

## Türkiye’de akrep serumunun tarihi

### The history of scorpion serum in Turkey

Ayhan FİLAZİ<sup>1</sup> (ID), Özcan ÖZKAN<sup>2</sup> (ID)

#### ÖZET

Akrepler, üzerleri kalın bir kitin tabakası ile kaplı, ergin bireylerinin uzunlukları 11,5-220 mm arasında değişen eklem bacaklılardır. Zehirlenmeye neden olmaları ve yırtıcılıkları nedeniyle insanlarda korkuya neden olurlar. Akrep zehirlenmelerinde, özellikle ağır belirtilerle seyrediyorsa antivenom uygulanması zorunludur. Türkiye iklim açısından akreplerin yaşamasına elverişli bir ülkedir. Günümüzde, dünyada, 21 familya ve 195 cins’ten oluşan yaklaşık 2512 tür akrep olduğu bildirilmektedir. Bununla beraber son yıllardaki artış göz önüne alındığında Türkiye akrep topluluğundaki tür sayısının 50’ye kadar ulaştığı ve bunun daha da artacağı bildirilmiştir. Türkiye’de bilinen zehirli en etkili akrep türü *Leirus abduhbayrami* olmasına rağmen, akrep antivenomu *Androctonus crassicauda*’dan elde edilmektedir. Yapılan çalışmalar, Türkiye’de 1942 yılından itibaren kesintisiz bir şekilde *A. crassicauda*’dan üretilen antivenomun bilinen diğer antivenomlardan daha iyi sonuç verdiğini göstermektedir. Dünyanın en zehirli beş akrebinden biri olarak gösterilen *A. crassicauda* yaklaşık 80 ile 90 mm uzunluğunda olup koyu kahve veya siyah renkte, kısıkaçları çok tıknaz ve kuyruğu oldukça kıvrıktır. Türkiye’de tıbbi yönden en önemli

#### ABSTRACT

Scorpions are arthropods covered with a thick layer of chitin, whose adult individuals have a length between 11.5 and 220 mm. Since they cause situations of poisoning and due to their predatory nature, humans usually fear them. In scorpion envenomation, it is necessary to apply anti-venom especially for patients with severe symptoms. Turkey is a suitable country for scorpion life in terms of climate. Today, it is reported in the world that there are 2512 species of scorpions in terms of 21 families and 195 genera. In addition, when the recent increase is taken into account, it is reported that the number of Scorpion species in Turkey has reached 50 and will continue to increase. Although the most venomous scorpion species known in Turkey is *Leirus abduhbayrami*, scorpion anti-venom is obtained from *Androctonus crassicauda*. The studies show that the anti-venom from *A. crassicauda* in Turkey which had been produced in a continuous manner since 1942 gave better results than other anti-venoms. *A. crassicauda*, which is shown as one of the five most poisonous scorpions in the world, is about 90 to 100 mm in length, has dark brown or black color, and has claws which are very chunky and a very curved tail. It is one of the most important species regarding medical terms in Turkey. *A. crassicauda* is

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Farmakoloji ve Toksikoloji Anabilim Dalı, Ankara  
<sup>2</sup>Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü, Çankırı



İletişim / Corresponding Author : Özcan ÖZKAN  
Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Fakültesi Biyoloji Bölümü Çankırı - Türkiye  
E-posta / E-mail : ozcanozkan@karatekin.edu.tr

Geliş Tarihi / Received : 30.06.2020  
Kabul Tarihi / Accepted : 05.09.2020

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2020.69937

Filazi A, Özkan Ö. Türkiye’de akrep serumunun tarihi  
Turk Hij Den Biyol Derg, 2021; 78(1): 107 - 116

türlerden biridir. *A. crassicauda*, Türkiye'de daha çok Güney Doğu Anadolu Bölgesi'nde ve Doğu Anadolu Bölgesi'nin Iğdır ve Kars illerinde düşük rakımlı bölgelerde bulunmaktadır. Özellikle Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde akrep sokması şikayetiyle hastaneye başvuran hastaların çoğunluğunda sorumlu akrebin *A. crassicauda* olduğu belirtilmektedir. Sokma olguları çoğunlukla yaz döneminde olmakta ve hem Türkiye hem de Dünya'nın diğer ülkelerinde halen önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. *A. crassicauda*'dan hazırlanan akrep antivenomu Türk Farmakopesi'nde milli monografımız olarak yerini almıştır. Bu derlemede, Türkiye Cumhuriyeti'nin kuruluşundan günümüze kadarki süreçte Türkiye'deki akrep antivenomunun tarihi hakkında ayrıntılı bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Akrep, antivenom, üretim, tarih

mainly found in the regions of Southeastern Anatolia and in the areas of the cities of Iğdır and Kars which have low altitude levels, located in Eastern Anatolia in Turkey. It is stated that the responsible scorpion is the *A. crassicauda* with respect to the majority of patients who are admitted to the hospital with complaints of scorpion stings especially in the Southeastern Anatolia Region. Scorpion sting events, occurring mostly during the summer period still continues to be a major problem both in Turkey and the world's other countries. The scorpion anti-venom produced from *A. crassicauda* has taken its place as a national monograph of the Turkish Pharmacopoeia, which was prepared for the first time after many years. This review aims to provide detailed information on the history of anti-venom preparations in Turkey, starting from the foundation of the Turkish Republic up until the present day.

**Key Words:** Scorpion, antivenom, production, history

## GİRİŞ

Akrepler, üzerleri kalın bir kitin tabakası ile kaplı, ergin bireylerinin uzunlukları 11,5-220 mm arasında değişen eklem bacaklılardır (1). Bulunan fosil kalıntılarından akreplerin yeryüzündeki varlığının 425 milyon yıl öncesine dayandığı ve bu dönemlerde yaşamış yengeç görünümünde ve yaklaşık boyları iki metre kadar olan deniz hayvanı Merostomata'dan köken aldıkları, karaya çıkışlarının ise Silurian (443,7-416 milyon yıl öncesi) döneminde olduğu sanılmaktadır. Son 425 milyon yılda karasal ekosistemlere iyi uyum sağlamış olmaları ve genetik değişimin dışında morfolojik yapılarında fazla bir değişikliğe uğramamaları nedeniyle uyumu en iyi olan canlılar olarak bilinirler (2, 3).

Son bilgilere göre akreplerin, 21 aile ve 195 cins'ten oluşan yaklaşık 2512 türünün olduğu ve bunlardan yaklaşık 50 türünün tıbbi öneminin olduğu

bildirilmiştir. Orta Doğu ve Asya'nın doğu bölgelerinde bulunan Hemiscorpiidae ailesi bir cins ve 16 türden oluşmaktadır. Bunlardan *Hemiscorpius lepturus*, tıbbi önemi olan çok tehlikeli bir türdür (4). Diğer taraftan, insanlar için ciddi tehlike oluşturan tüm diğer akrep türlerinin Buthidae ailesine ait olduğu belirtilmiştir. Zehirlilikleri nedeniyle birçok ülkede ve ilgili kaynaklarda en çok dikkat çeken cinslerin *Centruroides* (Kuzey ve Orta Amerika, Kolombiya), *Tityus* (Güney Amerika), *Androctonus*, *Leirus*, *Buthus* (Kuzey Afrika ve Orta Doğu), *Parabuthus* (Güney Afrika) ve *Mesobuthus* (Asya) olduğu görülmektedir (2, 4).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre skorpionizm veya akrep zehirlenmesi, akrep sokmalarıyla ilişkili vakaları ifade eden ve genellikle ihmal edilen bir halk sağlığı tehdidi olup daha çok gelişmekte olan ülkelerde

ciddi bir sağlık sorunu olarak değerlendirilmektedir (5). Akrep zehirlenmesinin tedavisinde analjezikler ve seroterapi (hastalıklara karşı bağışıklık kazanmış olan hayvan serumlarının kullanılması) ile klinik belirtilerle mücadele edilmektedir (6).

Akrep sokmalarının yukarıda belirtilen önemine binaen Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Analiz ve Kontrol Laboratuvarları Dairesi Başkanlığı Farmakope Birimi tarafından hazırlanan Türk Farmakopesi'ne günümüzde mevcut farmakopelerin hiçbirinde yer almayan ve Türkiye'de üretilen heterolog akrep antivenom monografının konulmasına karar verilmiştir. Bunun için Türkiye Cumhuriyeti'nde günümüze kadar yapılan antivenom hazırlıklarıyla ilgili kısa bir tarihçe vermek ve bu antivenomun günümüze kadar nasıl ulaştığını belirterek tarihe kısa bir not düşmek amacıyla bu derleme hazırlanmıştır.

## TÜRKİYE'DE BULUNAN AKREPLER VE MEVCUT DURUM

Türkiye'de akrep topluluğuna yönelik ilk çalışmaların 19. yüzyılın ikinci yarısında İtalyan zoolog Pietro Pavesi (1844-1907) tarafından başlatıldığı, ilk türlerin ünlü Rus akrep bilimci Alexei A. Birula tarafından tanımlandığı, Fransız zoolog Max Vachon'un Türkiye akrepleri üzerine önemli çalışmalar yürüterek Türkiye ile Orta Doğu'nun akrep topluluğu listesini

hazırladığı ve daha sonra gerek yerli ve gerekse birçok araştırmacının Türkiye'deki akreplerle ilgili çalışmalarının hız kazandığı görülmektedir (7).

Türkiye'de son kaynaklara göre dört familya (Buthidae, Luridae, Scorpionidae, Euscorpidae) ve 15 cins (*Aegaeobuthus*, *Androctonus*, *Buthacus*, *Compsobuthus*, *Hottentotta*, *Leirus*, *Mesobuthus*, *Olivierus*, *Orthochirus*, *Calchas*, *Neocalchas*, *lurus*, *Protoiurus*, *Scorpio*, *Euscorpis*) içinde yer alan 41 akrep türü bulunduğu gösterilmiştir. Tablo 1'de Türkiye akrep topluluğunda tespit edilen türler ve coğrafik dağılımları verilmiştir (8-17). Son yıllardaki artış göz önüne alındığında Türkiye akrep topluluğundaki tür sayısının artacağı ve 50'ye kadar ulaşabileceği iddia edilmektedir (16, 17).

Türkiye'de Sağlık Bakanlığı tarafından üretilen akrep serumunun elde edildiği tür olan *Androctonus crassicauda* (Oliver, 1807), dünyanın en zehirli beş akrebinden biri olarak gösterilmekte olup yaklaşık 80 ile 90 mm uzunluğundadır. Bu tür, koyu kahve veya siyah renkte, kısıkaçları çok tıknaz ve kuyruğu oldukça kıvrıktır. Orta Doğu ve Türkiye'de tıbbi yönden en önemli tür olarak ifade edilmektedir (18). *A. crassicauda*, Türkiye'de daha çok Güneydoğu Anadolu Bölgesi olmak üzere bazı Doğu Anadolu Bölgesi illerinde bulunur (2).

**Tablo 1.** Günümüze kadar Türkiye akrep topluluğunda tespit edilen türler ve coğrafik dağılımları

COĞRAFİ BÖLGE	DAĞILIM GÖSTEREN TÜRLER
Güneydoğu Anadolu	<i>Androctonus crassicauda</i> , <i>Buthacus macrocentrus</i> , <i>Compsobuthus matthiesseni</i> , <i>Hottentotta saulcyi</i> , <i>Leirus abduallahbayrami</i> , <i>Mesobuthus phillipsii</i> , <i>Scorpio fuscus</i> , <i>Calchas birulai</i> , <i>C. kosswigi</i>
Doğu Anadolu	<i>M. eupeus</i> , <i>Olivierus caucasicus</i> , <i>Orthochirus fomichevi</i> ve <i>C. anasi</i>
İç Anadolu	<i>Euscorpis eskisehrensensis</i> , <i>E. aladaglarensis</i> , <i>Aegaeobuthus gibbosus anatolicus</i>
Marmara	<i>E. tauricus</i> , <i>E. uludagensis</i> , <i>E. idaeus</i>
Doğu Akdeniz	<i>E. ciliciensis</i> , <i>E. koci</i> , <i>Protoiurus asiaticus</i> , <i>C. schmiedeknechti</i> ve <i>A. nigrocinctus</i>
Batı Akdeniz	<i>P. kraepelini</i> , <i>E. lycius</i> , <i>E. gocmeni</i> , <i>N. gruberi</i> , <i>P. kadleci</i> , <i>P. kraepelini</i> , <i>P. kumlutasi</i> , <i>E. arikani</i> , <i>E. lycius</i> , <i>E. gocmeni</i> , <i>E. alanyaensis</i>
Ege	<i>lurus kinzelbachi</i> , <i>E. avcii</i> , <i>E. sultanensis</i> , <i>E. honazicus</i> , <i>E. hakani</i> , <i>A.g. anatolicus</i>

## AKREP ZEHİRLENMELERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ

### Dünyada Durum

Kuzey Afrika ülkeleri arasında en yüksek akrep sokmalarının Tunus'ta görülmekte olduğu (her 100.000 kişiden 420'si) ve yılda 50 ölümlle sonuçlandığı bildirilmektedir (19). Bununla beraber tam bir oran verilmemekle birlikte son yıllarda Cezayir'de akrep sokması sıklığında oldukça ciddi artışlar olduğu ileri sürülmektedir (20). Epidemiyolojik çalışmalar, olgu sıklığının kuzeyden güneye gidildikçe arttığını ve kırsal alanda kentsel alanlardan daha yüksek olduğunu göstermektedir (4). Dünyanın bu bölgelerindeki en tehlikeli türlerin *Androctonus australis*, *A. mauretanicus*, *A. aeneas*, *Leiurus quinquestriatus*, *Buthus occitanus* ve *Hottentota franzwernerii* olduğu ifade edilmektedir.

Sahra altı Afrika'da, yazın küçük yaşta çocuklarda hastanede bakım gerektiren bazı olgulara rastlandığı ve bunlardan birçoğunda ölüm görüldüğü gözlenmektedir (21). Bu bölgelerde ölüm oranlarının yüksek olmasının sağlık sisteminin yetersiz olması ve antivenomların yanlış kullanımı veya bulunamaması ile ilişkili olduğu sanılmaktadır (20). Latin Amerika'da yaz aylarında ve çoğunlukla kırsal alanlarda akrep sokması sıklığının yüksek olduğu ve çocuklar yerine başlıca yetişkinleri de kapsadığı belirtilmektedir (22). Kentsel yaşam alanlarına adapte olmuş birçok türün (örneğin *Tityus trivittatus*) varlığı nedeniyle kentlerde de birçok olay meydana geldiği ifade edilmektedir (23). Meksika'da akrep zehirlenmesi sıklığının ve ağırlığının bölgeye göre değiştiği ve kentlerde, özellikle 2500 kişiden daha az kişinin yaşadığı yerlerde daha yaygın olduğu ve ayrıca yetişkinlerde çocuklardan daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Sıklık oranlarını etkileyen diğer bir faktörün iklim olduğu ve akrep zehirlenmelerinin genellikle kurak geçen mevsimlerin sonunda ortaya çıktığı kaydedilmiştir (22). Belirtilen bölgelerdeki ölüm oranının *Centruroides* spp.'ye karşı antivenom bulunması nedeniyle son yıllarda önemli ölçüde azaldığı (100.000'de 0,6'dan 0,07'ye) gözlenmiştir.

Bununla beraber beş yaşın altındaki çocuklarda ve 60 yaşın üzerindeki yaşlılarda ölüm oranının halen oldukça yüksek olduğu ifade edilmiştir. Meksika'da, *Centruroides* cinsine ait türler en tehlikeli olarak kabul edilirken, Latin Amerika'nın geri kalan ülkelerinde *Tityus* cinsine ait türler, geniş alanlarda yaşayan ve çoğu endemik olan birçok tür ile birlikte insanlar için oldukça riskli - kabul edilmektedir (2-4).

### Türkiye'de Durum

Akrep sokmalarıyla ilgili Türkiye'deki epidemiyolojik çalışmaların değerlendirildiği bir çalışmada (24), akrep sokmalarının kırsal alanlarda sıcak mevsimlerde daha yüksek sıklıkta seyrettiği ve çoğunlukla kol ve bacaklarda gerçekleştiği ileri sürülmektedir. Bunun nedeni olarak da ülkemizin kırsal alanlarda tarıma dayalı bir sosyoekonomik yapılanma olduğu, buralarda insanların daha çok sandalet giydiği veya yalınayak dolaştığı (özellikle çocuklar), ayakkabılarını kontrol etmeden giymeleri, evlerinde çıplak elleriyle akrep aramaları, kontrolsüz bir şekilde taşları kaldırmaları ve uyku veya istirahat sırasında akrepleri uzaklaştırmak için ellerini istem dışı şekilde hareket ettirmeleri gösterilmektedir. Baş, boyun ve diğer vücut bölgelerinden sokmaların ise çoğunlukla uykuda gerçekleştiği ileri sürülmektedir.

Yapılan çalışmalarda; Türkiye'nin batı kısımlarında daha az olmak üzere akrep sokmasına bağlı çocuklardaki ölüm oranlarının %3,1-8,3 arasında olduğu bildirilmektedir (25-30). Buna karşılık 1995-1999 yılları arasında Türkiye'nin Güneydoğu Bölgesinde Mardin, Şırnak, Batman ve Siirt illerinde hastaneye başvuran çocukların %12,5'inde hastaneye yatırılmalarını takiben ilk 24 saat içinde kalp ve solunum yetmezliği nedeniyle ölüm olduğunu bildiren bir çalışma da bulunduğu ve bu oranın bölgelere göre değişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (31). Ayrıca akrep sokması olgularına en çok 6-10 yaş arasındaki çocuklarda rastlandığı ifade edilmektedir (29, 32). Buna karşılık Türkiye Ulusal Zehir Bilgi Merkezi verilerine dayanılarak, 1995-2004 yılları arasında bildiri yapılan 930 olgu arasında 20-29 yaş

grubunda daha fazla akrep sokmasıyla karşılaşıldığı, olguların çoğunlukla Temmuz ayında meydana geldiği, en çok olgunun İç Anadolu ve Marmara bölgelerinde gerçekleştiği ifade edilmiştir (33).

Yetişkinler arasında ölüm oranlarını bildiren çalışmalardan birinde 1999-2001 yılları arasında Muğla Devlet Hastanesi'ne başvuran 262 hastanın *A. gibbosus* tarafından sokulduğunun tespit edildiğini ve bunlardan iki hastanın (%1,17) öldüğü bildirilmiştir (34). Diğer çalışmada ise Mardin-Midyat'ta Nisan-2007 ile Nisan 2008 yılları arasında Midyat Devlet Hastanesi'ne başvuran 99 akrep sokması olgusunda sadece bir ölüm olayına rastlandığı (%1) (34), dolayısıyla yetişkinler arasında ölüm oranının oldukça düşük olduğu görülmüştür.

Türkiye'de *A. gibbosus* genellikle Ege Bölgesi'nden İç Anadolu'ya ve hatta Doğu Anadolu'nun orta kısımlarına kadar yaygın bir şekilde yayılım gösterdiğinden (3), *Mesobuthus* türlerine ait sokmaların, diğer akrep türlerine göre daha sık görüldüğü (24), buna karşılık Şanlıurfa yöresinde akrep sokmalarında en etkili türün %50,8 ile *A. crassicauda*'dan kaynaklandığı ileri sürülmüştür (35). Bununla beraber kaynaklar arasındaki farklılıklar bunun bölgeden bölgeye değişebileceği izlenimini vermektedir. Örneğin bir çalışmada (31), Adıyaman'dan gelen olguların prognozunun kötü olmasının nedeni burada bulunan ve Türkiye'nin en zehirli akrebi olan sarı akrep (*Leiurus abduhbayrami*) türüne, Malatya'daki vakaların nedeni ise evlere yakın yaşayan kara akrep (*A. crassicauda*) türüne bağlanmaktadır. Aynı şekilde *M. eupeus* Türkiye'de İç Anadolu'dan Doğu Anadolu'ya kadar geniş bir şekilde yayılan bir tür olup Şanlıurfa'daki akrep sokmalarının %25,8'inin bu türden kaynaklandığı bildirilmiştir (36). Diğer bir çalışmada (37), 2005'te Diyarbakır'da hastaneye başvuran çocuk hastaların %46,2'sinin *A. crassicauda*, %1,9'unun *L. abduhbayrami* ile sokulduğu, diğerlerinin hangi akrepler tarafından sokulduğunun öğrenilemediği bildirilmiştir.

Günümüze kadar akrep sokmalarıyla ilgili Türkiye'de yapılan en kapsamlı çalışmada (38); akrep sokmalarına ilişkin veriler yedi bölgeden 81 ili kapsamış ve 2005 yılında il, yerel hastaneler veya birinci basamak sağlık merkezleri tarafından Sağlık Bakanlığı'na bildirilen akrep sokmalarının verileri kullanılmıştır. Belirtilen çalışmada; 2005 yılı boyunca 24.261 akrep sokması olgusunun bildirildiği ve bunların %30,4'ünün Güneydoğu Anadolu, %24,9'unun Akdeniz ve %23,5'inin Ege bölgesinde meydana geldiği ifade edilmiştir. Sokma olgularının çoğunlukla yaz döneminde görüldüğü ve akrep sokmalarının Türkiye'de halen önemli bir sorun olduğu görülmektedir.

Türkiye'de bulunan ve sağlık açısından tehlike oluşturan en önemli akrepler olan *A. gibbosus*, *A. nigrocinctus*, *A. crassicauda*, *H. saulcyi*, *L. abduhbayrami*, *O. caucasicus* ve *M. eupeus* türlerinin hepsinin Buthidae ailesine ait olduğu görülmektedir (2, 3, 33- 38). Bunlar, insanlar için potansiyel tehlikeli kabul edilen türlerdir.

#### AKREP ANTİVENOMU

Akrep telsonlarından maserasyon yöntemi ile venom elde etme çalışmalarının 1872 yılında Fransız Jousset de Bellesme (1839-1925) tarafından başlatıldığı ve bu yöntemin geçmişte olduğu gibi günümüzde de birçok çalışmada ve antivenom üretiminde halen kullanıldığı belirtilmektedir. Kullanılabilir nitelikteki ilk akrep antivenomunun ise 1909 yılında Mısırlı bakteriyolog Charles Todd tarafından Mısır'a özgü *Buthus quinquestriatus* (*Leiurus quinquestriatus*) (Türkiye'de bu tür 2009'dan sonra *Leiurus abduhbayrami* olarak adlandırılmaya başlanmıştır) venomuyla bağışıklık kazandırılan atlardan üretildiği bildirilmiştir (39). Daha sonraki yıllarda Brezilya (1915), Cezayir (1936), Türkiye (1942), Tunus (1958), Bombay (1961) ve İran'da (1965) akrep antivenomu üretimine başlanmış ve günümüzde de devam edilmektedir (40).

Başlangıçta saflaştırılmadan kullanılan at kaynaklı serumlar çok ciddi reaksiyonlarla birlikte bazen venomun kendisi kadar tehlikeli sonuçlara neden

olmuştur. Bu bağlamda antivenom üretimine yönelik araştırma ve geliştirme çalışmaları geçmişten günümüze kadar devam etmiştir (41).

Türkiye'de akrep antivenomu üretimine Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü'nde 1942 yılında başlanmıştır (42). Önceleri ülke gereksinimlerini karşılayabilen üretim, zamanla artan talep karşısında tüketime ayak uyduramamış, hatta bazı şehirlerde çok miktarda akrep satın alınmasına rağmen (yılda 50.000-80.000 adet) üretim yok denecek kadar az olmuş ve yurtdışından serum alınması bile düşünülmüştür. Nihayet 1958-1959 yıllarında ihtiyaç had safhaya ulaştınca Turgut Tulga önderliğinde görevlendirilen bir ekip akrep açısından zengin bir ülkede dışarıdan heterolog serum ithal etmek zorunda kalmadan öncelikle aksaklıkları tespit etmiş ve daha sonra bu sorunları düzelterek Türkiye için en uygun antivenomu üretmeyi başarmıştır (43). Günümüzde *A. crassicauda* türünden elde edilen venomun, antivenom üretiminde antijen olarak kullanıldığı (18) ve üretilen bu antivenomun, diğer akrep türleri olan *A. australis*, *T. serrulatus*, *T. bahiensis* (Brezilya), *Parabuthus* spp. (Güney Afrika), *C. vittatus* (ABD) (44), *L. abduhbayrami* (18), *A. gibbosus* (45) ve *M. eupeus* (46, 47) türlerinin sokmalarına karşı koruyucu olduğu bildirilmiştir.

Mevcut antivenomu geliştiren ekibin başında bulunan Veteriner Hekim Turgut Tulga, bu antivenomun nasıl üretilmeye başlandığını anlattığı makalesinde (43) belirledikleri aksaklıkları; 1) Türkiye'nin değişik bölgelerinden gelişi güzel toplatılan farklı türlere ait akrep zehirlerinin immünolojik bir ayırım gözetmeksizin karıştırıldığını ve hayvan bağışıklığında kullanıldığını, 2) antijen olarak kullanılan akrep zehirinin hazırlanması ve serum hayvanlarının bağışıklama yöntemlerinin Türkiye koşullarına göre standardize edilmediğinden üretici hayvanların geniş ölçüde kaybına yol açtığını ve özellikle serumlarda istenilen seviyede antikor oluşumunun sağlanmadığını ve 3) akrep taşıyıcı ve satıcılarının hileli yollara başvurduklarını, örneğin

Diyarbakır'da hemen hemen o bölgeye özgü akreplerin tükendiği halde Anadolu'nun başka bölgelerinden kolayca sağlanan az zehirli binlerce akreplerin buraya aktarıldığını ve Diyarbakır kökenli gösterilerek Enstitü'ye satıldığını ifade etmiştir. Bu aksaklıkların giderilmesi amacıyla Türkiye akreplerine ait farklı zehirler karşılaştırmalı olarak incelenmiş, özellikle antijenik özellikleri değerlendirilerek farklı türlere ait venomlar arasındaki antijenik ilişkiler araştırılmış, ülke koşullarına göre hayvanın bağışıklanmasında en akılcı yollar bulunmuş ve alınan sonuçlara göre Türkiye'de kullanılabilir akrep serumunun hangi tür veya türlere karşı hazırlanması gerektiği aydınlığa kavuşturulmuştur.

Böylece Ege ve Güney Anadolu kıyı bölgelerinden kolayca ve geniş ölçüde sağlanmakta olan, az tehlikeli *A. gibbosus* *brulle* ile *Scorpio fuscus* türlerine ait zehirlerin serum üretimi bakımından hayvanın bağışıklanmasına elverişli olmadıkları anlaşılmış ve bu bölgelerden akrep satın alınmasına son verilmiştir. Bu arada o dönem Türkiye'nin en zehirli akrebi olarak bilinen ve Şanlıurfa ve Mardin illerinin başlıca türü olan *Androctonus crassicauda* ile çalışmaya devam edilirken Adıyaman'dan gönderilen açık saman sarısı renkteki akrepler gerek morfolojik ve gerekse zehirlilik bakımından dikkat çekmiş ve farelerde yapılan deneyler alışıksız olmayan bir sonuç vermiştir. Bu yeni tür, Türkiye'nin en zehirli akrebi olarak bilinen *A. crassicauda*'dan 5-6 kat daha güçlü zehirliliğe sahiptir. Nitekim bir adet *A. crassicauda* telsonu'nun 1/2 miktarı (kuru zehir) derialtı yolla fareleri 15-20 dk'da, sıçanları da 1-2 saatte %100 öldürdüğü halde bu sonuncu akrebin telsonunun 1/10 miktarı, aynı nitelikteki hayvanları aynı sürede öldürmeye yetmiştir (18). Bulunan bu tür Filistin akrepleri üzerindeki çalışmalarıyla tanınmış İsrail İbrani Üniversitesi profesörlerinden Aharon Shulov'a gönderilmiş ve bunun *Buthus quinquestriatus* (bugünkü adıyla *L. abduhbayrami*) olduğu teşhis edilmiştir. Bu tür ayrıca Filistin, Suriye ve Kuzey Afrika'da da bulunmaktadır. Tavşanlarda son zamanlarda yapılan bir çalışmada da *L.*

*abdullahbayrami*'nin *A. crassicauda*'dan daha zehirli olduğu gösterilmiştir (48). Bununla beraber serum hayvanlarının bağışıklığı, kuru zehirle çalışma koşullarına göre standardize edildikten sonra *A. crassicauda* ve *L. abdullahbayrami*'ye karşı iki ayrı spesifik monovalan antivenom hazırlanmıştır. O zamana kadar yabancı kaynaklarda *A. crassicauda* venomuna karşı bir antivenom hazırlandığı ve uygulamaya sokulduğuna dair bir bildirim olmadığı belirtilmiştir. Laboratuvar hayvanlarında uygulanan nötralizasyon deneylerinden alınan sonuçlara göre, anti-*A. crassicauda* serumunun 2 cm<sup>3</sup>'lük miktarı beş akrebin homolog venomunu, anti- *L. abdullahbayrami* serumunun aynı miktarı ancak bir akrebe karşılık gelen homolog venomunu nötralize edebilmiştir. Bu sonuç, *A. crassicauda* venomunun ikinci akrebin venomuna göre daha üstün bir antijenik nitelik taşıdığını ortaya koymuştur.

İki homolog antivenomla yapılan yukarıdaki nötralizasyon deneylerine paralel olarak yapılan çapraz koruma deneylerinden alınan sonuçlara göre, *A. crassicauda*'ya karşı hazırlanmış antivenom aynı ölçüler içinde *L. abdullahbayrami*'nin venomunu da nötralize ettiği ve fakat aksinin olmadığı tespit edilmiştir. Bu gerçek, Türkiye'nin her yerinde güvenle kullanılabilir akrep antivenomunun, Adıyaman'da bulunan ve dünyaca tanınmış, çok zehirli *L. abdullahbayrami* venomuna karşı hazırlanmış antivenom olmayıp, bundan 4-5 kez daha az zehirli *A. crassicauda*'ya karşı hazırlanmış monovalan serum olabileceğini ortaya koymuştur. Böylece Tulga'nın tespitlerine göre akrep venomlarında, zehirlilik ile antijenisite arasında bir ilişki olamayacağı, diğer bir deyimle venom komponenti yanında türe özgü ayrı bir antijen komponentinin varlığını düşünmenin çok yerinde olacağı belirtilmiştir.

Türkiye'de akrep antivenomu standardize edilip 1959-1960 yıllarında sahaya yalnızca *A. crassicauda* venomuna karşı hazırlanmış monovalan bir antivenom verilmeye başlandığı sıralarda, ABD ordusu Sağlık Başkanlığı, dünyanın muhtelif ülkelerinde farklı

türlerden akrep venomlarına karşı hazırlanmış antivenomlar üzerinde bir çalışma programı yürütmüştür. Bu programın amacı hem prospektüsleri kontrol etmek hem de yapılacak çapraz koruma deneylerinden alınan sonuçlara göre dünyanın her tarafında tam güvenle kullanılabilir polivalan bir antivenom üretimini sağlayabilmektir. Türkiye'den de antivenom ve homolog venom istenmiş ve yapılan çalışmalar, DSÖ'nün bülteninde yayımlanmıştır (44). Bu çalışmalar, Türkiye'de Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü'nde hazırlanan antivenomun kendi homolog venomunu uygun seviyede nötralize ettiğini ama Cezayir, Brezilya, Güney Afrika ve Meksika gibi ülkelerin tanınmış enstitülerinde çok daha zehirli akrep türlerine karşı hazırlanmış antivenomların, Türkiye akrebi *A. crassicauda*'nın venomunu karşısında etkisiz kaldığını göstermiştir. Deneylerde birbirinden farklı sekiz monovalan antivenom kullanıldığı ve Türkiye'nin ürettiği antivenomun Cezayir'in çok iyi bilinen *A. australis* akrebinin venomunu nötralize etme bakımından daha etkili bulunduğu (yaklaşık olarak 2 katı), Güney Avrupa ile Kuzey Afrika akrep türü olan *B. occitanus* ile Güney Amerika türleri olan *T. serrulatus* türlerinin venomlarını da kendi homolog antivenomlarıyla eşit seviyede nötralize ettiği bildirilmiştir. Bundan başka yine aynı antivenom Kuzey Amerika akrep türleri *Centruoides sculpturatus* ve *C. vittatus*'un venomlarıyla, Güney Afrika akrep türü olan *Parabuthus* spp.'nin venomunu homolog antivenom derecesinde olmamakla birlikte, onlara yakın bir seviyede veya kısmen nötralize ettiği gösterilmiştir (43). Böylece Türkiye'de *A. crassicauda*'dan üretilen antivenomun bilinen en iyi antivenomlardan daha iyi sonuç verdiği görülmüştür.

Türkiye'de uzun yıllar boyunca *A. crassicauda*'dan elde edilen antivenomun, üretimine 2012 yılında ara verilmesine rağmen günümüzde yerli bir özel firma tarafından üretilmeye devam edilmektedir. Piyasada enjeksiyonluk çözelti konsantresi içeren 5 mL'lik flakonlarına rahatlıkla ulaşılabilir (49).

Sonuç olarak akrep antivenomunun ilk kez Todd (1909) tarafından üretilmesinden itibaren aşılama protokollerinin geliştirilmesi, immünoglobulin saflaştırma işlemi, antikör preparatlarının geliştirilmesi ve kullanıcıyı koruyan kalite kontrol önlemleri de dahil olmak üzere antivenom üretiminin her aşamasında önemli gelişmeler gerçekleştirilmiştir. Bütün bu ilerlemeler, insanlarda ve hayvanlarda akrep antivenomunun gittikçe daha güvenli kullanılmasını sağlamıştır. Türkiye'nin bugün için bilinen en zehirli akrebi *L. abduhbayrami*

olmasına rağmen Türkiye'de antivenom üretimi bakımından en uygun antijen *A. crassicauda*'nın venomudur. Bu venomla hayvanların bağışıklanması çok kolay olduğu gibi, zehirlenmeler nedeniyle antivenom üretim hayvanı kaybı da yok denecek kadar az olmaktadır. Ayrıca *A. crassicauda* akrep türüne karşı hazırlanmış antivenomun oldukça geniş bir paraspesifik etki alanı olduğu ve bu antivenomun hem Türkiye'nin hem de Dünya'nın birçok bölgesinde bulunan farklı akrep türlerinin sokmalarında tam bir güvenle uygulanabileceğini belirtmek isteriz.

## KAYNAKLAR

1. Kovarik F, Teruel R. Three new scorpion species from the Dominican Republic, Greater Antilles (Scorpiones: Buthidae, Scorpionidae). *Euscorpius*, 2014; (187):1-27.
2. Özkan O, Karaer Z. Türkiye akrepleri. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 2003; 60: 55-62.
3. Rein JO. The scorpion file. <https://www.ntnu.no/ub/scorpion-files/intro.php>, Erişim Tarihi: 01.01.2020.
4. Chippaux JP, Goyffon M. Epidemiology of scorpionism: a global appraisal. *Acta Trop*, 2008; 107: 71-9.
5. Rabies and envenomings: a neglected public health issue. Report of a Consultative Meeting. Geneva: World Health. 10 January 2007. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43858/9789241563482\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43858/9789241563482_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y), Erişim Tarihi: 01.01.2020.
6. Özkan O, Filazi A. The determination of acute lethal dose-50 (LD50) levels of venom in mice, obtained by different methods from scorpions, *Androctonus crassicauda* (Olivier 1807). *Türkiye Parazitoloj Derg*, 2004; 28: 50-3.
7. Özkan Ö. *Androctonus crassicauda* (Olivier, 1807; Scorpiones: Buthidae)'nın genotiplendirilmesi ve filogenetik konumu. Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 2009.
8. Kovařík F, Fet V, Söleglad ME, Yağmur EA. Etudes on iurids, III. Revision of the genus *lurus* Thorell, 1876 (Scorpiones: luridae), with a description of two new species from Turkey. *Euscorpius*, 2010; 95: 1-212.
9. Tropea G, Yağmur EA. Two new species of *Euscorpius* Thorell, 1876 from Turkey (Scorpiones: Euscorpiidae). *Arachnida*, 2015; 4: 13-32.
10. Tropea G, Yağmur EA. A new species of *Euscorpius* Thorell, 1876 from the Sultan Mountains in western Turkey (Scorpiones: Euscorpiidae). *Arachnida*, 2016; 6: 32-43.
11. Tropea G, Yağmur EA. Two new species of *Euscorpius* Thorell, 1876 from southern Turkey (Scorpiones: Euscorpiidae). *Euscorpius*, 2016; 234:1-19.



12. Tropea G, Yağmur EA, Fet V. A revision of the Anatolian-Caucasian "Euscorpius mingrelicus complex" (Scorpiones: Euscorpiidae). *Euscorpius*, 2015; 203: 1-32.
13. Tropea G, Yağmur EA, Karamatsou L, Parmakelis A, Yeşilyurt F. A new species of *Euscorpius* Thorell, 1876 from Mount Honaz in Southwestern Turkey (Scorpiones: Euscorpiidae). *Euscorpius*, 2016; 222: 1-14.
14. Tropea G, Yağmur EA, Koç H, Yeşilyurt F, Rossi A. A new species of *Euscorpius* Thorell, 1876 (Scorpiones, Euscorpiidae) from Turkey. *ZooKeys*, 2012; 219: 63-80.
15. Tropea G, Yağmur EA, Parmakelis A, Kunt KB. Another new species of *Euscorpius* Thorell, 1876 from the Taurus Mountains in Antalya province, Southern Turkey (Scorpiones: Euscorpiidae). *Euscorpius*, 2016; 231: 1-15.
16. Tropea G, Yağmur EA, Yeşilyurt F. A new species of *Euscorpius* Thorell, 1876 (Scorpiones, Euscorpiidae) from the Antalya Province, Southern Turkey. *Euscorpius*, 2014; 184: 1-13.
17. Yağmur EA, Koç H, Kunt KB. Description of a new species of *Leiurus* Ehrenberg, 1828 (Scorpiones: Buthidae) from southeastern Turkey. *Euscorpius*, 2009; 85: 1-20.
18. Tulga T. Türkiye'de varlığı ilk defa tespit edilen bir akrep türü (*Buthus quinquestriatus*) ile *Prionurus crassicauda*'ya karşı hazırladığımız akrep serumları arasında öçapraz proteksiyon deneyleri. *Türk Hij Den Biyol Derg*, 1960; 20: 191-203.
19. Njah M, Abdelaziz AB, Abdouli M, Zaher M, Garaoui A. Health program and use of community health workers: the example of scorpion envenomation in Tunisia. *Sante*, 2001;11: 57-62.
20. Chippaux JP, Diouf A, Stock RP, Parraf HJ, Massougbodjih A. Report of the 4th International Conference on envenomations by snakebites and scorpion stings in Africa, Dakar, April 25-29, 2011. *Toxicon*, 2011; 58: 426-9.
21. Attamo H, Diawara NA, Garba A. Epidemiology of scorpion envenomations in the pediatric service of the Agadez hospital center (Niger) in 1999. *Bull Soc Pathol Exot*, 2002; 95: 209-11.
22. Chowell G, Hyman JM, Díaz-Duenas P, Hengartner NW. Predicting scorpion sting incidence in an endemic region using climatological variables. *Int J Environ Health Res*, 2005; 15: 425-435.
23. De Roodt AR, García SI, Salomon OD, Segre L, Dolab JA, Funes, RF, et al. Epidemiological and clinical aspects of scorpionism by *Tityus trivittatus* in Argentina. *Toxicon*, 2003; 41: 971-977.
24. Adıguzel S. In vivo and in vitro effects of scorpion venoms in Turkey: a mini-review. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*, 2010; 16: 198-211.
25. Altınkaynak S, Ertekin V, Alp H. Scorpion envenomation in children. *Turk Arch Ped*, 2002; 37: 48-54.
26. Kaya S, Karakurt C, Elkıran Ö, Karakuş A, Koçak G, Kaya ÖA. Çocuk acil servisine başvuran yedi yıllık akrep sokması olgularının değerlendirilmesi. *Düzce Tıp Derg*, 2013;15: 11-3.
27. Kekeç Z, Avsarogulları L, İkizceli I, Kurtoglu S, Sözüer E. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi hastaneleri acil servisine başvuran hayvansal zehirlenme olgularının incelenmesi. *Acil Tıp Derg*, 2003; 3: 45-8.
28. Kurt İ, Erpek AG, Kurt MN, Gürel A. Adnan Menderes Üniversitesi'nde izlenen zehirlenme olguları. *ADÜ Tıp Fak Derg*, 2004; 5: 37-40.
29. Yakıncı C, Almış H, Demirbağ Ö, Kayhan E, Elkıran Ö. Son beş yıldaki akrep sokması olgularımız. *Ege Tıp Derg*, 2015; 54: 74-7.
30. Yılmaz F, Arslan ED, Demir A, Kavalcı C, Durdu T, Yılmaz MS, et al. Epidemiologic and clinical characteristics and outcomes of scorpion sting in the southeastern region of Turkey. *Ulus Trav Acil Cerr Derg*, 2013; 19: 417-22.
31. Soker M, Haspolat K. Güneydoğu ve anadolu bölgesinde çocuklarda akrep sokması: 64-vakanın değerlendirilmesi. *Çocuk Sağ Hast Derg*, 2000; 43: 43-50.
32. Uluğ M, Yaman Y, Yapıcı F, Can-Uluğ N. Scorpion envenomation in children: An analysis of 99 cases. *Turk J Pediatr*, 2012; 54: 119-27.

33. Cesaretli Y, Özkan Ö. Scorpion stings in Turkey: epidemiological and clinical aspects between the years 1995 and 2004. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*, 2010; 52: 215-220.
34. Suzek H, Evren H, Yapar S. Mugla Devlet Hastanesi acil servisine başvuran akrep ve yılan sokma vakalarının incelenmesi. *Uluslar İnsan Bil Derg*, 2004; 1: 1-4.
35. Özkan O, Adıgüzel S, Yakıştırın S, Cesaretli Y, Oman M. *Androctonus crassicauda* (Olivier 1807) scorpionism in the Sanliurfa provinces of Turkey. *Türk Parazitoloj Derg*, 2006; 30: 239-45.
36. Özkan O, Kat I. *Mesobuthus eupeus* scorpionism in Sanliurfa region of Turkey. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*, 2005;11: 479-91.
37. Bosnak M, Ece A, Yolbas I, Bosnak V, Kaplan M, Gurkan F. Scorpion sting envenomation in children in southeast Turkey. *Wilderness Environ Med*, 2009; 20: 118-24.
38. Özkan O, Uzun R, Adıgüzel S, Cesaretli Y, Ertek M. Evaluation of scorpion sting incidence in Turkey. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis*, 2008; 14: 128-40.
39. Todd C. An anti-serum for scorpion venom. *J Hyg (Lond.)*, 1909; 9: 69-85.
40. Note for Guidance on production and quality control of animal immunoglobulins and immunosera for human use. The European Agency for the Evaluation of Medical Products, Evaluation of Medicines for Human Use. <https://www.who.int/bloodproducts/publications/EMEA-animal%20sera.pdf>, Erşim Tarihi: 01.01.2020.
41. Özkan O, Adıgüzel S, Ates C, Bozyiğit İ, Filazi A. Optimization of antiscorpion Venom production. *J Venom AnimToxins incl Trop Dis*, 2006; 12: 297-309.
42. Erzin N, Balkan HO. Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Faaliyeti (1933-1948) hakkında. *Türk Hijyen Den Biyol Derg* 1949; 9: 25-30.
43. Tulga T. Türkiye'deki akrep serumu üretimindeki gelişmeler. *Türk. Hijyen ve Den Biyol Derg*, 1964; 24: 147-55.
44. Whittemore FW, Keegan HL, Borowitz JL. Studies of scorpion antivenins. 1. Paraspecificity. *Bull World Health Org*, 1961; 25: 185-8.
45. Meddeb-Mouelhi F, Bouhaouala-Zahar B, Benlasfar Z, Hammadi M, Mejri T, Moslah M, et al. Immunized camel sera and derived immunoglobulin subclasses neutralizing *Androctonus australis* hector scorpion toxins. *Toxicon*, 2003; 42: 785-91.
46. Özkan O, Carhan A. The neutralizing capacity of *Androctonus crassicauda* antivenom against *Mesobuthus eupeus* scorpion venom. *Toxicon*, 2008; 52: 375-9.
47. Ozkan O, Yağmur EA. Neutralization capacity of monovalent antivenom against existing lethal scorpions in the Turkish scorpiofauna. *Iran J Pharm Res*, 2017; 16(2), 653-60.
48. Ozkan O, Alcigir ME. A comparative pathomorphological findings between *Leiurus abduhbayrami* and *Androctonus crassicauda* (Scorpion: Buthidae) envenomation in Rabbit animal model. *J Arthropod Borne Dis*, 2019; 13(1):104-15.
49. Gümüştekin M, Sarıçoban B, Gürkan MA. Antivenomlar ve uygulama ilkeleri. *Dokuz Eylül Üniv Tıp Fak Derg*, 2019; 34(1):73-83.