

Kozlac (*Arum Maculatum*) – nenamjerno otrovanje dvoje djece: prikaz slučaja

Iva Sorić, Ana Klanac, Jasmina Friganović-Huljev*

*Nenamjerno otrovanje biljkama nerijetko susrećemo u svakodnevnoj praksi, posebice u pedijatrijskoj populaciji. Kozlac (latinski *Arum Maculatum*) jedan je od rijetko opisanih uzroka otrovanja, a uz mnogobrojne simptome može dovesti i do smrtnog ishoda. Najvažniji toksin kozlaca je cijanoglikozid triglohinin koji dovodi do klasičnih simptoma otrovanja cijanidima, a zahtijeva specifični antidot. U ovom radu prikazujemo dvoje maloljetnih pacijenata, 13-godišnjeg dječaka i njegovu 11-godišnju sestru, koji su slučajno pojeli nepoznatu količinu listova kozlaca. Prezentirali su se ranim simptomima otrovanja ovom biljkom koji uključuju žarenje u usnoj šupljini i prsištu te smetnje gutanja. Navedeni simptomi posljedica su djelovanja kristala kalcijeva oksalata u listovima kozlaca koji djeluju lokalno nadražujuće, a oštećujući kožno-sluzničku barijeru omogućuju ulazak ostalih toksina u organizam. Liječeni su, uz simptomatsku terapiju, aktivnim ugljenom, te su 24 sata opservirani kako bi se navrijeme uočili znakovi otrovanja cijanidima kao što su dispneja, poremećaji srčanog ritma te različiti neurološki poremećaji. Nasreću, djeca nisu razvila kasne simptome otrovanja, što pripisujemo činjenici da je biljka prethodno bila skuhan, a toksični cijanoglikozid u njenom sastavu je termolabilan. Cilj ovog prikaza je uputiti na mogućnost otrovanja kozlacem, objasniti kompleksnu simptomatologiju do koje takvo otrovanje dovodi te liječenje koje takav pacijent zahtijeva.*

Ključne riječi: ARUM MACULATUM, CIJANIDI, CIJANOGLIKOZIDI, KALCIJEV OKSALAT, KOZLAC, OTROVANJE.

UVOD

Kozlac (latinski *Arum*) je rod višegodišnjih biljaka iz istoimene porodice kozlaca (*Araceae*). Opisane su 32 vrste, a na našem području rastu obični ili pjegavi kozlac (*Arum maculatum*) i veliki kozlac (*Arum italicum*). Vrijeme cvatnje je od travnja do lipnja. Svi dijelovi biljke su toksični (1, 2). Prvi prikaz slučaja otrovanja ovom biljkom, uključujući i jedan smrtni, datira iz 1861. godine (3). Najčešće žrtve otrovanja u slučajevima opisanim u literaturi su djeca, vjerojatno zbog primamljiva izgleda narančastih bobica (Slika 1). Čak i samo branje kozlaca, zbog kristala kalcijeva oksalata, može prouzročiti oštećenje kože, a toksični spojevi time još brže prodiru u organizam.

Prvi znakovi otrovanja su jaka, nadražujuća upala sluznice usne šupljine i ždrijela, jaka žeđ, povraćanje i proljev. Kako se navedeni prvi simptomi pokazuju ubrzo nakon ingestije kozlaca, pravodobnom dijagnozom možemo spriječiti najteže posljedice otrovanja, neke od kojih su oteknuće grkljana, smetnje u radu srca, konvulzije, otežano disanje, a opisani su i smrtni ishodi. Dobro pomaže velika količina aktivnog

ugljena koji veže na sebe toksične tvari iz biljke, a potom simptomatska i kausalna terapija.

PRIKAZ PACIJENATA

Trinaestogodišnji dječak i njegova dvije godine mlađa sestra došli su u naš hitni prijam s bolovima i žarenjem u grlu i prsištu nastalim prije pola sata. Do tog trenutka nisu ništa teže bolovali. Anamnestički se saznaje da su se djeca na navedene tegobe počela žaliti nekoliko minuta pošto su pojela nekoliko zaloga ručka kod kuće. Također se saznaje da majka ima iste tegobe. Za ručak su jeli blitvu, no majka navodi kako je zamijetila da je nekolicina listova bila pjegava te ih je izdvojila (Slika 2), a ostatak skuhalo. U somatskom statusu djece nalazimo samo hiperemiju usana, jezika i ždrijela te graničnu bradikardiju u djevojčice (srčana frekvencija

* Opća bolnica Zadar, Odjel za pedijatriju, Bože Peričića 5, 23000 Zadar

Adresa za dopisivanje:

Iva Sorić, Starigradski prilaz 5, 23000 Zadar, e-mail: isoric.zd@gmail.com

Primljeno/Received: 5.5.2018., Prihvaćeno/Accepted: 12. 9. 2018.



SLIKA 1. Kozlac – bobice.

Prema: http://www.aphotoflora.com/images/araceae/arum_maculatum_lords_and_ladies_fruit_berries_highly_poisonous_fruit_

58/min.). Acidobazni status je u oboje uredan (u dječaka: pH 7,404, $p\text{CO}_2$ 4,97 kPa, $p\text{O}_2$ 9,22 kPa, HCO_3^- 23,1 mmol/L, BE -1,9; u djevojčice pH 7,440, $p\text{CO}_2$ 4,62 kPa, $p\text{O}_2$ 9,60 kPa, HCO_3^- 23,3 mmol/L, BE -2,1) kao i ostali laboratorijski nalazi, izuzevši blagu leukocitozu (leukociti u dječaka $12,7 \times 10^9/\text{L}$, u djevojčice $13,1 \times 10^9/\text{L}$; referentne vrijednosti: $4,4\text{--}11,6 \times 10^9/\text{L}$).

U međuvremenu je majka donijela odvojene listove biljke koja je potom uz pomoć inženjera hortikulture identificirana kao kozlac. Kontaktiran je Centar za kontrolu otrovanja koji navodi moguće posljedice ingestije biljke: jaka, nadražujuća upala i oteknuće sluznice usne šupljine i ždrijela, potom žeđ i slinjenje te poteškoće gutanja, povraćanje i proljev, nepravilan rad srca i smetnje pri mokrenju. Također navode da je najopasniji toksin kozlaca (triglohinin) termolabilan, te da s te strane, s obzirom na to da je blitva bila kuhana, ne očekujemo poteškoće. Vrijeme poluraspada nije poznato.

U naših pacijenata od navedenih simptoma uz žarenje u grlu i trbuhu, poslije se javio i proljev, no drugih simptoma nije bilo. Djeci je odmah ispran želudac i oboje su popili aktivni ugljen. Opservirani su 24 sata, tijekom kojih su parenteralno rehidrirani, monitorirana je srčana akcija te je praćena diureza. Navedene tegobe su tijekom opservacije regredirale, a nove se nisu javile, stoga su djeca idućeg dana otpuštena kući.

RASPRAVA

Toksičnost kozlaca je posljedica nekoliko njegovih sastojaka. Svi dijelovi biljke sadržavaju kristaliće (rafide) kalcijeva oksa-

SLIKA 2A. Kozlac (*Arum maculatum*)

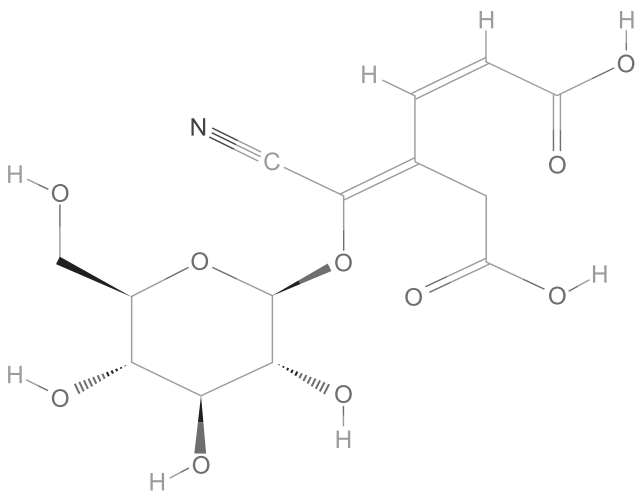
Prema: http://www.aphotoflora.com/mon_arum_maculatum_lords_and_ladies_cuckoo_pint.html

SLIKA 2B. Blitva (*Beta vulgaris*).

Prema: <https://www.plantea.com.hr/blitva/p1010407/>

lata koji iritiraju i oštećuju kožu i sluznicu usne šupljine i grla, a potom i želuca i crijeva (4). Odatle nastaju i prvi simptomi: osjećaj žarenja u ustima, grlu i trbuhu, povraćanje i proljev, a uz hiperemiju može nastati i edem sluznica, što dovodi do otežanog disanja.

Uz kalcijev oksalat biljka sadrži i toksični cijanoglikozid triglohinin (Slika 3) (5, 6). Cijanogeni glikozidi ili cijanoglikozidi su spojevi koji podliježu procesu cijanogeneze – dvostupnoj enzimskoj reakciji, čiji je konačni produkt cijanovodik. β -glikozidaza je enzim koji je i prirodno prisutan u biljci, ali odvojeno od cijanoglikozida, a producira ga i crijevna mikroflora. Prilikom probavljanja biljke u oštećenim biljnim tkivima β -glikozidaza dolazi u kontakt s cijanoglikozidima te odcjepljuje šećer, stvarajući cijanohidrine (hidroksinitrile). Potonji se uz pomoć drugog enzima, hidroksinitril-liaze, raspadaju na cijanovodik i ketone (Slika 4). Cijanovodik u vodenoj otopini daje cijanovodičnu kiselinu, a ona disocijacijom

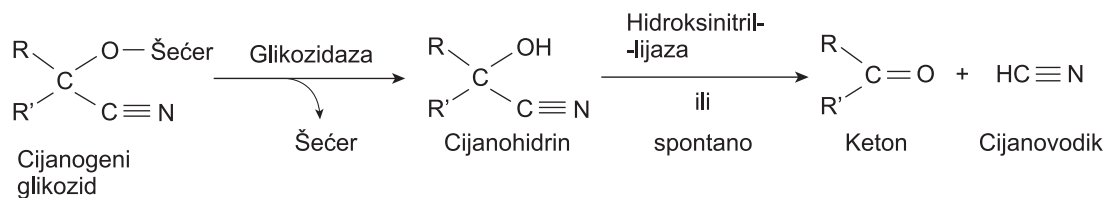


SLIKA 3. Triglohinin – struktura.

Prema: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=5281124>

studije su pokazale da aktivira makrofage u tkivima i djeluje kemotaktički na cirkulirajuće neutrofile, stoga na dva načina pospješuje upalu i posljedični edem sluznica (12).

Među dijagnostičkim pretragama nužno je obratiti pozornost na acidobazni status u kojem možemo očekivati, uz normalnu saturaciju kisikom arterijske krvi, povišenu saturaciju kisikom u venskoj krvi koja je svjetlocrvene boje baš zbog većeg sadržaja oksihemoglobina. Metabolička acidoza s velikim anionskim procjepom, zbog prelaska stanica s aerobnog na anaerobni metabolizam, znak je značajnog otrovanja cijanidima. Iz istog razloga nalazimo povišene laktate. Uz metaboličku acidozu, ako se javi apneja, možemo naći i znakove respiratorne acidoze (13, 14). Bitno je također pratiti rad srca, jer mogu nastati sinus bradikardija ili tahikardija, AV blok, supraventrikularne ili ventrikularne aritmije (15). Djecu je potrebno opservirati, učestalo reevaluirati



SLIKA 4. Cijanogeneza - dvostupna enzimska reakcija kojom iz cijanoglikozida nastaje cijanovodik.

Prema: <https://vdocuments.mx/fizioloski-aspekt-otpornosti-biljaka.html>

oslobađa cijanidne ione koji se apsorbiraju preko kože ili sluznica. Najveći dio apsorbiranih cijanida se uz pomoć enzima rodanaze (sulfur transferaze) i tiosulfata brzo konvertira u tiocijanat koji se potom izlučuje urinom. Ako se cijanidi brže apsorbiraju negoli metaboliziraju u tiocijanat, dio se u mitohondrijima veže za željezo citokrom-oksidge te je inhibira. Time je prekinut stanični respiratorni ciklus – nastaje citotoksična anoksija. Kao rezultat toga, oksihemoglobin ne može otpustiti kisik te se on ne može iskoristiti u stanicama, a nemogućnost oksidativnog metabolizma, posebice u neuronima, dovodi do smrti stanica. Prvi znakovi otrovanja cijanidima se javljaju već nekoliko minuta nakon ingestije, a uključuju ubrzano duboko disanje, midrijazu, lakrimaciju, salivaciju, povraćanje i dijareju, enkoprezu i enurezu, hipotenziju, tahikardiju, cijanozu, tremor, ataksiju, glavobolju, vrtoglavicu, zbunjenost, konvulzije, a terminalni znakovi su usporeno disanje i naposljetku respiratorni arrest. Akutna letalna doza cijanovodika za čovjeka je 0,5-3,5 mg/kg tjelesne mase (7, 8, 9).

Toksičnost je dodatno pojačana različitim hlapljivim aminima te alkaloidima i saponinima u sastavu biljke (aroin, aroinin, koniin,...) (10, 11). AMA (*Arum maculatum aglutinin*) je lektin izoliran iz kozlaca koji se veže na specifične ugljikohidrate (N-acetil-laktozaminoglikane) na površini stanica, a

neurološki status, monitorirati rad srca i saturaciju kisikom kroz minimalno 24 sata (16). Zbog mogućnosti kasnijeg nastanka simptoma parkinsonizma ili neuropsihijatrijskih poremećaja, preporučuje se obaviti kontrolni pregled za 7-10 dana (17).

U liječenju akutnog otrovanja kozlacem svakako se preporučuje ispiranje želuca te davanje aktivnog ugljena unutar jednog sata od ingestije (tzv. zlatni sat). Za ublažavanje prvih simptoma korisno je dati pripravke antihistaminika, a kod osjećaja žarenja sluznice usne šupljine lokalno primijeniti kockice leda ili sladoled. Uporaba kortikosteroida, čak ni u slučaju nastanka laringealnog edema uzrokovanog oksalatima, nema dokazane učinkovitosti. Ako nalazi upućuju na trovanje cijanidima, treba održavati dišni put uz suplementaciju kisikom i osigurati intravenski pristup te kontinuirano monitorirati vitalne funkcije, a preporučena terapija je intravensko davanje otopine natrijeva nitrita i natrijeva tiosulfata. Nitriti pospješuju stvaranje methemoglobina koji vezuje cijanide, stvarajući cijanomethemoglobin, te tako sprječava njihovo vezivanje na citokrom oksidazu. U slučaju methemoglobinemije (kod koncentracije veće od 20-30%) daje se metilensko modriko. Tiosulfat s cijanidima stvara manje toksični tiocijanat koji se potom izlučuje urinom (18). Kod pacijenata sa simptomima otrovanja cijanidima može dati i

antidot Cyanokit (hidroksikobalamin) koji vezuje cijanide, stvarajući cijanokobalamin, a potomji se također izlučuje urinom (19).

ZAKLJUČAK

Kozlac je rijedak, ali potencijalno smrtonosan uzrok trovanja. U literaturi se spominje nekoliko slučajeva otrovanja ovom biljkom, posebice među pedijatrijskom populacijom (3, 4, 5, 20). Glavni toksični sastojci su kalcijev oksalat i cijanoglikozid triglohinin, čije sinergijsko djelovanje može dovesti i do smrtnog ishoda. No oba spoja su termolabilna. U prikazanim slučajevima biljka je prethodno bila skuhan, pa stoga, nasreću, nije bilo kasnih simptoma ni komplikacija. Unatoč tome, s obzirom na to da raste i u našem podneblju, smatramo da je bitno poznavati ovu biljku i njene toksične učinke, te osnove liječenja.

LITERATURA

1. Quattrocchi U. CRC World Dictionary of Medicinal and Poisonous Plants: Common Names, Scientific Names, Eponyms, Synonyms, and Etymology. 1. izd. Florida: CRC Press; 2012.
2. Maretić Z. Naše otrovne životinje i bilje. 1. izd. Zagreb: Stvarnost; 1986.
3. Frazer W. Abstract of cases of poisoning by *Arum maculatum*. Br Med J. 1861;1:654-5.
4. Narayanaswamy T, Thirunavukkarasu T, Prabakar S, Ernest D. A review on some poisonous plants and their medicinal values. J Acute Dis. 2014;3:85-9. doi: 10.1016/S2221-6189(14)60022-6
5. Azab A. *Arum*: a plant genus with great medicinal potential. Eur Chem Bull. 2017;6(2):59-68. doi: 10.17628/ecb.2017.6.59-68
6. Nahrstedt A. Triglochinin in *Arum maculatum*. Phytochemistry. 1975;14:1871-2. doi: 10.1016/0031-9422(75)85315-5
7. Onojah PK, Odin EM. Cyanogenic glycoside in food plants. Int J Innov Sci Math. 2015;3:197-9.
8. Egekeze JO, Oehme FW. Cyanides and their toxicity: a literature review. Vet Q. 1980;2:104-14.
9. Conn EE. Cynogenetic glycosides. In: National Research Council. Toxicants occurring naturally in foods. 2. izd. Washington, DC: The National Academies Press; 1973:299-308.
10. Kite GC. The floral odour of *Arum maculatum*. Biochem Syst Ecol. 1995;23:343. doi: 10.1016/0305-1978(95)00026-q
11. Wink M. Wirbeltierforschung in der Kulturlandschaft. Quedlinburg: Julius Kuhn Institut; 2009.
12. Alencar VB, Alencar NM, Assreuy AM i sur. Pro-inflammatory effect of *Arum maculatum* lectin and role of resident cells. Int J Biochem Cell B. 2005;37:1805-14. doi:10.1016/j.biocel.2005.02.027
13. Baskin SI, Brewer TG. Cyanide poisoning. In: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. Washington, DC: Office of the Surgeon General at TMM Publications; 1997;271-86.
14. Baud FJ, Borron SW, Megarbane B i sur. Value of lactic acidosis in the assessment of the severity of acute cyanide poisoning. Crit Care Med. 2002;30:2044-50. doi: 10.1097/01.CCM.0000026325.65944.7D
15. Fortin JL, Dfesmettre T, Manzon C i sur. Cyanide poisoning and cardiac disorders: 161 cases. J Emerg Med. 2010;38:467-6. doi: 10.1016/j.jemermed.2009.09.028
16. USAMRICD. Field Management of Chemical Casualties Handbook. 1. izd. USA: USAMRICD; 1996.
17. Martin CO, Adams HP Jr. Neurological aspects of biological and chemical terrorism: a review for neurologists. Arch Neurol. 2003;60:21-5.
18. Kirk MA, Gerace R, Kulig CW. Cyanide and methemoglobin kinetics in smoke inhalation victims treated with the cyanide antidote kit. Ann Emerg Med. 1993;22:1413-8.
19. DesLauriers CA, Burda AM, Wahl M. Hydroxocobalamin as cyanide antidote. Am J Ther. 2006;13:161-5.
20. Cuadra Perez V, Cambi V, Rueda M de los A, Calfuan M. Consequences of the loss of traditional knowledge: the risk of injurious and toxic plants growing in kindergartens. Ethnobot Res Appl. 2012;10:77-94. doi: 10.17348/era.10.0.077-094

SUMMARY

The cuckoopint (*Arum maculatum*) – unintentional plant poisoning in two children: case report

Iva Sorić, Ana Klanac, Jasmina Friganović-Huljev

*Unintentional plant poisoning is not so rare in everyday practice, especially in paediatric population. The cuckoopint (*Arum maculatum* L.) is one of rarely described causes of poisoning which can lead to numerous symptoms including fatal outcome. The most important cuckoopint toxin is cyanogenic glycoside triglochinin, which causes classic symptoms of cyanide poisoning and requires a specific antidote. In this case report, we describe the case of two minors, a 13-year-old boy and his 11-year-old sister, who unintentionally ate the unknown amount of the cuckoopint leaves. They presented with early symptoms of the cuckoopint poisoning, which include burning sensation in the oral cavity and chest, as well as difficulties with swallowing. The mentioned symptoms are the consequence of calcium oxalate crystals in plant leaves, which cause local irritation. Moreover, these crystals allow other toxins enter the body by damaging the skin-mucosa barrier. Along with symptomatic therapy, the children were treated with active carbon and observed for 24 hours, so that signs of cyanide poisoning, such as dyspnoea, cardiac rhythm abnormalities and neurological disorders, could be noticed on time. Fortunately, the children did not develop late poisoning symptoms, which we attributed to the fact that the plant had been previously cooked and the toxic component is thermolabile. The aim of this case report is to point to the possibility of cuckoopint poisoning, to explain complex symptomatology to which it can lead and the treatment required by such a patient.*

Key words: ARUM MACULATUM; CYANIDES; CYANOGENIC GLYCOSIDES; CALCIUM OXALATE; POISONING