

UGRIZI ZMIJA OTROVNICA U DJEČJOJ DOBI

BORIS LUKŠIĆ^{1,2}, SVJETLANA KARABUVA¹

S obzirom na ozbiljnost otrovanja kojeg može uzrokovati, *Vipera ammodytes* - poskok, predstavlja najopasniju europsku zmiju otrovnicu. Klinička slika ofidizma posljedica je hematotoksičnog, neurotoksičnog i miotoksičnog (kardiotoksičnog) djelovanja otrova. Metaloproteinaze iz otrova poskoka najzaslužnije su za hemoragično, a fosfolipaze A_2 za neurotoksično i miotoksično djelovanje. U južnoj Hrvatskoj zmijski ugrizi najčešće se događaju u vrijeme toplih proljetnih i ljetnih mjeseci. Promatrajući mjesto ugriza češće su zabilježeni ugrizi za gornje udove u odnosu na druga područja. Edem, crvenilo i krvni podljev na mjestu ugriza pojavljuju se uglavnom unutar dva do četiri sata od ugriza, pa ove kliničke znakove koristimo za razlikovanje ugriza otrovnih zmija od neotrovnih. Inokulacija otrova izravno u krvotok uobičajeno dovodi do nastanka toksičnog šoka koji može završiti smrtnim ishodom. U našem istraživanju najčešće lokalne komplikacije ofidizma bile su hemoragična bula i sindrom mišićnih odvojaka, dok su najučestalije opće komplikacije bile kljenuti moždanih živaca i to najčešće trećeg moždanog živca što se klinički manifestiralo obostranom ptozom kapaka koja je regresirala prosječno nakon 72 sata od trenutka ugriza. Općenito se klinička slika ofidizma može podijeliti na blagu, srednje tešku (umjerenu) i tešku, te onu koja rezultira promptnim smrtnim ishodom. U dječjoj dobi uglavnom se klinička slika ofidizma očituje kao srednje teška i teška, a smrtni ishodi se u načelu rijetko opisuju. U našem istraživanju smrtno je stradalo samo jedno dijete. Liječenje ofidizma podrazumijeva pravovremenu primjenu specifičnog protuotrova i potpornih mjera. Svi naši bolesnici primili su antiviperini serum kojeg je proizvodio Imunološki zavod u Zagrebu i nisu zabilježene komplikacije primjene istog.

Deskriptori: ZMIJSKI OTROV, VIPERA AMMODYTES, PROTUOTROV, PEDIJATRIJSKI

Zmije otrovnice

Do sada je istraženo 2.500 do 3.000 vrsta zmija i približno se 375 različitih vrsta smatra otrovnim; od kojih 250 može uzrokovati teška sustavna otrovanja u ljudi (1, 2). U svijetu ugriz zmije otrovnice godišnje doživi više od tri milijuna osoba, dok ih približno 125.000 umire (1). U Europi, uključujući europski dio Rusije i Tursku, zabilježeno je godišnje približno 7.500 zmijskih ugriza; 1.000 slučajeva teške kliničke slike sustavnog otrovanja s prosječno četiri smrtna ishoda (1, 2). Smrtnost od ugriza europskih zmija otrovnica iznosi 0,3-5%, a u Hrvatskoj 0,4-1,8% (1-3). Na

području Europe gdje prirodno obitavaju samo članovi obitelji Viperidae prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije u skupinu medicinski značajnih zmija otrovnica ubrajaju se tri blisko srodne vrste svrstane u rod *Vipera*, podobitelj Viperinae: *Vipera ammodytes* (V. ammodytes)-poskok, *Vipera berus* (V. berus)-ridovka i *Vipera aspis* (V. aspis)-talijanska ljutica (1, 2, 4, 5). U Europi također obitavaju i vrste: *Vipera ursinii* (V. ursinii), *Vipera latasti* (V. latasti), *Vipera xantina* (V. xantina) i *Vipera palestinae* (V. palestinae).

Otrovanje zmijskim otrovom naziva se ofidizam (grč. ofis-zmija). S obzirom na ozbiljnost sustavnog otrovanja kojeg može uzrokovati, a čiji ishod može biti smrtonosan, V. ammodytes predstavlja najopasniju europsku zmiju otrovnicu, ujedno i zmiju s najvećim značajem u Hrvatskoj (1-3, 6). Unatoč složenom taksonomskom statusu i nedovoljno ujednačenoj podjeli ove vrste dvije podvrste smatraju se značajne-Vipera ammodytes

ammodytes (V. a. ammodytes) i Vipera ammodytes meridionalis (V. a. meridionalis) (7). U Hrvatskoj prevladava podvrsta V. a. ammodytes koja je osobito česta u Dalmaciji, budući da češće obitava u suhim i krševitim područjima nego u ravničarskim krajevima (8). Obilježje po kojem se najčešće prepoznaje jest trokutasta glava s jasno uočljivim roščićem na vrhu glave. U otrovnim žlijezdama odrasli primjerci imaju 10-45 mg otrova, a jednim ugrizom izlučuju prosječno 20 mg otrova što za čovjeka može biti smrtonosna doza (3).

Zmijski otrovi

Zmijski otrovi složene su smjese proteina i polipeptida, organskih molekula niskih molekularnih masa i različitih anorganskih iona (9-11). Sastavnice otrova pojedinačnim i/ili sinergističkim djelovanjem na različita tkiva, organe i/ili organske sastave doprinose kliničkim manifestacijama otrovanja, pa je uvriježena podjela zmijskih otrova na one s

¹Klinika za infektologiju
Klinički bolnički centar Split
²Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Boris Lukšić, specijalist infektolog
Klinika za infektologiju
Klinički bolnički centar Split
21000 Split, Šoltanska 1
E-mail: boris.luksic1@st.t-com.hr

neurotoksičnim, hematotoksičnim i mitotoksičnim (kardiotoksičnim) djelovanjem (3, 5, 9, 12, 13). S obzirom na mjesto djelovanja sastavnice otrova možemo podijeliti na one s lokalnim i sustavnim djelovanjem. Dosadašnja istraživanja ističu kako međusobne razlike između zmijskih otrova proizlaze iz promjenjive zastupljenosti proteinskih sastavnica koje (ne) pokazuju enzimatsko djelovanje (9, 14). Enzimatski aktivni proteini u zmijskim otrovima su: fosfolipaze A₂ (engl. phospholipase A₂; PLA₂), zink-ovisne metaloproteinaze, serinske proteinaze, oksidaze L-amino kiselina i acetilkolinesteraze (9, 15). Do sada izolirani proteini bez enzimatske aktivnosti su: troprstni toksini (engl. three-finger toxins), α-neurotoksini, disintegrini, lektini C-tipa (engl. C-type lectins), natriuretski peptidi, miotoksini, sekrecijski proteini bogati cisteinom (engl. cysteine-rich secretory protein), čimbenici rasta neurona i vaskularnog endotela, cistatini te inhibitori proteinaza Kunitzovog tipa (9, 15).

Cink-ovisne metaloproteinaze čine približno trećinu ukupnog proteinskog sastava otrova i smatraju se glavnim toksinima (hemoraginima) odgovornim za lokalno oštećenje tkiva na mjestu ugriza (9, 16, 17). Metaloproteinaze iz otrova zmiya (engl. snake venom metalloproteinase; SVMP) imaju sposobnost izravne aktivacije stanica i oslobađanja endogenih bioaktivnih sastavnica usmjerenih prema proteinima bazalne membrane, čimbenicima koagulacije, trombocitima, endotelnim i proupalnim stanicama (9, 15, 18, 19). Histološka istraživanja patogeneze lokalnog hemoragičnog učinka na ultrastrukturnoj razini stanice pokazala su kako se patofiziološki procesi koji dovode do ekstrasvazacije eritrocita uglavnom odvijaju tzv. per rhexis mehanizmom koji se zbiva u kapilarama i obilježen je morfološkim i funkcionalnim promjenama endotelnih stanica poput smanjenja broja pinocitotičkih vezikula, gubitka sloja bazalne lamine i nastajanja pukotina kroz koje plazmatski sadržaj istječe u intersticijski prostor (9, 16, 19). U venulama prevladava tzv. per diapedesis mehanizam u čijoj je osnovi proces širenja međustaničnih spojeva uslijed kontrakcija morfološki nepromijenjenih endotelnih stanica i koji je naj-

vjerojatnije uzrokovan lokalnim upalnim zbivanjima i posredovan oslobođenim medijatorima odgovornima za porast vaskularne propusnosti (16, 20). Hidrolizom glavnih proteina dermalno-epidermalnog spoja SVMP uzrokuju nastanak mjehura (bula) i ulceracija na mjestu ugriza (16). Također, posreduju i u nastajanju upalnog odgovora oslobađanjem citokina iz leukocita i fibroblasta te kemotaktičkih produkata nastalih aktivacijom sustava komplementa (16, 20). Prokoagulacijsko djelovanje SVMP očituje se opetovanom aktivacijom čimbenika X i protrombina što rezultira iscrpljenjem fibrinogena uz izravnu proteolizu krvnih ugrušaka bogatih fibrinom (9, 16, 20). Pojedini predstavnici SVMP stupaju u međudjelovanje i s adhezijom trombocita ovisnom o von Willebrandovom čimbeniku (9, 15, 16, 20).

PLA₂ iz zmijskih otrova (engl. snake venom phospholipase A₂; sPLA₂) jedne su od najbolje istraženih sastavnica koje pokazuju heterogene farmakološke učinke od kojih su najznačajniji neurotoksični i miotoksični (21-23). Većina sPLA₂ djeluje poput β-neurotoksina - vezivanjem za specifične receptore na presinaptičkoj membrani ireverzibilno inhibira oslobađanje acetilkolina u živčano-mišićnoj spojnici i time uzrokuje potpuni prekid prijenosa signala u motoneuronima. Neurotoksičnost iskazuje i fosfolipaznom aktivnošću te blokiranjem kalijevih kanala ovisnim o naponu (15, 24). Miotoksični učinak posljedica je brzih i ireverzibilnih promjena sarkoleme uslijed rušenja cjelovitosti membrane i poremećaja depolarizacije (15, 21). Porast propusnosti stanične membrane praćen je prodorom kalcijevih iona u citosol što dovodi do hiperkontrakcije miofilamenata zaslužnih za daljnje oštećenje sarkoleme, morfološkog i funkcionalnog propadanja mitohondrija i smanjenog stvaranja adenozin trifosfata što vodi staničnoj smrti i nekrozi.

Naša iskustva s ofidizmom u dječjoj dobi s osvrtnom na sukladne radove

U Klinici za infektologiju u Kliničkom bolničkom centru Split tijekom razdoblja od 1. siječnja 1979. do 31. prosinca 2013. godine liječeno je ukupno 160

djece u dobi od 0-18 godina; ukupno 114 (71%) dječaka i 46 (29%) djevojčica (25). Promatrajući raspodjelu zmijskih ugriza prema spolu, uglavnom je veća učestalost ugriza u muškog spola (1, 3, 26-28). Medijan dobi sve djece u spomenutom istraživanju iznosio je 10,5 godina; 11 godina u dječaka i 10 godina u djevojčica (25).

U južnoj Hrvatskoj zmiye otrovnice aktivne su od početka proljeća do kasne jeseni, pa se zmijski ugrizi najčešće događaju u vrijeme obavljanja poljoprivrednih radova i tijekom sportskih i turističkih aktivnosti odraslih i djece (1-3, 6). U europskim zemljama sezonska raspodjela učestalosti zmijskih ugriza vrlo je slična onoj zabilježenoj u Hrvatskoj (1-3). U našem istraživanju većina ugriza dogodila se od početka svibnja do kraja kolovoza (80%), a najviše tijekom svibnja (N=34), lipnja (N=34) i srpnja (N=32) (25). U veljači i prosincu nije zabilježen niti jedan ugriz otrovnice (25). Najveća učestalost ugriza zmiya otrovnica u južnoj Hrvatskoj u odraslih zabilježena je u također svibnju, dok je u Turskoj opisana u lipnju, u Italiji u kolovozu, a u Francuskoj općenito tijekom ljeta (1, 3, 26, 29, 30).

Promatrajući mjesto ugriza, u Europi i u našem istraživanju češće su zabilježeni ugrizi za gornje udove (59%), u odnosu na ugrize za donje udove (40%) i druga područja-prsni koš i vrat (1%) (25). Inokulacija otrova izravno u krvotok i/ili drugdje u blizinu srca uobičajeno dovodi do nastanka toksičnog šoka koji može završiti smrtnim ishodom, kao što se to dogodilo u jednog našeg djeteta (0,6%); 45-dana starog dječaka koji je doživio ugriz izravno za vrat, te koji je preminuo šest sati nakon ugriza poskoka unatoč primjeni protuotrova i svih potpornih mjera (31). Na području Izraela opisana su dva slučaja u kojima su djeca preživjela ugriz zmiye *V. palestinae* za glavu i vrat (32). U Francuskoj su opisana tri slučaja (2,0%) odraslih osoba sa smrtnim ishodom nakon ugriza *V. aspis* i jedan smrtni ishod u djeteta (0,4%) nakon ugriza nespecificirane europske zmiye otrovnice (30, 33). Klasifikacija koja se koristi u svakodnevnoj kliničkoj praksi u cilju prikaza težine kliničke slike ofidizma navedena je kako slijedi:

Tablica 1.
Klasifikacija težine kliničke slike ofidizma nakon ugriza europskih zmija otrovnica (25, 27, 30).

Stupanj	Težina kliničke slike	Klinička obilježja	Liječenje	Prosječna koncentracija otrova u krvi (ng/mL)
0	Suhi ugriz	Vidljiva ugrizna rana, ali bez lokalnih znakova i simptoma otrovanja	Toaleta rane	1,0 ± 0,3
1	Blaga	Bolnost i edem uz odsustvo sustavnih znakova i simptoma otrovanja	Simptomatsko	5,0 ± 1,8
2	Umjerena (srednje teška)	Izražen edem i/ili crvenilo uz hematoma s blagim ili umjerenim sustavnim znakovima i simptomima otrovanja	Protuotrov	32,0 ± 7,0
3	Teška	Izraženi sustavni simptomi i znakovi otrovanja	Protuotrov	126,0 ± 50,0

- vrlo blaga reakcija - pojava lokalnog edema, bez općih znakova i simptoma, osim bolesnikovog straha;
- blaga reakcija - pojava lokalnog ili proširenog edema, s ili bez gastrointestinalnih znakova i simptoma, ali bez pojave općih simptoma;
- srednje teška reakcija - pojava opsežnog edema, šoka koji traje manje od dva sata, te pojava drugih znakova i simptoma srednje teškog otrovanja;
- teška reakcija - pojava šoka koji traje duže od dva sata ili ponovljena pojava šoka, te pojava drugih znakova i simptoma teškog sustavnog otrovanja;
- smrtni ishod - očigledni znakovi sustavnog otrovanja koji završavaju smrtnim ishodom (29, 34, 35).

Novija klasifikacija kliničkih obilježja ofidizma pregledno je prikazana u Tablici 1. Klinička slika otrovanja uzrokovana otrovom poskoka posljedica je hematotoksičnog, neurotoksičnog i kardiotoksičnog djelovanja otrova (3, 12, 13,

15, 25, 31). Edem, crvenilo i krvni podljev na mjestu ugriza uobičajeno se pojavljuju vrlo brzo nakon što je otrov injiciran; unutar dva do četiri sata od ugriza, pa ove kliničke znakove koristimo u svakodnevnoj kliničkoj praksi za razlikovanje ugriza otrovnih zmija od neotrovnih. U ranije provedenim istraživanjima u južnoj Hrvatskoj i Turskoj, edem, crvenilo i krvni podljev zabilježeni su u gotovo svih žrtava zmijskog ugriza (3, 26). Edem i crvenilo na mjestu ugriza zabilježeni su u sve djece u našem istraživanju (Slika 1) (25). Krvni podljev, utvrđen u 97,5% djece, bio je različite veličine; od male i jedva primjetne u području oko mjesta ugriza, pa do znatno veće kada bi

zahvaćao čitavu ruku ili nogu, a katkad i trup. Povećani i/ili bolni regionalni limfni čvorovi opisani su u 48% bolesnika, dok je povraćanje zabilježeno u 21% i proljev u 2,5% bolesnika (25).

Najčešće zabilježena lokalna komplikacija bila je hemoragična bula, zabilježena u 20% djece (Tablica 2, Slika 2), dok je incizija iste, kao postupak izbora liječenja, napravljena u 15,6% djece (25). Lukšić i sur. opisali su pojavu nastanka hemoragične bule u 13% žrtava ugriza zmija otrovnica (3). Tekin i sur. zabilježili su nastanak ove lokalne komplikacije u 18,6% odraslih i 24,4% djece nakon ugriza zmije V. lebetina (26). Nakon hemoragične bule, sljedeća po učestalosti od lokalnih komplikacija u naših bolesnika bila je pojava sindroma mišićnih odvojaka (7,5%), najozbiljnije kirurške komplikacije nakon zmijskog ugriza (25). Pojavnost sekundarnih infekcija u naših bolesnika (0,6%) sukladna je s drugim istraživanjima u kojima su celulitis i apsces opisani u svega 0,9% ispitanika (3, 25). Ovakvi rezultati posljedica su visokog postotka profilaktičke upotrebe antibiotika. U Turskoj je opisana visoka učestalost nastanka nekroze tkiva (13%)

Tablica 2.
Lokalne i opće komplikacije ofidizma u djece (N=160) (25).

Komplikacije	N (%)
Lokalne	
Hemoragična bula	32 (20,0)
Sindrom mišićnih odvojaka	12 (7,5)
Nekroza kože i/ili mišića	7 (4,4)
Tromboza i/ili tromboflebitis	1 (0,6)
Infekcije	1 (0,6)
Opće	
Kljenut moždanih živaca	18 (11,2)
(Pred)šokno stanje	11 (7,0)
Somnolencija	8 (5,0)
Sopor ili koma	1 (0,6)
Poremećaji zgrušavanja krvi	5 (3,1)
Oštećenje bubrega	4 (2,5)
Oštećenje jetre	3 (2,0)



Slika 1.
Edem i hematoma nastali nakon ugriza poskoka za dorzum lijeve šake u četverogodišnjeg dječaka - izvorna fotografija (25).



Slika 2.
Hemoragična bula nastala u četverogodišnjeg djeteta nakon ugriza poskoka za peti prst desne šake - izvorna fotografija (25).

u djece na mjestu ugriza otrovnice (36). Također, napravljena je statistička usporedba kliničke slike otrovanja u odraslih i djece, te je opisan statistički značajno češći nastanak nekroze tkiva na mjestu zmijskog ugriza u djece u odnosu na odrasle (29,3% prema 9,6%), a zabilježen je i statistički značajno učestaliji nastanak lokalnih komplikacija u djece u usporedbi s odraslim bolesnicima (33,3% prema 7,8%) (26, 36).

Najučestalije opće komplikacije sustavnog otrovanja, nastale uslijed neurotoksičnog djelovanja zmijskog otrova, bile su kljenuti moždanih živaca (11,2%; Tablica 2) i to najčešće trećeg moždanog živca, što se klinički manifestiralo obostranom ptozom kapaka, opisanom u sve djece (25). Osim ptoze kapaka, 4,4% bolesnika imalo je i opftalmoplegiju, 2,0% disfagiju, a jedno dijete (0,6%) imalo je i disfoniju i disfagiju (25). Neurološka oštećenja uobičajeno su se javljala dva do šest sati nakon ugriza i u potpunosti bi nestala nakon 72 sata (25). Djeca koja su osim ptoze kapaka imala i druga neurološka oštećenja, potpuno su se oporavila nakon prosječno četiri do šest dana od trenutka ugriza (25). U južnoj Hrvatskoj ranije je opisano 16% bolesnika s parezom moždanih živaca što se očitovalo ptozom kapaka, oftalmoplegijom, disfagijom i disfonijom (3). U Francuskoj je zabilježeno 8% bolesnika s ptozom kapaka nakon ugriza *V. aspis* i 1,8% bolesnika s neurološkim oštećenjem nastalim nakon ugriza ostalih europskih zmiya otrovnica (30, 33). U Mađarskoj je opisan slučaj neurotoksičnosti *V. berus* koji se u prethodno zdrave dvanaestogodišnje djevojčice očitovao proširenim zjenicama, poremećajem akomodacije zjenica i ptozom kapaka (37). U Italiji su zabilježena ukupno 24 slučaja s neurotoksičnim manifestacijama, od kojih su petero bila djeca i sva su imala ptozu kapaka i poremećaje vida, dok ih je dvoje imalo oftalmoplegiju, opću mišićnu slabost i slabost žvačnih mišića (38). U suprotnosti s navedenim, Boels i sur. tijekom desetogodišnjeg razdoblja u Francuskoj opisali su 268 slučajeva umjerene i teške kliničke slike sustavnog otrovanja, no bez zabilježenih slučajeva neurotoksičnosti nakon ugriza europskih zmiya otrovnica (39). U našem istraživanju

Tablica 3.
Prikaz težine kliničke slike ofidizma u djece (N=160) (25).

Težina otrovanja	Dobna skupina (godine)				Trajanje hospitalizacije (prosjeck u danima)
	0-7	8-14	15-18	Ukupan N (%)	
Blaga	2	7	6	15 (9,4)	3
Umjerena	10	28	18	56 (35,0)	6
Srednje teška	18	17	14	49 (30,6)	9
Teška	19	14	6	39 (24,4)	13
Smrtni ishod	1	0	0	1 (0,6)	1

klinički vidljive manifestacije neurotoksičnog djelovanja otrova poskoka bile su jasno uočljive dva do šest sati od trenutka ugriza, što je u sukladnosti s drugim provedenim istraživanjima (3, 25, 38). Prosječno trajanje neuroloških oštećenja u naših bolesnika bilo je 72 sata što je jednako navedenom u istraživanju autora Lonati i sur. (25, 38). Kvantitativni poremećaji svijesti zabilježeni su u ukupno 5,6% djece; somnolencija je zabilježena kao najučestalija (5,0%), dok je jedno dijete bilo soporozno, a potom u komi (0,6%; Tablica 2) (25). Simptomi šoka ili prijetećeg šoka zabilježeni su u 7% djece (Tablica 2) (25). Ozay i sur. u Turskoj opisali su pojavu šoka u 5,2% djece, što je vrlo slično (5,1%) s istraživanjem provedenim u Hrvatskoj (3, 36). Poremećaji zgrušavanja krvi, kao izraz hematotoksičnog djelovanja otrova poskoka, zabilježeni su u 3,1% djece (Tablica 2) (25). Najmanje učestale i blage opće komplikacije bile su oštećenja bubrega (2,5%) i jetre (2,0%) zabilježene kao prolazan porast specifičnih laboratorijskih biljega (Tablica 2) (25).

Doza otrova injicirana u ljudski organizam ovisna je o veličini zmiye, lokalizaciji ugriza i obilježjima žrtve. Zbog relativno manje tjelesne mase, djeca dobivaju veću dozu otrova na jedinicu tjelesne mase. Iako ugrizi zmiya otrovnica imaju sličnu kliničku sliku u odraslih i djece, težina kliničke slike otrovanja ozbiljnija je u djece i komplikacije ofidizma češće su u dječjoj dobi (1, 2). U našem istraživanju teška klinička slika otrovanja opisana je u 24,4% sve djece, najčešće u dobnoj skupini 0-7 godina (Tablica 3) (25). Paret i sur. u Izraelu opisali su isti postotak (40,5%) djece sa teškom i

srednje teškom kliničkom slikom ofidizma i to nakon ugriza *V. palestinae* (32). Tekin i sur. u Turskoj zabilježili su 56,9% slučajeva umjereno teškog otrovanja nakon ugriza *V. lebetina* i 8,1% djece s blagom kliničkom slikom otrovanja (26). U Francuskoj je zabilježeno 25% slučajeva blage kliničke slike otrovanja, 58% slučajeva umjerene i 17% slučajeva teške kliničke slike otrovanja nakon ugriza *V. aspis* (30). U našem istraživanju opisano je 30,6% djece sa srednje teškom i 9,4% s blagom kliničkom slikom otrovanja (25). Prosječno trajanje hospitalizacije u našem istraživanju bilo je nešto duže nego što je to opisano u drugim istraživanjima, što korelira s težinom kliničke slike otrovanja i dobi djece (25, 29, 30, 35, 38, 39).

Ofidizam je medicinsko stanje koje zahtijeva hitno zbrinjavanje. U trenutku ugriza žrtva bi trebala mirovati, mjesto ugriza trebalo bi očistiti i u slučaju ugriza za udove isti bi trebalo imobilizirati. Drugi oblici alternativne i/ili laičke (samo)pomoći nisu preporučeni. Ukupno 26% djece u našem istraživanju primilo je prvu medicinsku pomoć u izvanbolničkim uvjetima, a 74% u bolničkoj ustanovi (25). Određeni broj bolesnika primio je prvu pomoć na mjestu događaja od strane nestručne osobe i/ili si je pružio samopomoć, no zanimljivo je istaknuti kako imobilizacija ekstremiteta uopće nije bila primijenjena. Ovakav oblik (laičke) prve pomoći u praksi se vrlo rijetko koristi, no primjena iste je opravdana. Kada je žrtvi pružena prva (ne)stručna pomoć na mjestu događaja, bolesnika treba prevesti u najbližu medicinsku ustanovu kako bi se na vrijeme procijenila težina kliničke slike i podu-

zele potrebne mjere liječenja. Prilikom dolaska u bolnicu svi naši bolesnici primili su antiviperini serum i antitetaničku profilaksu, a gotovo svi bolesnici primili su i antibiotike (96%), kortikosteroide (84%), te antihistaminike (71%) (25). Raspodjela bolesnika prema dozi antiviperinog seruma bila je sljedeća; 78,1% bolesnika primilo je jednu, 20,6% dvije i 1,3% djece primilo je tri doze specifičnog seruma (25). Na našem području primjena antiviperinog seruma preporuča se u slučajevima srednje teške i teške kliničke slike otrovanja, posebno u djece, stoga je uporaba istog zabilježena nešto češće nego što je to u sukladnosti s težinom kliničke slike otrovanja (1, 2, 25, 28, 32). U istraživanju Lukšića i sur. sve žrtve zmijskog ugriza primile su antiviperini serum, a komplikacije nakon njegove primjene bile su rijetke (3). U istraživanju Tekina i sur. sve žrtve koja su doživjela ugriz zmije *V. lebetina* primila su protuotrov, dok ih je dvoje doživjelo alergijsku reakciju nakon primjene istog (26). U suprotnosti s navedenim, Paret i sur. opisali su primjenu protuotrova u 43% žrtava koji su doživjeli ugriz *V. palestinae* (32). U Mađarskoj 31,1% žrtava primilo je specifični protuotrov, a dva bolesnika (3,3%) doživjela su anafilaktičku reakciju nakon primjene istog (27). Boles i sur. u Francuskoj koristili su antiviperini serum Viperfav® u svim slučajevima umjerene i teške kliničke slike otrovanja u odraslih i djece, te nisu zabilježili anafilaktičke reakcije na primijenjeni serum, dok je dvoje bolesnika 9-11 dana nakon primanja seruma doživjelo serumsku bolest (39). De Haro i sur., kao i Jollivet i sur., nisu zabilježili niti jednu ranu kao ni kasnu alergijsku reakciju nakon primjene antiviperinog seruma Viperfav® (30, 33). Svi naši bolesnici primili su antiviperini serum kojeg je proizvodio Imunološki zavod u Zagrebu i nije zabilježena niti jedna rana i/ili kasna komplikacija nakon primjene istog (25). Izrazita oteklina na mjestu ugriza povećava tkivni tlak unutar tijesnog koštano-mišićnog prostora što može uzrokovati nastanak sindrom mišićnih odvojaka, tzv. kompartment sindrom (3, 6, 40). Kompartiment sindrom uobičajeno češće nastaje nakon ugriza za gornje udove (26, 27). Ukupno 26% djece bilo je podvrgnuto kirurškoj intervenciji (25).

Najučestaliji kirurški zahvat bila je incizija hemoragične bule (15,6%), a potom je slijedila fasciotomija (7,5%) koja je bila izvršena u svim slučajevima nastanka kompartment sindroma (25). Malina i sur. u Mađarskoj zabilježili su izvođenje fasciotomije u 8,3% bolesnika koji su doživjeli ugriz egzotične zmije, no nisu zabilježili niti jedan slučaj nastanka kompartment sindroma u žrtava izloženih ugrizu zmija *V. berus* i *V. ursinii* u općoj populaciji (27). Ozay i sur. u Turskoj opisali su također relativno visok postotak nastanka kompartment sindroma (9,1%) u djece i to nakon ugriza europskih zmija otrovnica (36). U istraživanju Tekina i sur. kompartment sindrom bio je najčešća zabilježena komplikacija zmijskog ugriza u odraslih nakon ugriza zmije *V. lebetina*; opisan u 3% slučajeva, dok su Paret i sur. u Izraelu zabilježili 5,4% slučajeva nastanka kompartment sindroma u djece nakon ugriza *V. palestinae* (26, 32). Lukšić i sur. u Hrvatskoj opisali su pojavu nastanka kompartment sindroma u 1,8% žrtava ugriza europskih otrovnica i u svih je napravljena fasciotomija (3). Fasciotomija bi trebala biti napravljena u svih bolesnika s kliničkom slikom kompartment sindroma u kojih je isti procijenjen neurovaskularnim pregledom, te potvrđen mjerenjem tlaka u mišićnom odvoju koji iznosi više od 30 mmHg. Nekrektomija (2,5%) je u naših bolesnika rađena samo u slučajevima izrazito opsežne nekroze kože i mišića na mjestu ugrizne rane (25). U našem istraživanju nije zabilježeno izvođenje amputacije dijela ili čitavog ekstremiteta (25). Svi bolesnici koji su bili liječeni kirurškim postupcima uspješno su se oporavili.

Zaključak

Ugrizi zmija otrovnica u dječjoj dobi na našem području relativno su česti, stoga je potrebno pravovremeno klinički procijeniti lokalne i sustavne manifestacije otrovanja, te u slučajevima srednje teške i teške kliničke slike ofidizma primijeniti specifični antiviperini serum i sve mjere intenzivnog liječenja.

Kratice:

PLA₂ - fosfolipaza A₂ (engl. phospholipase A₂)
sPLA₂ - fosfolipaze A₂ iz zmijskih otrova (engl. snake venom phospholipase A₂)

SVMP - metaloproteinaze iz otrova zmija (engl. snake venom metalloproteinase).

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/doi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./ *All authors have completed the Unified Competing Interest form at www.icmje.org/doi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.*

LITERATURA

1. Chippaux JP. Epidemiology of snakebites in Europe: a systematic review of the literature. *Toxicol.* 2012; 59: 86-99.
2. Chippaux JP, Saz-Parkinson Z, Amate Blanco JM. Epidemiology of snakebite in Europe: comparison of data from the literature and case reporting. *Toxicol.* 2013; 76: 206-13.
3. Lukšić B, Bradarić N, Prgommet S. Venomous snakebites in southern Croatia. *Coll Antropol.* 2006; 30: 191-7.
4. WHO Expert Committee on Biological Standardization. WHO Guidelines for the Production, Control and Regulation of Snake Antivenom Immunoglobulins. Geneva; Switzerland: 2010.
5. Ferquel E, de Haro L, Jan V, Guillemain I, Jourdain S, Teynié A, d'Alayer J, Choumet V. Reappraisal of *Vipera aspis* venom neurotoxicity. *PLoS One.* 2007; 2: 1194.
6. Radonić V, Budimir D, Bradarić N, Lukšić B, Sapunar D, Vilović K. Envenomation by the horned viper (*Vipera ammodytes*). *Mil Med.* 1997; 162: 179-82.
7. Georgieva D, Risch M, Kardas A, Buck F, von Bergen M, Betzel C. Comparative analysis of the venom proteomes of *Vipera ammodytes ammodytes* and *Vipera ammodytes meridionalis*. *J Proteome Res.* 2008; 7: 866-86.
8. Mohorović A, Božinović S, Prpić B, Ilijanić Lj, Huber Đ, Tvrtković N i sur. Prirodna baština Hrvatske. Zagreb: Buvina doo. 1995/1996; 2: 209-12.

9. Kurtović T. Uloga glavnih toksičnih komponenti otrova poskoka (*Vipera ammodytes*) u njegovoj imunogenosti s posebnim osvrtom na hemoragične metaloproteinaze (doktorski rad). Zagreb: Sveučilište u Zagrebu; 2013.
10. Markland FS. Snake venoms and the hemostatic system. *Toxicon*. 1998; 36: 1749-1800.
11. Ramos OHP, Selistre-de-Araujo HS. Snake venom metalloproteinases - structure and function of catalytic and disintegrin domains. *Comp Biochem Phys*. 2006; 142: 328-46.
12. Lukšić B, Brizić I, Lang Balija M, Modun D, Culić V, Halassy B, Salamunić I, Boban M. 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: 434-40.
13. Karabuva S, Lukšić B, Brizić I, Latinović Z, Leonardi A, Križaj I. Ammodytin L is the main cardiotoxic component of the *Vipera ammodytes ammodytes* venom. *Toxicon*. 2017; 139: 94-100.
14. Calvete JJ, Juárez P, Sanz L. Snake venomomics. Strategy and applications. *J. Mass Spectrom*. 2007; 42: 1405-14.
15. Sajević T, Leonardi A, Križaj I. An overview of hemostatically active components of *Vipera ammodytes ammodytes* venom. *Toxin Reviews*. 2013; 33: 33-6.
16. Gutiérrez JM, Theakston RD, Warrell DA. Confronting the neglected problem of snake bite envenoming: The need for a global partnership. *PLoS Med*. 2006; 3: 150.
17. Fox JW, Serrano SMT. Insights into and speculations about snake venom metalloproteinase (SVMP) synthesis, folding and disulfide bond formation and their contribution to venom complexity. *FEBS J*. 2008; 275: 3016-30.
18. Leonardi A, Gubenšek F, Križaj I. Purification and characterisation of two hemorrhagic metalloproteinases from the venom of the long-nosed viper, *Vipera ammodytes ammodytes*. *Toxicon*. 2001; 40: 55-62.
19. Escalante T, Rucavado A, Fox JW, Gutiérrez JM. Key events in microvascular damage induced by snake venom hemorrhagic metalloproteinases. *J. Proteomics*. 2011; 74: 1781-94.
20. Gutiérrez JM, Rucavado A, Escalante T, Díaz C. Hemorrhage induced by snake venom metalloproteinases: biochemical and biophysical mechanisms involved in microvessel damage. *Toxicon*. 2005; 45: 997-1011.
21. Lomonte B, Gutiérrez JM. Phospholipases A₂ from viperidae snake venoms: how do they induce skeletal muscle damage? *Acta Chim. Slov*. 2011; 58: 647-59.
22. Pungercar J, Križaj I. Understanding the molecular mechanism underlying the presynaptic toxicity of secreted phospholipases A₂. *Toxicon*. 2007; 50: 871-92.
23. Montecucco C, Gutiérrez JM, Lomonte B. Cellular pathology induced by snake venom phospholipase A₂ myotoxins and neurotoxins: common aspects of their mechanisms of action. *Cell. Mol. Life Sci*. 2008; 65: 2897-912.
24. Križaj I. Ammodytoxin: a window into understanding presynaptic toxicity of secreted phospholipases A₂ and more. *Toxicon*. 2011; 58: 219-29.
25. Karabuva S, Vrkić I, Brizić I, Ivić I, Lukšić B. Venomous snakebites in children in southern Croatia. *Toxicon*. 2016; 112: 8-15.
26. Tekin R, Sula B, Cakir G, Aktar F, Deveci Ö, Yolbas I, Çelen MK, Bekcibasi M, Palanci Y, Dogan E. Comparison of snakebite cases in children and adults. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19: 2711-6.
27. Malina T, Krecsák L, Korsós Z, Takács Z. Snakebites in Hungary - Epidemiological and clinical aspects over the past 36 years. *Toxicon*. 2008; 51: 943-51.
28. Campbell BT, Corsi JM, Boneti C, Jackson RJ, Smith SD, Kokoska ER. Pediatric snakebites: lessons learned from 114 cases. *J Pediatr Surg*. 2008; 43: 1338-41.
29. Pozio E. Venomous snake bites in Italy: epidemiological and clinical aspects. *Trop Med Parasitol*. 1988; 39: 62-6.
30. De Haro L, Glaizal M, Tichadou L, Blanc-Brisset I, Hayek-Lanthois M. Asp Viper (*Vipera aspis*) envenomation: experience of the Marseille Poison Centre from 1996 to 2008. *Toxins (Basel)*. 2009;1: 100-12.
31. Lukšić B, Čulić 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.
32. Paret G, Ben-Abraham R, Ezra D, Shrem D, Eshel G, Vardi A, Winkler E, Barzilay Z. *Vipera palaestinae* snake envenomations: experience in children. *Hum Exp Toxicol*. 1997; 16: 683-7.
33. Jollivet V, Hamel JF, de Haro L, Labadie M, Saporì JM, Cordier L, Villa A, Nisse P, Puskarczyk E, Berthelon L, Harry P, Boels D. European viper envenomation recorded by French poison control centers: A clinical assessment and management study. *Toxicon*. 2015; 108: 97-103.
34. Reid HA. Adder bites in Britain. *Br Med J*. 1976; 2: 153-6.
35. Persson H, Irestedt B. A study of 136 cases of adder bite treated in Swedish hospitals during one year. *Acta Med Scand*. 1981; 210: 433-9.
36. Ozay G, Bosnak M, Ece A, Davutoglu M, Dikici B, Gurkan F. Clinical characteristics of children with snakebite poisoning and management of complications in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics International*. 2005; 47: 669-75.
37. Malina T, Babocsay G, Krecsák L, Erdész C. Further clinical evidence for the existence of neurotoxicity in a population of the European adder (*Vipera berus berus*) in eastern Hungary: second authenticated case. *Wilderness Environ Med*. 2013; 24: 378-83.
38. Lonati D, Giampreti A, Rossetto O, Petrolini VM, Vecchio S, Buscaglia E, Mazzoleni M, Chiara F, Aloise M, Gentili A, Montecucco C, Coccini T, Locatelli CA. Neurotoxicity of European viperids in Italy: Pavia Poison Control Centre case series 2001-2011. *Clin Toxicol (Phila)*. 2014; 52: 269-76.
39. Boels D, Hamel JF, Bretaudeau Deguigne M, Harry P. European viper envenomings: Assessment of ViperfavTM and other symptomatic treatments. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012; 50: 189-96.
40. Buntain WL. Successful venomous snakebite neutralization with massive antivenin infusion in a child. *J Trauma*. 1983; 23: 1012-4.

Summary

VENOMOUS SNAKEBITES IN CHILDREN

Boris Lukšić, Sijetlana Karabuva

The nose-horned viper (Vipera ammodytes) is the most venomous European snake. Its venom is known as haematotoxic, myotoxic and neurotoxic but it exerts also cardiotoxic effects. Snake venom metalloproteinases are most responsible for haematotoxic manifestation of poisoning and snake venom phospholipases A₂ contribute to neurotoxicity and myotoxicity. In southern Croatia most snakebites are noticed during warm months when humans are occupied in performing rural activities, and children are playing outdoors. The bites on the upper limbs are described more often. Local swelling, discoloration of skin and ecchymosis in the place of bite, usually occur soon after the venom is inoculated or within two to four hours, and those signs we use in every-day-practice to clinically differentiate a venomous from a non-venomous bite. The inoculation of the venom into the bloodstream usually leads to toxic shock which may rapidly end lethal. In our study the most common local complications were haemorrhagic blisters followed by compartment syndrome, and the most dominated general complication was cranial nerve paresis or paralysis, usually manifested as the oculomotorius nerve lesion with bilateral palpebral ptosis that recovered approximately 72 hours after the bite. In general, snake poisoning can vary from mild and moderate to severe with obvious systemic toxicity, or be even fatal. According to the severity of poisoning, children suffer from moderate or severe envenomation, but lethal cases are rarely reported. In our study only one child passed away because of snakebite directly on the neck. Snakebites are medical emergency cases and require prompt medical intervention, especially in cases of severe envenomation and life-threatening conditions. Administering antivenom and other conservative and supportive therapy intent to prevent permanent disability and lethal outcomes after experiencing snakebite envenomation. All our patients received antivenom produced by the Institute of Immunology in Zagreb and found no complication after providing it.

Descriptors: SNAKE VENOM, VIPERA AMMODYTES, ANTIVENOM, PEDIATRIC

Primljeno/Received: 28. 2. 2018.

Prihvaćeno/Accepted: 27. 3. 2018.