst ekstremitesinden ve %72.5'i ise alt ekstremitesinden ısırılmış; hiçbiri baş, boyun ya da gövde bölgesinden ısırılmamıştı.

Kliniğimize yılan ısırması nedeniyle müracaat eden hastaların %70.5'inin erkek ve yaş ortalaması 51.22±22.48 yıl olarak saptandı. Jarwani ve ark.nın yaptığı çalışmada da erkek oranı daha yüksek tespit edilmiştir (48). Heiner ve ark. (49) çalışmasında %82 oranında erkek hastanın yılan ısırığına maruz kaldığını rapor etmişlerdir. Hastaların çoğunluğunun kırsal bölgelerde yaşaması ve tarımla geçimini sağlaması, bölgemizde erkek cinsiyetin iş gücüne katılım oranının kadınlara oranla daha fazla olması yılan ısırmasına bağlı zehirlenme olgularının erkek cinsiyette daha sık görülmesinin sebebi olabilir. Yılan ısırığı olgularında eğer

ısırılan bölge ekstremitelerde ise ekstremitte kalp seviyesinde tutularak yüzük ve benzeri takıların çıkarılması önerilmektedir. Doğu Anadolu bölgesindeki zehirli ısırıklardan sorumlu olan engerek türü yılanların zehirleri büyük moleküllü olduklarından lenfatik akımla vücuda yayılırlar. Bundan dolayı, ısırılan bölgenin hemen üzerinden arteriyel ve derin venöz akımı engellemeyen ancak yüzeysel venöz ve lenfatik akımı kesen sıklıkta bir elastik bandaj uygulanabilir. Ancak, ısırılma bölgesinin proksimalinden uygulanan sıkı turnike nedeniyle amputasyon ve lokal nekroz vakaları mevcut olduğundan uygulanan turnikenin basıncına dikkat edilerek müdahale yapılmalıdır (31). Yılan ısırığına bağlı olarak ısırık bölgesinde yumuşak doku nekrozu, yüzeysel nekroz hatta amputasyona giden total nekrozlar görülebilir. Bu gibi durumlarda hastanın normal medikal tedavisine devam edilirken bir yandan da lokal yara bakımı uygulanmalıdır. Halk arasında yanlış bir inanç olarak bu tarz ısırılmalar sonrasında ısırık bölgesini kesme, emme ve sonrasında dolaşımı kalıcı olarak bozacak kadar yoğun şiddetli turnike işlemi uygulanabilmektedir. Çoğu kez ısırık bölgesinde nekroz ve enfeksiyonlara yol açtığından dolayı, soğuk uygulama, kesme ve ağız ile emme işlemi uygulanmamalıdır (50,51).

DSÖ'nün yılan zehirlenmelerine tedavi yaklaşımı, çeşitli ülkelerden gelen bilimsel çalışmalarda belirtilen yılanın türü ve zehrinin oluşturduğu lokal ve sistemik semptomlara göre farklılıklar göstermektedir (5). Bununla birlikte birçok ülke klinik deneyimlerine göre DSÖ'nün önerilerini modifiye ederek kendi tedavi protokolünü oluşturmaktadır (53). Bu nedenle literatürde standart bir tedavi yöntemi oluşturmaya katkıda bulunabilecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç olarak, yılan tarafından ısırıldığını ifade eden bir hasta mutlaka yakın takibe alınmalı ve tüm yılan ısırıkları zehirli yılan ile oluşmuş gibi düşünülmelidir. En az iki saatlik takipte, sistemik ya da lokal zehirlenme belirtisi saptanmayan olgular kuru ısırık olarak değerlendirilerek lokal yara bakımı ve tetanoz profilaksisinin uygulanması, gerektiğinde zehirlenme evresine göre yoğun bakım ünitelerinde erken antivenom tedavisine başlanılmasının prognozu olumlu etkileyebileceği kanaatindeyiz. Isırık bölgesinde ekimoz ve şişlik yakın takip edilmeli ve kompartman sendromunun gelişebileceği unutulmamalıdır. Yoğun bakım ünitelerinde tedavi gören yılan ısırması olgularına erken ve yeterli dozda uygulanan antivenom tedavisinin, zehirlenme sonrası gelişebilecek komplikasyonları engelleyebileceği ve mortaliteyi azaltacağı görüşündeyiz.

Finansal Açıklama ve Çıkar Çatışması: Çalışmamız bir kurum ve kuruluşça finanse edilmemiştir. Bu çalışmada yazarlar arasında her hangi bir konuda çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Etik onam: Bu çalışma Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (no/tarih: 09-52/16.09.2021). Çalışmaya katılan gönüllülerin imzalı onamları alınmıştır.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti: Tüm yazarlar makaleye eşit olarak katkı sunduklarını beyan ederler.

Bilgilendirilmiş Onam: Makalede kullanılan görseller için hastadan yazılı olarak onam alınmıştır.

KAYNAKLAR

1. Vij K. Textbook of Forensic Medicine and Toxicology: Principles and Practice. 5 ed. 2011.Elsevier India.
2. Kuru M. Omurgalı Hayvanlar, 5. Baskı. Ankara, Palme Yayıncılık, 1999.
3. Demirsoy A. Sürüngenler İçinde: Yaşamın Temel Kuralları Omurgalılar/Amniyota. Ankara: Meteksan; 1992;3-198.
4. Büyük Y, Koçak U, Yazıcı YA, Gürpınar SS, Kır Z. Yılan Isırığına Bağlı Ölüm. Türkiye Klinikleri J Foren Med, 2007;4:127-130.
5. World Health Organization. Guidelines for the management of snakebites, 2nd edition. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/249547>. Updated 2016. Accessed June 15, 2018.
6. Zehirli Hayvan Isırma ve Sokmaları. T.C. Sağlık Bakanlığı Birinci Basamağa Yönelik Zehirlenmeler Tanı ve Tedavi Rehberleri. Ankara, 2007:14359.
7. Mackessy SP. Biochemistry and pharmacology of colubrid snake venoms. Journal of Toxicology-Toxin Review. 2002;21(1):43-83.
8. Şahan M, Taşın V, Karakuş A, Özcan O, Eryiğit U4, Kuvandı G et al. Evaluation of patients with snakebite who presented to the emergency department: 132 cases. Turkish Journal of Trauma&Emergency Surgery. 2016;22(4):333-337.
9. Macho JR, Schechter WP. Care of patients with environmental injuries. In: Current Critical Care Diagnosis & Treatment, 2nd edition. Edited by Bongard FS, Sue DY. International edition. New York, McGraw-Hill. 200;875-877.
10. Kurtoglu S: Zehirlenmeler: Teşhis ve Tedavi. Kayseri, Erciyes Matbaası 1994:534.
11. Bentur Y, Cahana A. Unusual local complications of Vipera palaestinae bite. Toxicon. 2003;41:633-635.
12. Kristjansson M, Arbeit RD. Mycobacterium Ulcerans and Osteomyelitis (letter; comment). N Eng J Med. 1993;329(8):582.
13. Kerrigan KR. Venomous snakebite in Eastern Ecuador. Am J Trop Med Hyg. 1991;44:93-99.
14. Benvenuti LA, Franca FO, Barbaro KC, Nunes JR,Cardoso JL. Pulmonary haemorrhage causing rapid death after Bothrops jararacussu snakebite: A case report. Toxicon. 2003;42(3):331-334.
15. Söker M, Haspolat K. Yılan ısırması zehirlenmesi ve tedavisi. Sendrom, 1999;11:33-36.
16. Burges JL, Dart RC. Snake venom coagulopathy: Use and abuse of blood products in the treatment of pit viper envenomation. Ann Emerg Med. 1991;20:745-801.

17. Jansen PW, Perkin RM, Van Stralen D. Moave Rattlesnake envenomation: Prolonged neurotoxicity and rhabdomyolysis. *Ann Emerg Med.* 1992;21:322-325.
18. Isbister GK, Currie BJ. Suspected snakebite: One year prospective study of emergency department presentations. *Emerg Med (Fremantle).* 2003;15:160-169.
19. Boviatsis EJ, Kouyialis AT, Papatheodorou G, Gavra M, Korfiatis S, Sakas DE. Multiple hemorrhagic brain infarcts after viper envenomation. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;68(2):253-257.
20. Lifshitz M, Maimon N, Livnat S. Walterinnesia aegyptia envenomation in a 22-year-old female: a case report. *Toxicon.* 2003;41(4):535-537.
21. Wallace JF. Disorders caused by venoms, bites and stings. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine, Thirteenth Edition* 1994:2467-2473.
22. Okur Mİ, Yıldırım AM, Köse R. Türkiye'de zehirli yılan ısırılmaları ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi.* 2001;21:528-532.
23. Tagwireyi DD, Ball DE, Nhachi CF. Routine prophylactic antibiotic use in the management of snakebite. *BMC Clin Pharmacol.* 2001;1:4.
24. Roberts JR, Otten EJ. Snakebites and other reptiles. In: Goldfrank LR, ed. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies.* Stamford, CT: Appleton & Lange. 1998:1603-1623.
25. Scharman EJ, Noffsinger DV. Copperhead Snakebites: Clinical severity of local effects. *Annals Emerg Med.* 2001;38(1):55-61.
26. Açıkalin A, Gökel Y. Serum IL-6, TNF α levels in snakebite cases occurring in Southern Turkey. *Emerg Med J.* 2011;28(3):208-211.
27. Davidson TM, Schafer SF. Rattlesnake bites. Guidelines for aggressive treatment. *Postgrad Med.* 1994;96:107-114.
28. Premawardhana AP, de Silva CE, Fonseka MM, Gunatilake SB, de Silva HJ. Low dose subcutaneous adrenaline to prevent acute adverse reactions to antivenom serum in people bitten by snakes: randomised, placebo controlled trial. *BMJ.* 1999;318(7190):1041-1043.
29. Akbulut A. Antivenom tedavisi. In: Özgüneş İ, Usluer G, Çolak H, editörler. *Klimik 99, 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongre Kitabı*; 3-8 Ekim 1999; Antalya, Turkey. S107-111.
30. Köse R. Yılan zehirlenmelerinin tedavisi: Yirmi bir olgunun incelenmesi. *Ulusal Travma Acil Cerrahi Derg.* 2007;13(4):307-312.
31. Ertem K, Esenkaya I, Kaygusuz MA, Turan C. Our clinical experience in the treatment of snakebites. *Acta Orthop Traumatol Tur.* 2005;39(1):54-58.
32. Dempfle CE, Kohl R, Harenberg J, Kirschstein W, Schlauch D, Heene DL. Coagulopathy after snake bite by Bothrops neuwiedi: case report and results of in vitro experiments. *Blut.* 1990;61:369-374.
33. Caiiffa WT, Vlahov D, Antunes CM, de Oliveira HR, Diniz CR. Snake bite and antivenom complications in Belo Horizonte, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1994;88:81-85.
34. Russell FE, Carlson RW, Wainschel J, Osborne AH. Snake venom poisoning in the United States. Experiences with 550 cases. *JAMA.* 1975;233:341-343.
35. Glass TG. Early debridement in pit viper bite. *Surg Gynecol Obstet.* 1973;136:774-776.
36. Huang TT, Lynch JB, Larson DL, Lewis SR. The use of excisional therapy in the management of snakebite. *Ann Surg.* 1974;179:598-607.
37. Glass TG. Early debridement in pit viper bites. *JAMA.* 1976;235:2513-2516.
38. Huang TT, Blackwell SJ, Lewis SR. Tissue necrosis in snakebite. *Tex Med.* 1981;77:53-58.
39. Cohen WR, Wetzel W, Kadish A. Local heat and cold application after eastern cottonmouth moccasin (*Agkistrodon piscivorus*) envenomation in the rat: effect on tissue injury. *Toxicon.* 1992;30:1383-1386.
40. Frank HA. Snakebite or frostbite: what are we doing? An evaluation of cryotherapy for envenomation. *Calif Med.* 1971;114:25-27.
41. Lavonas EJ, Kokko J, Schaeffer TH, Mlynarchek SL, Bogdan GM, Dart RC. Short-term outcomes after Fab antivenom therapy for severe crotaline snakebite. *Ann Emerg Med.* 2011;57:128-137.
42. Dart RC, Seifert SA, Boyer LV, Clark RF, Hall E, McKinney P et al. A randomized multicenter trial of crotalinae polyvalent immune Fab (ovine) antivenom for the treatment of crotaline snakebite in the United States. *Arch Intern Med.* 2001;161:2030-2036.
43. Yin S, Kokko J, Lavonas E, Mlynarchek S, Bogdan G, Schaeffer T. Factors associated with difficulty achieving initial control with crotalinae polyvalent immune Fab antivenom in snakebite patients. *Acad Emerg Med.* 2011;18:46-52.
44. Lavonas EJ, Gerardo CJ, O'Malley G, Arnold TC, Bush SP, Banner W et al. Initial experience with Crotalinae polyvalent immune Fab (ovine) antivenom in the treatment of copperhead snakebite. *Ann Emerg Med.* 2004;43:200-206.
45. Blaylock RS. Antibiotic use and infection in snakebite victims. *S Afr Med J.* 1999;89:874-876.
46. Goldstein EJ, Citron DM, Gonzalez H, Russell FE, Finegold SM. Bacteriology of rattlesnake venom and implications for therapy. *J Infect Dis.* 1979;140:818-821.
47. Clark RF, Selden BS, Furbee B. The incidence of wound infection following crotalid envenomation. *J Emerg Med.* 1993;11:583-586.
48. Jarwani B, Jadav P, Madaiya M. Demographic, epidemiologic and clinical profile of snake bite cases. *J Emerg Trauma Shock.* 2013;6(3):199-202.
49. Heiner JD, Bebartha VS, Varney SM, Bothwell JD, Cronin AJ. Clinical Effects and Antivenom Use for Snake Bite Victims Treated at Three US Hospitals in Afghanistan. *Wilderness Environ Med.* 2013;24(4):412-416.
50. Lau YL, Kenna AP. Surgical treatment of adder bite. *J R Soc Med.* 1985;78(12):1028-1030.
51. Davidson TM, Schafer SF. Rattlesnake bites. Guidelines for aggressive treatment. *Postgrad Med.* 1994;96:107-114.
52. Monzavi MS, Dadpour B, Afshari R. Snakebite management in Iran: Devising a protocol. *Journal of Research in Medical Sciences.* 2014;19(2):153-163.