

Ofidizam i liječenje – povodom nazočnosti novih vrsta otrovnih zmija u Zoološkom vrtu grada Zagreba i privatnim herpetarijima

Tomislav MARETIĆ¹⁾, prim. mr. sc.,
dr. med., specijalist infektolog
Ivan CIZELJ²⁾, dipl. ing. agr., kurator za
ribe, vodozemce i gmazove
Rok ČIVLJAK^{1,3)}, prim. dr. med.,
specijalist infektolog

¹⁾Klinika za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević”, Zagreb

²⁾Ustanova Zoološki vrt grada Zagreba, Zagreb

³⁾Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Ključne riječi

otrovnice
ofidizam
protuotrov

Key words

venomous snakes
snakebite
antivenom

Primljeno: 2013–03–04

Received: 2013–03–04

Prihvaćeno: 2013–03–29

Accepted: 2013–03–29

Stručni rad

Među 15 vrsta zmija koje žive u Hrvatskoj tri su vrste otrovne: poskok (*Vipera ammodytes*), riđovka (*Vipera berus*) i planinski žutokrug (*Vipera ursinii*), a sve pripadaju porodici ljutica (*Viperidae*). Njihov je otrov pretežno hemotoksičan, iako su ustanovljeni elementi neurotoksičnosti i kardiotoksičnosti. Premda njihov ugriz predstavlja veliki zdravstveni problem smrtni slučajevi su razmjerno rijetki. Nedavno uvođenje novih vrsta otrovnica u Zoološki vrt grada Zagreba, kao i izložbe svjetskih otrovnica privatnih uzgajivača, osim što je izazvalo interes javnosti, pobudilo je potrebu liječnika za većim znanjem o ofidizmu općenito. Polivalentni protuotrovi raznih proizvođača obuhvaćaju najčešće zmijske otrovnice određenih zemljopisnih područja. Obzirom na mogućnost zatrovanja ugrizima svjetskih otrovnica u našoj sredini, važna je povezanost medicinskih ustanova s društvima poput “Serum Depot Berlin e.V.” radi urgentnog nabavljanja odgovarajućeg protuotrova i neposredne razmjene iskustva “on line” s odgovarajućim stručnjakom medicinske toksikologije. Antitoksin zagrebačkog Imunološkog zavoda izvrstan je protuotrov za sve naše otrovne zmijske te neophodno da ga posjeduju medicinski centri u svim dijelovima Hrvatske.

Venomous snakebites and treatment – on the occasion of the acquisition of new venomous snakes at the Zagreb Zoo and private herpetaria

Professional paper

Among the 15 species of snakes that live in Croatia three are venomous: nose-horned viper (*Vipera ammodytes*), common adder (*Vipera berus*) and Orsini's viper (*Vipera ursinii*), all belonging to the family of vipers (*Viperidae*). Their venom is primarily hemotoxic, although some elements of neurotoxicity and cardiotoxicity have been established as well. Although their bite presents a major health problem, fatalities are relatively rare. The recent acquisition of new species of venomous snakes by the Zagreb Zoo, as well as exhibitions of the world best known venomous snakes by private breeders, aroused interest not only among the general public but also among medical doctors to learn more information about venomous snakebites in general. Polyvalent antidotes by various manufacturers include most common venomous snakes of certain geographical areas. Given the possibility of snakebite envenomation by world's most venomous snakes in our country, it is important to establish good connection between medical institutions and companies such as “Serum Depot Berlin e.V.” in case of the need for urgent acquisition of appropriate antivenom and direct exchange of experience “on line” with the appropriate specialist in medical toxicology. The antivenom produced by the Zagreb Institute of Immunology is an excellent antidote for all our venomous snakes and it should be available in medical centers in all parts of Croatia.

Uvod

U svijetu u jednoj godini umre preko 100 000 ljudi od ofidizma. Za ljude su opasni otrovi četiriju zmijskih porodica: *Atractaspididae*, *Colubridae*, *Elapidae* i *Viperidae*. U Hrvatskoj obitavaju tri zmijske otrovnice: poskok

(*Vipera ammodytes*), riđovka (*Vipera berus*) te žutokrug (*Vipera ursinii*). Smrtni su slučajevi nakon ugriza ovih zmija rijetki [1]. Pojava novih svjetskih otrovnica u našoj sredini, u prvom redu Zoološkom vrtu grada Zagreba, ali i nekim herpetarijima privatnih uzgajivača, mora senzibilizirati liječnike na mogućnost nesretnih slučajeva i en-

venomizacije izrazito moćnim i opasnim zmijskim otrovima. Cilj je ovoga rada prikazati problem ofidizma, u prvom redu djelovanje otrova novih zmijskih vrsta u Hrvatskoj, kliničke manifestacije ofidizma, simptomatsko liječenje kao i primjenu specifičnih antivenina.

Vrste zmijsa u Hrvatskoj

Obzirom na geografski položaj i bioraznolikost, Hrvatska je zemlja vrlo bogata herpetofaunom. U njoj je prisutno ukupno 15 vrsta zmijsa od kojih su tri vrste otrovnice: poskok (*Vipera ammodytes*), ridovka (*Vipera berus*) i planinski žutokrug (*Vipera ursinii*). Sve tri otrovne vrste pripadnice su porodice ljutica (*Viperidae*).

Poskok (*Vipera ammodytes*) (Slika 1.a) je najotrovnija i najraširenija otrovna zmijsa u Hrvatskoj. Nastanjuje i unutrašnjost i obalni pojas Hrvatske. Nalazimo ga na dobro osunčanom, kamenitom području s nešto vegetacije, od razine mora, pa do najviših planina. U nizinskim dijelovima kontinentalne Hrvatske nije zabilježen. Kao i sve hrvatske ljutice, ima tamnu cik-cak šaru na leđima, vertikalnu zjenicu i karakteristični roščić na vrhu nosa. Temeljna mu je boja siva, crvenkasta ili smeđa. Prosječna mu je dužina oko 70 cm, a pojedini primjerci narastu i do 90 cm [1]. Obzirom na široku rasprostranjenost i način života, poskok je često viđena zmijsa. Otrov je hemotoksičnog djelovanja [2].

Ridovka (*Vipera berus*) (Slika 1.b) je zmijsa s najvećom rasprostranjenošću na svijetu. U Hrvatskoj nalazimo dvije podvrste: *Vipera berus berus*, na području Gorskog kotara, te *Vipera berus bosniensis*, na području poplavnih livada uz Savu, Dravu i Dunav te planine Troglav i Dinara. Ridovka nastanjuje vlažne livade, rubove šuma i močvare. U prošlosti je rasprostranjenost ove zmijsa u nizinskoj

Hrvatskoj bila puno veća, ali je zbog intenzivne poljoprivrede i melioracijskih zahvata njen areal bitno smanjen. Temeljna boja joj je sivkasta, smeđa ili crvenkasta s cik-cak šarom na leđima. Česti su i crni primjerci. Obzirom na način života, ljudi je rijetko susreću. Prosječna dužina joj je oko 60 cm, te se rijetko pronalaze veći primjerci [1]. Otrov joj je hemotoksičan, a u nizinske podvrste manjim dijelom ima i neurotoksično djelovanje [3]. Naime, i kod poskoka i ridovke uočena je rijetka i manje izražena komponenta neurotoksičnosti [4, 5, 6], a kod poskoka eksperimentalno i kardiotoksičnosti [7].

Planinski žutokrug (*Vipera ursinii*) je najmanja i najrjeđa otrovnica u Hrvatskoj. Nalazimo ga na južnim, travnatim padinama Velebita i Dinare, na nadmorskoj visini iznad 1000 m/nm. Tijelo mu je sivkasto-smeđe boje, s cik-cak šarom na leđima. Prosječna dužina mu je oko 50 cm. Obzirom na rasprostranjenost i veličinu, ljudi ga rijetko susreću [1]. Njegov otrov ima citotoksično djelovanje [2], a obzirom na veličinu životinje, najmanje je opasna vrsta u Hrvatskoj.

Valja napomenuti da su ridovka i planinski žutokrug strogo zaštićene domaće svojte, dok je poskok za sada samo zaštićena domaća svojta.

Posljednjih godina u Hrvatskoj je zabilježen značajan porast držanja otrovnih zmijsa, kako u Zoološkom vrtu grada Zagreba, tako i među privatnim osobama. Veliki interes javnosti i visoka edukativna vrijednost otrovnih zmijsa razlog su da je krajem prošle godine Zoološki vrt grada Zagreba u svoju zbirku uvrstio **jedanaest novih vrsta otrovnih zmijsa** [Tablica 1] (Slika 2.a–d).

Uvođenjem novih vrsta koje žive u različitim ekološkim nišama, publici se pokušavaju prikazati sve njihove prilagodbe na okoliš u kojima žive te značaj tih životinja za cjelokupni ekosustav nekog područja. **Čegrtuše** (*Crotalus*



Slika 1. Najčešće vrste otrovnih zmijsa u Hrvatskoj a) *Vipera ammodytes*, poskok. b) *Vipera berus*, ridovka. Foto: Ivo Peranić (uz dozvolu)

Figure 1. Most common species of venomous snakes in Croatia; a) *Vipera ammodytes*, nose-horned viper; b) *Vipera berus*, common adder. Photo: Ivo Peranić (with permission)

Tablica 1. Jedanaest novih vrsta otrovnih zmija u Zoološkom vrtu grada Zagreba**Table 1.** Eleven new species of venomous snakes at the Zagreb Zoo

	Latinski naziv	Hrvatski naziv	Engleski naziv
1.	<i>Agkistrodon bilineatus taylori</i>	Meksička mokasina	Mexican moccasin
2.	<i>Bitis arietans</i>	Siktavica	Puff adder
3.	<i>Bitis nasicornis</i>	Nosorožasta ljutica	Rhinoceros viper
4.	<i>Bitis rhinoceros</i>	Zapadnoafrička gabonska ljutica	West African gaboon viper
5.	<i>Crotalus molossus molossus</i>	Crnorepa čegrtuša	Black-tailed rattlesnake
6.	<i>Crotalus molossus nigrescens</i>	Meksička crnorepa čegrtuša	Mexican black-tailed rattlesnake
7.	<i>Crotalus vegrandis</i>	Južnoamerička čegrtuša	Uracoan rattlesnake
8.	<i>Trimeresurus albolabris</i>	Zelena jamičarka	Green pit viper
9.	<i>Trimeresurus insularis</i>	Bijelousna otočna jamičarka	White-lipped island pit viper
10.	<i>Trimeresurus purpureomaculatus</i>	Mangrova jamičarka	Mangrove pit viper
11.	<i>Trimeresurus trigonocephalus</i>	Cejlonska jamičarka	Sri Lankan green pit viper



Slika 2. Nove vrste otrovnih zmija u Zoološkom vrtu grada Zagreba a) *Crotalus molossus nigrescens*, čegrtuša; b) *Trimeresurus trigonocephalus*, jamičarka; c) *Bitis rhinoceros*, afrička ljutica; d) *Agkistrodon bilineatus taylori*, meksička mokasina. Foto: Zoo Zagreb (uz dozvolu)

Figure 2. New venomous snakes at the Zagreb Zoo a) *Crotalus molossus nigrescens*, rattlesnake; b) *Trimeresurus trigonocephalus*, pit viper; c) *Bitis rhinoceros*, African gaboon viper; d) *Agkistrodon bilineatus taylori*, Mexican moccasin. Photo: Zagreb Zoo (with permission)

sp.) (Slika 2.a) koje nastanjuju Sjevernu i Južnu Ameriku tako su razvile čegrtaljku kojom upozoravaju na svoju prisutnost. **Jamičarke** (*Trimeresurus sp.*, *Cryptelytrops sp.*) (Slika 2.b) iz jugoistočne Azije razvile su posebne termalne receptore na glavi. Riječ je o udubljenjima na glavi koja su prevučena tankom opnom, a predstavljaju ishodišta velikog broja osjetilnih živaca. Preko njih, ove su zmije u mogućnosti prepoznati vrlo male promjene temperature okoliša što im služi za lov toplokrvnog plijena u potpunom mraku. **Afričke ljutice** (*Bitis sp.*) (Slika 2.c–d) svojom veličinom i savršenom mimikrijom predstavljaju savršene predatore koji plijen čekaju u zasjedi i hvataju ga velikom brzinom. Obzirom na velike dimenzije tijela, imaju vrlo duge otrovne zube, neke i do 5 cm. Ugrizi takvih vrsta opasni su zbog velike količine otrova i vrlo dubokog prodora zuba u tkivo [8]. Spomenute vrste imaju pretežno hemotoksično i citotoksično djelovanje otrova [8].

Ofidizam – novi izazov za liječnike

Trend držanja otrovnih zmija i u privatnim zbirnkama predstavlja novi izazov za liječnike koji se potencijalno mogu susresti i s ugrizima u Hrvatskoj dosad nepoznatih vrsta zmija.

Unutar Europske unije, držanje otrovnih zmija nije jednako regulirano u svim državama. Veliki problem predstavlja nabavka i skladištenje seruma za liječenje zmijskih ugriza, obzirom na značajan pad proizvodnje koja se najčešće odvija u zemljama "trećeg svijeta", osobito za egzotične vrste zmija. Riječ je o vrlo skupim serumima koji imaju vrlo kratak rok trajanja, a prilikom ugriza je ugrizniku potrebno aplicirati veliku dozu seruma, što predstavlja veliki financijski trošak. Upravo iz toga razloga, privatni vlasnici izbjegavaju kupovati i skladištiti serume kod kuće, što predstavlja veliku opasnost za vlasnika, ali i veliki izazov za odgovornog liječnika.

Kako bi se izbjegle takve opasnosti, unutar Europske unije posljednjih trideset godina djeluje organizacija "Serum Depot Berlin e.V." [9] koja je specijalizirana za nabavu, deponiranje i osiguravanje seruma u slučaju ugriza zmija otrovnica. Ova organizacija pruža stručnu liječničku pomoć u slučaju nezgode, u prvom redu svojim članovima. Obzirom na veliko područje djelovanja, postoje ugovorne bolnice koje u svojem skladištu posjeduju kritične doze seruma za vrste zmija koje se nalaze u bližoj okolini. Također, unutar svake bolnice postoji i liječnik koji je specijaliziran za liječenje zmijskih ugriza, te je uvijek dostupan. Svaka od ugovornih bolnica ima heliodrom i stalno dostupan helikopter za slanje seruma i stručne pomoći ugrizniku i liječniku koji ga zbrinjava. Procjena pošiljanja i davanja seruma vrši se na razini liječnik-liječnik, odnosno na razini struke. Valja napomenuti da slična organizacija djeluje i u Švicarskoj, ali samo na lo-

kalnoj razini [10]. Ove organizacije sklopile su međusobni ugovor o suradnji te u slučaju potrebe imaju pravo na korištenje zajedničkih zaliha seruma obje organizacije.

Godišnje u svijetu umire približno 125 000 ljudi od ugriza zmija [11]. Za ljude su otrovni otrovi četiriju zmijskih porodica: *Atractaspididae*, *Colubridae*, *Elapidae* i *Viperidae*. Načini djelovanja otrova mogu se opisati kao: neurotoksičnost, sistemna toksičnost (uključuje hipotenziju i šok), koagulopatija, rabdomioliza, zatajenje bubrega te lokalna tkivna nekroza [Tablica 2].

Otrovni aparat zmije sastoji se od otrovne žlijezde smještene na obje strane glave ispod i iza očiju unutar mišićnih ovojnica. Mišići kompresori, uglavnom *compressor glandulae*, istiskuje otrov kroz otrovni odvod do baze zuba. Otrovi se prenosi do vrha zuba kada se kanal posve zatvori. Žlijezde imaju široke alveole u kojima je pohranjen sintetizirani otrov prije nego što se uporabi. Žlijezde su režnate, a sadrže različite vrste stanica: plosnate bazalne stanice te stanice sekretornog epitela; blizu ušća izvodnog kanala nalazi se i žlijezda koja izlučuje sluz. Prilikom ujeda, zmija može svjesno dozirati količinu otrova kojeg će upotrijebiti, a ugriz može biti i bez uštrcavanja otrova, tzv. suhi ugriz, koji služi samo zastrašivanju neprijatelja [2]. Otrovnih aparata naših otrovnica sastoji se od cjevastih zuba otrovnjaka (*Solenoglyph*) čija se središnja šupljina otvara blizu vrha zuba, izvodnih kanalića i otrovnih žlijezda. U elapida (kobra) zub je žljebast, također sprijeda postavljen (*Proteroglyph*), a u nekih smješten je straga u gornjoj čeljusti (*Opystoglyph*) [8]. Zmijski otrov služi zmiji da bi paralizirala, usmrtila i započela probavu plijena koji joj služi kao hrana (sve su zmije isključivo mesožderi). S druge strane, služi za obranu od mogućih predatora i drugih opasnosti.

Sam otrov je izlučevina preoblikovanih žlijezda sli- novnica i sadrži "zootoksine". Otrovi sadrže više od dvadesetak supstancija među kojima su najzastupljenije bjelancevine i polipeptidi [12]. Među njima jest složena mješavina enzima, proteina i toksina kojima je cilj imobilizirati životinju, dok enzimi odmah započinju digestiju plijena [13, 14].

Za većinu bioloških učinaka otrova odgovorni su proteini koji čine i više od 90 % težine suhog zmijskog otrova. Neprroteinski sastojci mogu biti ugljikohidrati i metali (često kao dio glikoproteinskih metaloproteinskih enzi-

Tablica 2. Načini djelovanja zmijskih otrova

Table 2. Snake venom mechanism of action

Neurotoksičnost
Sistemna toksičnost (uključuje hipotenziju i šok)
Koagulopatija
Rabdomioliza
Zatajenje bubrega
Lokalna tkivna nekroza

ma), lipidi, slobodne aminokiseline, nukleozidni i biogeni amini, kao što su serotonin i acetilkolin. Među proteinima se nalaze toksini, kao i netoksični proteini, a među enzimima posebno oni hidrolitički koji variraju u zastupljenosti u pojedinim vrstama (npr. u viperida i elapida). Polipeptidne toksine predstavljaju citotoksini, kardiotoksini i neurotoksini [8].

Zmijski toksini se načelno klasificiraju u dvije podskupine: hemotoksini i neurotoksini [13]. Prva skupina se nalazi pretežno u viperida, a druga u elapida, uz pojedine iznimke u obje skupine. Osim ove dvije osnovne skupine, postoje brojni tipovi toksina koji imaju i drugačija svojstva. Hijaluronidaza povećava tkivnu propusnost i ubrzava apsorpciju otrova. Od svih zmijskih enzima najbolje je proučena fosfolipaza A2 [15]. U eksperimentalnim uvjetima ona oštećuje mitohondrije, eritrocite, leukocite, trombocite, završetke perifernih živaca, skeletne mišiće, krvožilni endotel i druge membrane, dovodi do presinaptičke neurotoksičnosti, stvara opijatima sličan sedativni učinak te dovodi do otpuštanja histamina. Proteolitički enzimi (endopeptidaze i hidrolaze) su odgovorni za lokalne učinke u tkivu i vaskularnu propusnost što dovodi do edema, podlijeva i nekroze. Metaloproteinaze izazivaju lokalne i sustave hemoragije te mionekrozu, kao i pojavu mjehura i edema, djelujući prije svega na krvožilni endotel [16]. Među neurotoksine ubrajaju se fascikulini, dendrotoksini i alfa-neurotoksini [17]. Fascikulini razaraju acetilkolinesterazu na kolinergičnim neuronima što dovodi do tetanije i disfunkcije živaca (najčešće kod ugriza mamba – *Dendroaspis spp.*). Dendrotoksini paraliziraju živce inhibirajući neurotransmisiju na način da blokiraju izmjenu iona na neuronalnoj membrani (također u mamba). Alfa-neurotoksini oponašaju oblik acetilkolinske molekule te se vežu za receptore zaustavljajući protok acetilkolina te dovode do paralize [17, 18]. Kardiotoksini se vežu na površinu srčanih stanica uzrokujući depolarizaciju što može dovesti do nepravilnosti srčanog ritma i smrti (u prvom redu ga posjeduju kobre i mambe, ali i viperide, među kojima i naš poskok i riđovka) [7, 19, 20].

Postupak kod ugriza zmije na terenu

Glavni aspekti zbrinjavanja i liječenja osoba nakon zmijskog ugriza uključuju postupke na terenu, procjenu indikacija za hospitalizacijom te bolničko liječenje [21].

Prije transporta s mjesta nezgode, osobu koja je doživjela ugriz zmije potrebno je umiriti i utopli. Neophodno je odmah skinuti prstenje, satove, narukvice i druge predmete čije bi uklanjanje kasnije bilo otežano radi mogućeg razvoja otoka tkiva. Ozlijeđeni dio tijela treba imobilizirati ispod razine srca. Rana može biti očišćena, no obrada rane ne dolazi u obzir radi mogućnosti propagacije otrova. U Australiji se čišćenje rane ne preporučuje jer je pomoću

posebnih kitova moguće lokalno identificirati zmijski otrov. Potrebno je izbjegavati lokalnu primjenu alkoholnih otopina. Vrijedno je identificirati zmiju, s tim da se pri tome ne dovodi u opasnost od ponovnih ugriza. Za prepoznavanje vrste može biti dostatno fotografirati zmiju. Za odgovarajuće zbrinjavanje ugrizene osobe potrebno je što prije transportirati bolesnika do najbliže medicinske ustanove.

Ne preporuča se podvezivati ranu esmarhom, jer podvezivanje dovodi do pogoršanja lokalnog nalaza i nekroze tkiva, osim u Australiji gdje su česti ujeti neurotoksičnih zmija s razmjerno malim lokalnim efektom pa se podvezivanjem odgađa neurotoksični učinak koji često dovodi do respiratorne paralize. Ne preporuča se niti sukcija ustima, aparatičima, razrezivanje rane, paljenje, kao i druge lokalne tzv. tradicijske metode koje mogu pogoršati lokalni status rane. Treba izbjegavati davanje aspirina i nesteroidnih protuupalnih analgetika (ibuprofen, diklofenak i dr.) jer potiču krvarenje, dok se kodein i opijati mogu koristiti [21].

Indikacije za hospitalizacijom

Procjena ugriza. Već na temelju oblika ugriza i vidljivim posljedicama često se može odmah zaključiti radi li se o ugrizu zmije otrovnice ili neotrovnice. Nadalje, ugriz otrovnice može biti "suh" (25 % krotalina ima suhi ugriz). Potrebno je procijeniti učinak otrova na temelju nekoliko različitih sindroma koje izaziva zmijski otrov (Tablica 3) [22]. Važno je od početka pratiti progresiju ugrizne rane, brzinu otjecanja, eventualnog stvaranja ekhimoza i većih krvarenja. Pojava sistemskih reakcija sugerira teži oblik otrovanja. Od početnih nespecifičnih reakcija najčešće su mučnina, povraćanje, bol u trbuhu i glavobolja; pojava hipotenzije i pogoršanje mentalnog statusa su ominozni znak teškog zatrovanja.

Neurotoksičnost se obično prepoznaje po ptozi vjeđa, diplopiji i bulbarnoj paralizi, a pojavljuje se u razmaku od 1 do 10 sati poslije ujeda. Simptomi kasnije mogu napredovati do razvoja dizartrije i opće slabosti, pogoršanja akta gutanja pa sve do respiratorne paralize [22].

Koagulopatija nastaje kao rezultat prokoagulantnih ili protukoagulantnih čimbenika koji dovode do brzih poremećaja koagulacije. S jedne strane, kao rezultat poremećene koagulacije nastupaju krvarenja: epistaksa, krvarenje iz sluznica, u težim slučajevima iz crijeva, eventualno i intrakranijsko krvarenje (*Bothrops spp.*) [24]. S druge strane, može istodobno doći do pojave arterijskih tromboza, npr. kod razmjerno čestih ujeda afričke siktavice (*Bitis arietans arietans*), posebno do tromboze poplitealne arterije [25]. Često se uz koagulopatiju javlja i trombocitopenija. Čimbenike koagulacije potrebno je od početka ponavljano pratiti.

Tablica 3. Mjesto djelovanja otrova, kliničke značajke, testovi i liječenje**Table 3.** Snake venom site of action, clinical characteristics, tests and treatment

Mjesto djelovanja otrova	Kliničke značajke	Laboratorijski testovi	Liječenje
Lokalno	Bol Ostaci zuba Otok Ekhimoze Limfadenitis		Protuotrov Sindrom pretinca (Compartment syndrome) – rijetko
Neurotoksično	Ptoza, dvoslike Smetnje gutanja Bulbarna paraliza: slinjenje i nakupljanje slina u ždrijelu Zaduha Slabost udova	"Tensilonski test" u slučajevima ugriza određenih zmija	Protuotrov Umjetna ventilacija Inhibitori acetilholinesteraze (ovisno o vrsti zmije)
Koagulopatija	Epistaksa, gingivalno krvarenje Krvarenje na mjestima venepunkcija Ekhimoze i podljevi Klinički očita krvarenja (hemoptiza, hematemeza, hematurija, intrakranijsko krvarenje)	Testovi zgrušavanja pune krvi Trombocitopenija Produžen INR i PV Snižen fibrinogen Porast degradacijskih produkta fibrina D-dimeri	Protuotrov Krvni derivati Heparin se nije pokazao korisnim
Sistemna toksičnost (krvnožilni urušaj)	Hipotenzija Tahikardija		Protuotrov Infuzije elektrolitskih tekućina Motridba centralnog tlaka

Preuređeno prema UpToDate 2013 (*Principles of snake bite management worldwide*)

Hipotenzija i šok znakovi su teškog otrovanja, a posljedica su vazodilatacije, izravnog djelovanja kardiotoxina na srce te hipovolemije zbog krvarenja. Procjenu statusa hidracije i balansa tekućine, ako je to moguće (zbog poremećaja koagulacije), potrebno je pratiti putem centralnog venskog katetera.

Rabdomioliza se prvo očituje mialgijama, slabošću mišića te tamnim urinom. Potrebno je pratiti vrijednosti kreatinin kinaze, elektrolita (posebno radi hiperkalemije) kao i prisutnost mioglobinurije.

Zatajenje bubrega može nastati iz više razloga, ponajprije radi hipotenzije, rabdomiolize i diseminirane intravaskularne koagulopatije [21–23].

Zbrinjavanje u bolnici

U postupku zbrinjavanja osobe koju je ugrizla zmija neophodno je potrebno identificirati zmiju koja je ugrizla bolesnika radi primjene odgovarajućeg specifičnog protuotrova. U slučaju možebitnog ugriza u osoba koje su privatni uzgajivači zmija, možemo se poslužiti njihovim vlastitim znanjem, a preporuča se da ugrizena osoba napiše vrstu zmije i stavi poruku na vidnom mjestu (u

slučaju da postane dizartrična ili izgubi svijest takva poruka će biti dragocjena).

U bolničkim uvjetima, bolesnik se monitorira te u slučaju progresije lokalnih i/ili općih simptoma slijedi simptomatsko i specifično liječenje. Količina uštrcanog otrova ne mora biti značajna te takav ugriz ne mora zahtijevati davanje protuotrova. Zato je neophodno stalno praćenje bolesnika.

Davanje protuotrova je indicirano ako postoje znaci sistemne toksičnosti, kao što su koagulopatija, neurotoksičnost, rabdomioliza, hipotenzija i/ili bubrežno zatajenje, ili ako su prisutni znaci teškog lokalnog zatrovanja, što se očituje teškom destrukcijom tkiva na mjestu ugriza [21]. Otrovi uobičajeno ulazi u potkožno tkivo te otok nastaje pretežno u tom prostoru dovodeći ponekad do izrazitog edema, boli i parestezija. Ponekad je teško klinički procijeniti radi li se o razvoju izrazito povišenog tkivnog tlaka i tzv. pretinčakog sindroma (*compartment syndrome*). Načelno, povišen tkivni tlak liječi se primjenom protuotrova (u nekim slučajevima i s više desetaka doza) te elevacijom ugrizene ekstremiteta, a prije eventualne kirurške odluke za fasciotomijom potrebno je unutarpretinčakog tlaka objektivizirati (mjereno Strykerovim instrumentima) te korigirati koagulacijske poremećaje [21].

Liječenje sloma koagulacije svježe smrznutom plazmom i krioprecipitatima rijetko uspijeva bez istodobnog davanja specifičnog protuotrova, a primjena heparina se ne preporučuje [22].

U osoba u kojih dolazi u obzir neurotoksičnost otrova (elapide, kobre) ne preporuča se davanje kisika jer on može pogoršati hipoksiju, a u nekih ugriznih zatrovanja davanje Tensilona (edrophonium) ili neostigmina može dovesti do djelomičnog ili znatnog poboljšanja neurosimptoma. U slučaju respiratorne insuficijencije neophodna je i spasonosna hitna intubacija i primjena umjetne ventilacije [22, 23].

Neophodno je davanje humanog antitetaničkog imunoglobulina u ugrizenika u kojih je cjepni status nepoznat, kao i davanje anatoksin. Rutinsko davanje antibiotika se ne preporuča i smatra se kontroverznim [26].

Primjena i doziranje protuotrova ovisi o uputama za pojedini protuotrov, a načelno su doze jednake za djecu kao i za odrasle. Protuotrov (antivenin) može biti monovalentan ili polivalentan, obzirom na to je li djelotvoran za ugrize jedne ili više vrsta zmija otrovnica. Prvi zmijski protuotrov razvio je Albert Calmette godine 1895. u Indokini protiv ugriza indijske kobre (*Naja naja*). Potom je brazilski učenjak Vital Brazil 1901. godine razvio monovalentne i polivalentne protuotrove za centralnoameričke i južnoameričke zmijske ugrize (rodovi *Crotalus*, *Bothrops* i *Elaps*) u institutu Butantan u Sao Paulu u Brazilu. Zmijski protuotrov temelji se na vakcinaciji, s tim da se imunitet ne stvara u samom bolesniku, nego je induciran u životinji, poslije čega se njezin hiperimunizirani serum transfundira ugrizenoj osobi.

U svijetu danas je u uporabi niz najčešće polivalentnih antitoksina koji pokrivaju većinu najopasnijih zmija određenog zemljopisnog područja, npr. mnogovaljani protuotrov za središnju i južnu Afriku obuhvaća otrove siktavice, gabonske ljutice, zelene i crne mambe te pet afričkih kobra. Slični polivalentni protuotrovi obuhvaćaju indijske otrovnice, zatim sjevernoameričke i meksičke krotalide, zmije Australije, Papuanske Nove Gvineje, i slično [27].

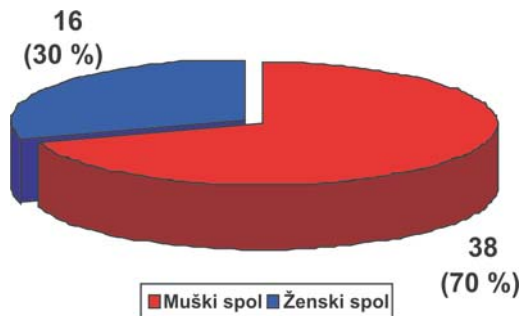
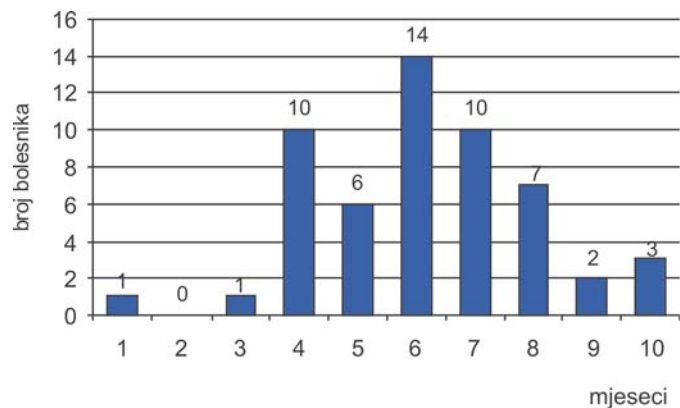
Što se tiče naših otrovnica, antiviperini serum zagrebačkog Imunološkog zavoda među najboljima je u svijetu te se daje intramuskularno, a u težim slučajevima i intravenski [14]. Nema apsolutnih kontraindikacija za davanje protuotrova jer se on daje u vitalnim indikacijama, a relativna kontraindikacija je preosjetljivost na konjske bjelančevine. Ako se protuotrov primjenjuje odmah poslije zmijskog ujeda, daje se 10 mL (1 bočica) intramuskularno. Doza je jednaka za odrasle i za djecu, jer su djeca osjetljivija na zmijski ujed od odraslih. U slučaju kasnijeg dolaska (četiri ili više sati nakon zmijskog ujeda) ili ako je ujed bio na glavi ili u veću krvnu žilu, daje se 20–40 mL (2–4 bočice) intramuskularno, a u težim slučajevima polako intravenski. Reakcije na ovaj antitoksin su vrlo ri-

jetke. Potrebno je pitati bolesnika je li ranije primao proteine konjskog podrijetla. Ako nije, cjelokupna se doza može dati odjednom, osim u onih s alergijskom diatezom. Osobama koje su ranije primale konjski serum bez reakcija, daje se 0,2 mL antitoksina supkutano te se poslije pola sata, u slučaju da nema alergijskih reakcija, daje preostala doza intramuskularno. Osobama koje su imale lokalne i/ili opće alergijske reakcije na serum treba dati antitoksin druge životinje, npr. ovčji protuotrov (purificirana Fab-fragmentna protutijela, *Beri-Tab*) koji aktualno nije dostupan u Hrvatskoj. U ovih osoba u slučaju životne opasnosti treba pokušati provesti desenzibilizaciju: supkutano se daje 0,2 mL razrijeđenog protuotrova (u razrjeđenju 1:10), a nakon pola sata 0,2 mL nerazrijeđenog. Ukoliko nema reakcija, ostatak se daje intramuskularno [8]. Reakcije na protuotrov mogu biti: rane alergijske, pirogene te kasne alergijske reakcije (serumska bolest) [8, 14].

Naša iskustva

U Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu u posljednjih 13 godina, od 1. siječnja 2000. do 31. prosinca 2012. godine, liječeno je ukupno 54 bolesnika radi zmijskog ugriza, prosječno 4 bolesnika godišnje, od kojih su 70 % bili muškoga spola (Slika 3, panel A). Razdioba po mjesecima kada se dogodio ugriz zmije (Slika 3, panel B) pokazuje da se najviše ugriza događa od travnja do kolovoza, s vrhuncem u lipnju. Bolesnici su bili u dobi od 18 mjeseci do 73 godine, prosječno 35 godina stari. U tom razdoblju zabilježena su četiri teška slučaja ofidizma: dvoje radi težih lokalnih simptoma i koagulopatije te dvoje radi anafilaktičkih reakcija na ponovljeni zmijski ugriz. Jedna od tih osoba bila je uz ino intenzivno liječenje i žurno perkutano traheotomirana i umjetno ventilirana, dok je druga bila intubirana, no umjetna respiracija nije bila potrebna. U ovoj kazuistici nije bilo smrtnih slučajeva. Međutim, pamtimo nesretni slučaj koji se dogodio u okolini Splita prilikom kojega je smrtno stradalo dojenče [28].

U iscrpnom retrospektivnom članku Borisa Lukšića i suradnika o ofidizmu u Južnoj Hrvatskoj [29] prikazana su 542 ugrizenikâ koji su liječeni u Kliničkoj bolnici Split u 21-godišnjem razdoblju. Prosječna incidencija ugriza otrovnica iznosila je 5,2/100 000 stanovnika godišnje. Ugrizi poskoka bili su češći od ugriza riđovke. Od ugriza su stradavale sve dobne skupine (1–82 g), a najčešće stariji od 50 godina. Stradavalo je uglavnom seosko pučanstvo. Većina ugriza dogodila se u proljetnim i ljetnim mjesecima, najviše u svibnju (22 %) te ponajčešće za poljoprivrednih radova. Smrtno su stradala 2 bolesnika (0,4 %). Po težini otrovanja 15,1 % imalo je blagi oblik, 40,5 % bilo je s lakim, 26 % sa srednje teškim, a 18 % s teškim otrovanjem. Prevladavali su lokalni simptomi, a pretinački sindrom klinički je dijagnosticiran u 1,8 % bolesnika, radi čega je bila učinjena fasciotomija. Među inim, lokalnim i sistemnim manifestacijama opisuju se i neurotoksične

Panel A. po spolu /
according to sex**Panel B.** po mjesecima kada se dogodio ugriz zmije /
according to month when snakebite occurred**Slika 3.** Slučajevi ofidizma zbrinuti u Klinici za infektivne bolesti “Dr. Fran Mihaljević” u Zagrebu (od 1. siječnja 2000. do 31. prosinca 2012. godine) (n = 54 bolesnika)**Figure 3.** Snakebite cases treated at the University Hospital for Infectious Diseases “Dr. Fran Mihaljević” in Zagreb (from January 1, 2000 until December 31, 2012) (n = 54 patients)

manifestacije (u 5,9 % slučajeva) kao pareza okulomotorna uz ptozu vjeđa i dr. Svi su ugrizenici primili antiverperini serum, a komplikacije primjene seruma bile su rijetke [29].

Što se tiče možebitnih ugriza svjetskih otrovnica iz privatnih herpetarija, biti će potrebno uz stalno nadgledanje i simptomatsko liječenje bolesnika u hospitalnim uvjetima biti u stalnom telefonskom kontaktu s liječnikom stručnjakom iz ustanove “Serum Depot Berlin e.V.” [9]. U slučaju procjene neophodnosti primjene specifičnog protuotrova, u dogovoru s domicilnim liječnikom, liječnik specijalist za envenomizaciju otrovnicama donijeti će helikopterom iz centralnog depoa odgovarajući antivenin i pripomoći lokalnom liječniku u zbrinjavanju ugrizenika. Neki privatni uzgajivači posjeduju sami protuotrove za pojedine vrste zmija, posebno za one čiji otrov ima izrazito brzo djelovanje (npr. crna mamba ili taipan) koji se onda mogu uporabiti u slučaju potrebe u bolničkim uvjetima ili u slučaju neposredne životne opasnosti i prije transporta, što bi trebao prosuditi liječnik na terenu. Obzirom da su u teškim slučajevima ofidizma potrebne izrazito visoke doze protuotrova, kontakti s centrima kao što je “Serum Depot Berlin e.V.”, kao i međusobna umreženost uzgajivača, od velike su važnosti za borbu protiv ovako opasnog ofidizma.

Zaključak

U Hrvatskoj je nazočno 15 vrsta zmija, od čega su tri vrste otrovne: poskok (*Vipera ammodytes*), riđovka (*Vipera berus*) i planinski žutokrug (*Vipera ursinii*). Sve tri otrovne vrste pripadnice su porodice ljutica (*Viperidae*). Antitoksin zagrebačkog Imunološkog zavoda izvrstan je

protuotrov za toksine svih europskih zmija te je neophodno da ga posjeduju medicinski centri u svim dijelovima Hrvatske.

No obzirom na mogućnost envenomizacije i s otrovom novouvezanih rijetkih vrsta otrovnica u Hrvatskoj, bolesnici će biti zbrinuti i liječeni unutar jedinica intenzivnog liječenja gdje će im biti omogućen tretman po svim načelima intenzivnog liječenja. S druge strane, obzirom da ne posjeduju protuotrove za toksine izvaneuropskih otrovnica, neophodna je povezanost s društvima poput “Serum Depot Berlin e.V.” radi kontakta s iskusnim medicinskim toksikolozima te mogućnošću žurnog nabavka specifičnog protuotrova u odgovarajućoj dozi. Umreženost i kontakti s privatnim posjednicima herpetarija koji posjeduju specifične protuotrove za odgovarajuće zmije otrovnice može biti također od velike važnosti.

Adresa za informacije u slučajevima ugrizâ izvaneuropskih otrovnica:

SERUM DEPOT / EUROPE e. V. and Poison Emergency call Berlin 24h.

Emergency Number: + 49700 / 112 0 73 23

Literatura

- [1] Janev-Hutinec B, Lupret-Obradović S. Zmije Hrvatske. Zagreb: HHD-Hyla, 2005.
- [2] Kreiner G. The snakes of Europe. Frankfurt am Main: Edition Chimaira, 2007.
- [3] Jelić D, Ajtić R, Sterijovski B, Crnobrnja-Isajlović J, Lelo S, Tomović Lj. Distribution and conservation problems of the Vipers in the western and central part of the Balkans. Abstract book of 3rd

- Biology of the Vipers Conference. Calci, Pisa: University of Pisa, 2010: 8–9.
- [4] Logonder U, Križaj I, Rowan EG, Harris JB. Neurotoxicity of amodytoxin a in the envenoming bites of *Vipera ammodytes ammodytes*. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008; 67: 1011–9.
- [5] Malina T, Krecsák L, Warrel DA. Neurotoxicity and hypertension following European adder (*Vipera berrus berrus*) bites in Hungary: case report and review. *QJM* 2008; 101: 801–906.
- [6] Malina T, Krecsák L, Jelić D, Maretić T, Tóth T, Siško M, Pandak N. First clinical experiences about the neurotoxic envenomings inflicted by lowland populations of the Balkan adder, *Vipera berus bosniensis*. *Neurotoxicology* 2011;32:68–74.
- [7] Lukšić B, Brizić I, Lang Balija M, i sur. Dose dependent effects of standardized nose-horned viper (*Vipera ammodytes ammodytes*) venom on parameters of cardiac function in isolated rat heart. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2008;147:7.
- [8] Phelps T. Old world vipers. Frankfurt am Main: Edition Chimaira, 2010.
- [9] www.serumdepot.de
- [10] www.serumdepot.ch
- [11] Chippaux JP. Snake-bites: appraisal of the global situation. *Bull World Health Organ* 1998; 76: 515.
- [12] Adler K, Halliday T. Firefly Encyclopedia of Reptiles and Amphibians. Toronto, Canada: Firefly Books Ltd, 2002: 202–3.
- [13] Bottrall JL, Madaras F, Biven CD, Venning MG, Mirtschin PJ. Proteolytic activity of Elapid and Viperid Snake venoms and its implication to digestion. *J Venom Res* 2010: 18–28.
- [14] Maretić Z. Naše otrovne životinje i bilje. Zagreb: Stvarnost, 1986.
- [15] Warrel DA. Snake venoms in science and clinical medicine. Russell's viper: biology, venom and treatment bites. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989; 83: 732–40.
- [16] Warrel DA. Clinical toxicology of snakebite in Africa and the Middle East/Arabian Peninsula. U: Meier J, White J, ur. *Handbook of Clinical Toxicology of Animal venoms and Poisons*. Boca Raton: CRC Press, 1995: 433–92.
- [17] Hodgson WC, Wickramaratna JC. *In vitro* neuromuscular activity of snake venoms. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29: 807–14.
- [18] Wei-Hui I, Zhang Y. Cloning and purification of α -neurotoxins from king cobra (*Ophiophagus hannah*). *Toxicon* 2004; 44: 295–303.
- [19] Alloatti G, Camino E, Cedrini L, Losano G, Marsh NA, Whaler BC. The effects of *Gaboon viper* (*Bitis gabonica*) venom on the electrical and mechanical activity of the guinea-pig myocardium. *Toxicon* 1986; 24: 47–61.
- [20] Blondheim DS, Plich M, Berman M, Khair G, Tzvig L, Ezri J, Marmor AT. Acute myocardial infarction complicating viper bite. *Am J Cardiol* 1996; 78: 492–3.
- [21] Warrell DA. Treatment of bites by adders and exotic snakes. *BMJ* 2005; 331: 1244–7.
- [22] Cheng AC, Currie BJ. Venomous snakebites worldwide with a focus on the Australia-Pacific region: current management and controversies. *J Intensive Care Med* 2004; 19: 259.
- [23] Blackman JR, Dillon S. Venomous snakebite: past, present, and future treatment options. *J Am Board Fam Pract* 1992;5:399.
- [24] Mosquera A, Idrovo LA, Tafur A, Del Brutto OH. Stroke following *Bothrops* spp. Snakebite. *Neurology* 2003; 60: 1577.
- [25] <http://www.toxinology.net/zoobase/Exotic%20Snake%20Protocols/ESBP-Bitis-arietans.pdf>
- [26] Kularatne SA, Kumarasiri PV, Pushpakumara SK, i sur. Routine antibiotic therapy in the management of the local inflammatory swelling in venomous snakebites: results of a placebo-controlled study. *Ceylon Med J* 2005; 50: 151.
- [27] <http://www.serumdepot.ch/index.php/fr/serenbestandsliste-2/wirksamkeit-der-antivenine>
- [28] Lukšić B, Culić V, Stričević L, Brizić I, Poljak NK, Tadić Z. Infant death after nose-horned viper (*Vipera ammodytes ammodytes*) bite in Croatia: A case report. *Toxicon* 2010; 56: 1506–9.
- [29] Lukšić B, Bradarić N, Prgomet S. Venomous snakebites in Southern Croatia. *Coll Antropol* 2006; 30: 315-319.