Otrovanje zmijskim otrovom na području Splitsko-dalmatinske županije 2009. - 2020.

Brešić, Ines

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:056005

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET
UNIVERSITAS STUDIORUM SPALATENSIS
FACULTAS MEDICA

Repository / Repozitorij:

MEFST Repository

zir.nsk.hr

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Ines Brešić

OTROVANJE ZMIJSKIM OTROVOM NA PODRUČJU SPLITSKO-DALMATINSKE ŽUPANIJE 2009.-2020.

Diplomski rad

Akademska godina:
2020./2021.

Mentor:
izv. prof. dr. sc. Boris Lukšić

Split, srpanj 2021.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Podjela zmija 2
1.2. Epidemiološke značajke zmija otrovnica u svijetu i Europi 3
1.3. Vrste zmija u Hrvatskoj i njihova rasprostranjenost 4
1.3.1. Poskok 4
1.3.2. Riđovka 4
1.3.3. Žutokrug 5
1.4. Građa i uloga otrovnog aparata 5
1.5. Zmijski otrov i patogeneza otrovanja zmijskim otrovom 6
1.6. Klinička prezentacija ofidizma 7
1.7. Načini liječenje otrovanja zmijskim otrovom 10
1.7.1. Prva pomoć 10
1.7.2. Antiviperini serum 11
1.7.3. Ostali terapijski postupci 12
1.8. Prevencija zmijskog ugriza 13
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 14
3. MATERIJALI I METODE 16
3.1. Ustroj istraživanja 17
3.2. Metode prikupljanja podataka 17
3.3. Ispitanici 17
3.4. Statistička obrada podataka 17
4. REZULTATI 19
5. RASPRAVA 31
6. ZAKLJUČCI 36
7. LITERATURA 39
8. SAŽETAK 44
9. SUMMARY 46
10. ŽIVOTOPIS 48
11. DODATAK 50

ZAHVALA

Zahvaljujem mentoru profesoru Lukšiću na posvećenom vremenu i pomoći pri izradi diplomskog rada.

Posebno hvala mojim najbližima: obitelji, prijateljima i kolegama koji su mi bili podrška i motivacija tijekom svih ovih godina studiranja.

A najviše hvala mojoj Ružici, mojoj kolegici, cimerici, prijateljici i sestri blizanki. Hvala što si uvijek vjerovala u mene.

1. UVOD

Ofidizam je naziv za otrovanje zmijskim otrovom (od grč. *óphis*, zmija). Zmije otrovnice su najznačajnije otrovne životinje. Godišnje 5,4 milijuna ljudi ugrize zmija, a pola od toga broja bude otrovano zmijskim otrovom. Oko 400 000 ljudi godišnje zbog posljedica ofidizma imaju trajna fizička i psihička oštećenja (sljepoća, amputacija ekstremiteta, PTSP itd.), a 120 000 ih godišnje umre. Vjeruje se da je broj zmijskih ugriza puno veći, jer pacijenti ne zatraže liječničku pomoć zbog nedostupnosti zdravstvene skrbi ili se priklanjaju metodama tradicionalne medicine. Danas dolazi do porasta broja ugriza zmija otrovnica. To se događa zbog klimatskih promjena, te zbog porasta trenda držanja egzotičnih zmija otrovnica kao kućnih ljubimaca. Otrovanje zmijskim otrovom nije samo medicinski problem nego i ekonomski, te socijalni. Zbog toga je Svjetska zdravstvena organizacija (od engl. *World Health Organization*-WHO), 2019. godine, objavila strategiju prevencije i kontrole otrovanja zmijskim ugrizom. Cilj je smanjiti smrtnost i onesposobljenje uzrokovano ofidizmom za 50% do 2030. godine (1-7).

1.1. Podjela zmija

U svijetu postoji preko 3 000 vrsta zmija, a oko 300 ih je opasno za čovjeka (8). Od 15 obitelji zmija četiri su otrovnice: *Viperidae* (ljutice), *Elapidae* (guje), *Colubridae* (guževi) i *Atractaspididae* (podzemne otrovnice u Africi i Srednjem Istoku) (9). Zmije pripadaju skupini aktivno otrovnih životinja (fanerotoksične životinje). Posjeduju otrovni sustav za proizvodnju otrova koji im služi za obranu ili lov (2). S obzirom na građu otrovnog aparata zmije dijelimo na neotrovnice, poluotrovnice i otrovnice (1). Neotrovnice posjeduju otrovnu žlijezdu koja kroz izvodne kanale slijeva toksični sekret u usnu šupljinu i tako ubija životinje kojima se hrani. Glatkozubice (*aglyphae*) spadaju u neotrovnice i nemaju zube. S obzirom na građu otrovnog zuba tri su skupine zmija: cjevozubice (*solenoglyphae*), prednjožljebozubice (*proteroglyphae*) i stražnjožljebozubice (*opistoglyphae*). Cjevozubice i prednjožljebozubice su zmije otrovnice. Cjevozubice (*solenoglyphae*) imaju dugi, šuplji otrovni zub nalik na injekcijsku iglu. Pokretan je i položen u naboru sluznice, a pri ugrizu se uspravlja. Njihova karakteristika je da imaju rezervne otrovne zube koje svakih šest tjedana odbace i zamijene novima. Prednjožljebozubice (*proteroglyphae)* imaju otrovnu žlijezdu koja je preko izvodnog kanala spojena s žljebastim zubom koji je smješten sprijeda. Stražnjožljebozubice (*opisthoglyphae)* su poluotrovnice. Imaju otrovni zub s žlijebom kroz koji se cijedi otrov i vezu s otrovnom žlijezdom. Njihov zub je smješten straga u gornjoj čeljusti i nije namijenjen ujedanju. U posebnu vrstu zmija spadaju zmije pljuvačice. One imaju sposobnost pljuvanja otrova i do jedan metar daleko. Za ljude su opasne ukoliko taj otrov dospije u oko ili ranu.

Nema ih u Europi (1, 2, 9, 10, 11). Obitelji ljutica (*Viperidae*) pripadaju dvije podobitelji: prave ljutice (*Viperinae*) i čegrtuše (*Crotalinae*) (12).

1.2. Epidemiološke značajke zmija otrovnica u svijetu i Europi

Zmije najviše obitavaju na prostorima tropskog i subtropskog pojasa (Indija, Malajski arhipelag, Brazil, Srednja Amerika, južni dijelovi SAD-a i neki dijelovi Afrike) (1). Na kopnu zmije otrovnice nalazimo na visinama do 4 000 metara nadmorske visine, a morske zmije u dubinama i do 100 metara (13). Iako u Europi nije velika raznolikost vrsta zmija kao u Aziji i Americi, broj smrtnih ishoda nakon ugriza zmije nije zanemariv. Godišnja stopa zmijskih ugriza u Europi je oko 7 500, broj ljudi koji razviju kliničku sliku teškog otrovanja je oko tisuću godišnje, a svake tri godine jedna osoba umre od posljedica otrovanja zmijskim otrovom. Djeca i muškarci su rizične skupine. Najčešće se ugrizi zmija pojavljuju u ruralnim sredinama, a povezani su s poljoprivrednim radovima, rekreativnim aktivnostima i sportom, uglavnom u proljetnim i ljetnim mjesecima. Zbog toga su u najvećem riziku od ugriza zmije otrovnice poljoprivrednici, ribari, lovci, turisti i ljudi koji rade s otrovnim zmijama. U 90% slučajeva mjesto ugriza je ispod lakta na ruci i ispod koljena na nozi (1, 14, 15).

Najrasprostranjenije zmije otrovnice na svijetu su kobre (*Elapidae*). Obitavaju na kontinentima Amerike, Azije, Afrike i Australije. Čegrtuše (*Crotalinae*) su najbrojnije na prostoru Sjeverne, Srednje i Južne Amerike, a prave ljutice (*Viperinae*) su rasprostranjene od Europe, preko Afrike pa do srednje i jugoistočne Azije (2). U Americi *Crotalinae* uzrokuju 99% svih ugriza (16). U Europi su prisutne samo *Viperidae* i to *Viperinae* (prave ljutice): *Vipera berus* (riđovka)*, Vipera ammodytes* (poskok)*, Vipera ursinii* (žutokrug), *Vipera aspis* (talijanska ljutica) i *Vipera latasti* (španjolska ljutica) (1, 2). Riđovka (*Vipera berus*) je najrasprostranjenija europska otrovnica (17). Nalazimo je sjeverno do Antartika, južno do sjeverozapadne Španjolske, preko sjeverne Italije i na većini prostora Balkana. Druge tri ljutice u Europi su: *Vipera aspis* u zapadnoj i centralnoj Europi, *Vipera ammodytes* na Balkanu i *Vipera ursinii* u istočnoj Europi (18). Poskok (*Vipera ammodytes ammodytes*) je najveća i najotrovnija zmija otrovnica u Europi (19, 20, 21, 22).

1.3. Vrste zmija u Hrvatskoj i njihova rasprostranjenost

Od 14 vrsta zmija u Hrvatskoj tri su otrovnice, dvije poluotrovnice, a devet ih je neotrovno (12, 23-27). Tri zmije otrovnice u Hrvatskoj su: poskok (*Vipera ammodytes*), riđovka (*Vipera berus*) i žutokrug (*Vipera ursinii*) (12, 23, 24, 28). Na Cresu, Lošinju, Lastovu, Šolti, Dugom otoku, Visu i Kornatima otrovne zmije ne obitavaju (1). Hrvatske poluotrovnice su zmajur ili zrva (*Malpolom monspessulanum*) i crnokrpica ili pržac (*Telescopus fallax*). Nakon ugriza zmajura nastaje samo blaža lokalna reakcija s bolom na mjestu ugriza. Iako crnokrpica ima otrovan ugriz, zbog malih usta ne može iskoristiti svoje otrovne zube, pa je klinička slika ista kao i nakon ugriza zmajura (2, 23, 26, 27). Devet neotrovnih zmija u Hrvatskoj su bjelouška (*Natrix natrix*), ribarica (*Natrix resselata*), smukulja (*Coronella austrica*), kravosac (*Elaphe quatrolineata*), crna poljarica (*Coluber viridi-flavus*), šara poljarica (*Coluber gemonensis*) i šilac (*Coluber najadum*) (2).

1.3.1. Poskok

Poskok je najrasprostranjenija zmija otrovnica u Hrvatskoj i zbog toga najčešće napada i ugriza ljude. Ima otrov hemotoksičnog, a manjim dijelom neurotoksičnog i kardiotoksičnog učinka (28, 29). Obitava na sunčanom, kamenitom području, a u nizinskim predjelima unutrašnjosti Hrvatske nije uočen (28). Može narasti i do jednog metra duljine. Postoji u raznim varijantama boja. Mužjaci su uglavnom pepeljasto sivi, dok su ženke smeđe. Poskok ima crnu poprečno-prugastu *cik-cak* šaru duž leđa. Zjenica oka mu je okomita, što je znak da vidi i po noći. Roščić na vrhu glave ga razlikuje od ostalih zmija. U napadu može „skočiti“ i do 30 cm. Ženke rađaju 10-20 mladih. U žlijezdama otrovnicama količina otrova je 10-35 mg (12, 23, 26, 27, 30).

1.3.2. Riđovka

Najčešće obitava u ravninskim predjelima, ali se može naći i na područjima do 3 000 metara nadmorske visine. Ponekad ulaze u vodu, a dobro podnose i hladnoću (2, 26). Otrov joj je hemotoksičnog djelovanja s elementima neurotoksičnosti (28). Ima bjelkastu prugu uz rub gornje čeljusti, veliko okruglo oko s crvenim odsjajem, te širu i više okruglu glavu od poskoka (2, 26). Boja joj varira od sive, plavo-sive, smeđe, zeleno-smeđe, crveno-smeđe do crne (31). Nekad može narasti do 90 cm, ali uglavnom je dugačka do 65 cm (30). Ženke ne rađaju mlade, nego polažu do 15 jaja. U žlijezdama otrovnicama se nalazi 5-18 mg otrova (2, 12, 16).

1.3.3. Žutokrug

Žutokrug je najmanje zastupljena otrovnica u Hrvatskoj i najmanje je opasan. Njegov otrov je citotoksičan, ali uglavnom slabog djelovanja (28). Duljine je do 50 cm, a boja mu varira od svijetlosive do svijetlosmeđe (2, 12, 26). Obitava na većim nadmorskim visinama, do 1 800 m (30).

1.4. Građa i uloga otrovnog aparata

Otrovni aparat zmija otrovnica je građen od otrovne žlijezde, izvodnih kanala i otrovnih zubi (9, 10). Otrovne žlijezde su modificirane žlijezde slinovnice. Njihova funkcija je prvotno bila proizvodnja sekreta koji olakšava probavu (1). Danas je funkcija žlijezde slinovnice stvaranje zmijskog otrova koji imobilizira, ubija i probavlja plijen, ali služi i u obrani od predatora (28). Žlijezda je smještena iza oka. U *aglifa* i *opistoglifa* pruža se iza i preko gornje slinovnice, a u *proteroglifa* žlijezda zauzima prednji i srednji dio temporalne regije i odijeljena je od gornje slinovnice. *Solenoglifae* imaju također samostalnu žlijezdu. U svih zmija otrovni sekret je smjesa seroznog otrova i sluzavog sekreta. Žlijezde koje produciraju toksični otrov imaju i otrovnice i neotrovnice, a međusobno se razlikuju u građi otrovnog zuba. U *aglifa* izvodni kanal je kratak i završava uz stražnji dio donje čeljusti u sluznici obraza. One su neotrovnice i imaju obični puni zub bez komunikacije žlijezde i zuba. Poluotrovnice (*opistoglifae*, stražnjožljebozubice) imaju žljebasti zub iz kojeg teče sekret otrovne žlijezde, ali je zub smješten straga u gornjoj čeljusti pa nije pogodan za ugriz. Prednjožljebozubice (*proteroglifae*) imaju dugi izvodni kanal koji izlazi iz žlijezde i završava na stražnjem dijelu gornje čeljusti ulijevajući se u bazu otrovnog zuba. Kao što im ime kaže (prednjožljebozubice) njihov zub je žljebast. Cjevozubice (*solenoglifae*) imaju dugi izvodni kanal koji se širi na ulazu u šupljinu zuba. Zub im je savršen, dug, pokretan i šupalj s otvorom na vrhu. Namjeravajući ugristi zmija se sklupča, diže glavu i baca je prema meti. U *solenoglifa* se otrovni zubi uspravljaju okomito i zabadaju u ciljno mjesto, a s ugrizom se kontrahira m. temporalis koji pritiskom na žlijezdu istiskuje otrov (1).

1.5. Zmijski otrov i patogeneza otrovanja zmijskim otrovom

Zmijski otrov je smjesa farmakološki aktivnih peptida i proteina (13). Dvije su vrste proteina u zmijskom otrovu: enzimi i toksini. Zmijski otrov sadrži oko trideset različitih enzima. Uglavnom su to hidrolaze. Enzimi su proteini velike molekularne mase, a djeluju na zgrušavanje krvi, aktiviraju komplement, uzrokuju citolizu i aktiviraju metabolizam. Toksini su druga proteinska komponenta otrova. Različite su molekularne mase (uglavnom do 30 kDa), a vežu se na specifične receptore na membranama različitih anatomskih struktura, uključujući živčani sustav, kardiovaskularni sustav i mišiće. Toksični polipeptidi i niskomolekularni proteini koji čine neenzimski proteinski dio zmijskog otrova su odgovorni za većinu toksičnih učinaka. Otrov *Elapidae* je bogat toksinima, a *Viperidae* enzimima (8, 9, 32).

Prema učinku zmijski otrov može biti hematotoksičan, neurotoksičan, nekrotoksičan, kardiotoksičan i nefrotoksičan (14). Razlika među otrovima različitih zmija je u omjeru hematotoksina i neurotoksina (1). Obitelj *Viperida*e imaju otrov dominantno hematotoksičnog i nekrotoksičnog djelovanja, dok *Elapidae* imaju primarno neurotoksičan otrov (14). Zmijski otrov uglavnom napada živčani, kardiovaskularni, hemostatski sustav i uzrokuje nekrozu tkiva (13).

Neurotoksini djeluju na razini neuromuskularne spojnice. Presinaptički toksin je fosfolipaza A2 (beta-neurotoksin). On djeluje ireverzibilno, blokira nastanak presinaptičkih vezikula i time koči oslobađanje acetilkolina. Alfa-neurotoksin ima učinak poput kurare toksina. Veže se na postsinaptičke acetilkolinske receptore i reverzibilno sprječava neuromuskularnu transmisiju (9).

Fosfolipaza A2 je izolirana iz otrova *V.ammodytes* (29). U eksperimentu na izoliranom srcu štakora utvrđeno je da je većina kardiotoksičnog učinka otrova poskoka sadržana u frakciji C koja je dobivena gel filtracijskom kromatografijom. U drugom istraživanju je frakcija C pomoću kromatografske gel filtracijske metode rastavljena na 4 subfrakcije (C1, C2, C3 i C4). U subfrakcijama C1 i C2, koje su se pokazale miokardiotoksične, su pronađeni amoditin L, poznat kao miotoksični protein sa sekretornom fosfolipazom A2 (najzaslužnija za kardiotoksični učinak *V.ammodytes*) i CRISP (cisteinom bogat sekretorni protein). Kardiotoksičnost otrova *V. berus* i *V. aspis* je vjerojatno isto posljedica djelovanja amoditina L (19).

Hematotoksični učinak zmijskog otrova može biti prokoagulantnog ili antikoagulantnog tipa, odnosno uzrokuje trombozu ili krvarenje. Metaloproteinaza aktivira

faktor X i serinsku proteazu, a C-tip lecitini osim učinka na sustav koagulacije, mijenjaju i funkciju trombocita (33). Zmijski otrov djeluje direktno na stjenku krvne žile uzrokujući ekstravazaciju plazme i eritrocita kroz oštećen endotel kapilara što uzrokuje hipovolemiju. A to skupa s vazodilatacijom uzrokovanom aktivacijom sustava bradikinina i drugih vazoaktivnih čimbenika i niskog vaskularnog otpora dovodi do hipotenzije i šoka (34). Poskok, naša najopasnija otrovnica, ima otrov s pretežno hematotoksičnim i neurotoksičnim djelovanjem (19-21).

„Suhi ugriz“, bez prisutstva otrova se pojavljuje u 50% ugriza. Količina otrova koji je unesen u žrtvu varira obzirom na veličinu zmije, učinkovitosti ugriza, sadržaj otrovnog aparata u trenutku ugriza, vrstu zmije i ovisi o tome je li ugriz učinjen s jednim ili dva zuba. Upravo zbog toga klinička slika otrovanja zmijskim otrovom može biti različita od osobe do osobe bez obzira što se radi o istoj vrsti zmije (18). Ulaskom zmijskog otrova putem limfnog sustava u cirkulaciju aktivira se kininski sustav i inhibira bradikinin. Kao posljedica toga nastaju nespecifični sistemski simptomi, a u vremenu od 30-60 minuta nestaju (35).

Usprkos svim štetnim učincima zmijskog otrova na ljudski organizam sve je više spoznaja i o njegovoj dobrobiti. Istražuje se njegova uloga u liječenju nekih bolesti jer ima antitumorska, protuupalna i imunomodulatorna svojstva (33).

1.6. Klinička prezentacija ofidizma

Klinička prezentacija ugriza zmije otrovnice može biti od blage, pa do opasne po život (16). Ipak 70% otrovanja zmijskim ugrizom je asimptomatsko ili s lakšom kliničkom slikom (lokalna bol i otok na mjestu ugriza) (36).
Težina kliničke slike ovisi o:

- Mjestu ugriza;
- Vrsti, veličini i starosti zmije, količini otrova, stanju otrovnog aparata u trenutku ugriza, kutu ugrizanja i trajanju ugriza;
- Mikroflori u ustima zmije i na koži pacijenta;
- Dobi, težini i prijašnjem zdravstvenom stanju pacijenta;
- Aktivnosti nakon ugriza (fizička aktivnost ubrzava širenje otrova u cirkulaciju).

Najopasniji su ugrizi direktno u krvnu žilu i ugrizi u dobro prokrvljena područja tijela (glava i vrat), a ugriz na području lica može i opstruirati dišni put (14, 16, 18, 19, 37). Prema težini kliničke slike razlikujemo četiri stupnja otrovanja:

1. Nema otrovanja („suhi ugriz“);
2. Blago otrovanje (lokalni otok i bol);
3. Umjereno otrovanje (bol, otok koji se širi izvan zone ugriza i pojava sistemskih znakova trovanja);
4. Teško otrovanje (šok, teška koagulopatija i masivni otok) (14).

Najčešće mjesto zmijskog ugriza je na ekstremitetima. Ugrizi distalno od koljena i lakta su najčešći (8). U većini slučajeva na mjestu ugriza zmije vidljive su dvije točkice razmaka 6 do 10 mm koje odgovaraju zubima zmije. Ponekad se na mjestu ugriza može vidjeti i više točkica, ovisno o broju rezervnih zubi, a rijetko i linearne ogrebotine (38). Nakon ugriza zmijski otrov se putem limfnog sustava apsorbira u cirkulaciju (35).

Prvi simptomi otrovanja zmijskim otrovom su bol i trnci na mjestu ugriza. Lokalni otok koji se brzo širi je najčešća klinička manifestacija ofidizma. Nastaje kao posljedica oštećenja endotela kapilara, zbog čega dolazi do istjecanja plazme u međustanični prostor (35, 39, 40). Otok se može pojaviti nekoliko minuta nakon ugriza i nastaviti širiti tijekom sljedećih 48 sati. Nekad se širi s ekstremiteta na trup (18, 29, 39). Ako je otok masivan, on može biti i posljedica tromboze vene ili bakterijske infekcije (35). Krvni podljev, uvećani i bolni regionalni limfni čvorovi i crvenilo su česti. Lokalni znakovi i simptomi se pojave u roku četiri sata od ugriza, što razlikuje trovanje zmijskim ugrizom od ugriza zmije bez envenomizacije (18, 29, 39). Bol na mjestu ugriza je povezana s otokom, a neki znanstvenici vjeruju da je posljedica oslobađanja bradikinina, histamina i serotonina (8). Lokalne komplikacije koje se mogu razviti na mjestu ugriza su nekroza kože i mišića, infekcija, tromboza i/ili tromboflebitis, pojava hemoragične bule i „compartment“ sindrom. „Compartment „ sindrom je čest u djece jer je velika doza zmijskog otrova u odnosu na malu tjelesnu težinu djeteta (29).

Opći (nespecifični) simptomi otrovanja se pojavljuju u prvih 10-20 minuta od ugriza. To su najčešće mučnina, povraćanje, proljev, vrućica, znojenje, bol u abdomenu, inkontinencija, dispneja, palpitacije i gubitak svijesti. Hipotenzija je najvažniji znak sistemskog učinka otrova. Hipotenzija s progresijom u šok je najteža komplikacija i najčešći uzrok smrti ofidizma. Nastaje kao posljedica hipovolemije zbog gubitka intravaskularnog volumena. Rjeđe komplikacije su infarkt miokarda, akutno zatajenja bubrega, oštećenje jetre, pankreatitis, rabdomioliza, paralitički ileus, plućni edem, edem mozga, akutna dilatacija želuca, somnolencija, sopor i koma. Nekada se razvije anafilaktična reakcija na proteine

otrova s urtikarijom, angioedemom, larigospazmom i kardiovaskularnim šokom. To je akutno stanje koje zahtjeva žurno liječenje (17, 18, 35, 37,39, 41).

Najčešće promjene u laboratorijskim nalazima su leukocitoza, trombocitopenija, inicijalno hemokoncentracija pa anemija, metabolička acidoza, produljeno protrombinsko vijeme (PT) i aktivno parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTT), povišeni D-dimeri, nizak fibrinogen, promijenjene transaminaze, visoki kreatinin, kreatin fosfokinaza, te eritrociturija u urinu. Koagulopatija i trombocitopenija se manifestiraju krvarenjem u gastrointerstinalni, dišni i urogenitalni sustav (17, 18, 37, 39, 41).

Neurološke manifestacije ofidizma su u obliku neuromuskularne paralize koja se očituje akutnom descedentnom paralizom. Neuromuskularna paraliza prvo zahvaća kranijalne živce (III, IV i VI). Znakovi i simptomi su ptoza vjeđa, oftalmoplegija, dvoslike, smanjena sposobnost fokusiranja i zamućen vid. Također može doći i do dispneje, disfonije, disfagije respiratornog zatajenja i progresivne paralize donjih udova. Neurotoksičnost je opisana u ugrizima *V.aspis*, *V.ammodytes* i *V.berus bosniensis* (39, 42).

Promjene na EKG-u su posljedica direktnog kardiotoksičnog učinka zmijskog otrova, ali i hiperkalemije (posljedica raspada eritrocita, mišićnih stanica i drugih tkiva). Najčešća patološka promjena na EKG-u je inverzija T-vala. Ostale pojave na EKG-u mogu biti bradi/tahiaritmija, atrijska fibrilacija, ekstrasistole, AV blok, ST elevacija i infarkt miokarda. Zabilježeni su i slučajevi plućne embolije (18, 34, 37, 39).

Otrovi nekih zmija (kao što je Russellova ljutica) mogu uzrokovati teške poremećaje endokrinološkog sustava, koji ako se ne prepoznaju na vrijeme mogu dovesti do smrtnog ishoda. Najčešći poremećaj endokrinog sustava uzrokovan ugrizom otrovnica je hipopituitarizam (43).

Do smrtnog ishoda najčešće dolazi između 18 i 32 sata od ugriza otrovnice. Posljedica je šoka, odnosno hipovolemije (8). Djeca, trudnice i stariji češće razviju težu kliničku sliku i smrtni ishod (34, 37).

1.7. Načini liječenje otrovanja zmijskim otrovom

1.7.1. Prva pomoć

Prilikom ugriza zmije bitno je: pokušati identificirati zmiju, ali je ne hvatati ili ubijati, umiriti ugrizenu osobu, poleći je i dati upute da miruje i da se što manje pomiče. Ukloniti nakit, sat i tijesnu odjeću. Očistiti ranu i imobilizirati ugrizeni ekstremitet. Ud se može imobilizirati udlagom i zavojem. Ruku treba postaviti u maramu i položiti u razini srca, a nogu držati na povišenju. Imobilizacijom se onemogućavaju pokreti uda što usporava širenje otrova u limfni i krvni sustav, a elevacijom uda se smanjuje otok. Pozvati odmah hitnu pomoć ili što brže transportirati pacijenta u najbližu bolničku ustanovu. Brza hospitalizacija je ključna. Tijekom transporta bitno je da pacijent miruje što je više moguće kako bi se usporilo širenje otrova (5, 8, 14, 16, 18, 29, 35).

Incizija, ekscizija, isisavanje otrova iz rane, primjena leda, topline i podveza na mjestu ugriza se ne preporuča. Manipulacijom rane se pogoršava lokalno oštećenje kože i potkožnog tkiva (krvarenje, infekcija, oštećenje tetive ili živca i odgođeno cijeljenje rane) i ubrzava apsorpcija otrova. Isisavanjem otrova iz rane je moguće unijeti bakterije iz usne šupljine osobe koja to radi i inducirati nastanak infekcije. Led smanjuje bol i limfnu drenažu, ali ipak izaziva ishemiju i daljnje oštećenje rane. Stavljanje podveza nije preporučljivo (3, 5, 18, 35, 44). Podvez sprječava venski povrat krvi i limfnu drenažu, ali može opstruirati protok arterijske krvi, pa zbog hipoperfuzije uda nastaje nekroza. Zbog toga ukoliko se stavlja podvez potrebno je provjeriti pulsacije perifernih arterija. Kompresivna imobilizacija ekstremiteta je metoda pružanja prve pomoći koja sprječava širenja otrova. Primjenom kompresivnog elastičnog zavoja dolazi do opstrukcije limfne drenaže. Međutim nije namijenjena laicima zbog upitnosti pravilnog izvođenja. Ona je korisna pri ugrizu *Elapida* (jer one otpuštaju primarno neurotoksični otrov), dok pri ugrizu *Viperida* nije koristan (jer one imaju primarno citotoksični, lokalni učinak). Ostale metode prve pomoći nisu učinkovite, a neke su čak i opasne. Dokazano je da su pacijenti, kojima je u sklopu pružanja prve pomoći, stavljen podvez imali istu stopu komplikacija i smrtnosti kao i oni kojima podvez na mjestu ugriza nije postavljen (3, 5).

1.7.2. Antiviperini serum

Antiviperini serum je jedini specifičan način liječenja otrovanja zmijskim otrovom (14, 45). U Europi je poznato osam vrsta antiviperinih seruma (19). Krajem devetnaestoga stoljeća Albert Calmette je izumio prvi antiviperini serum (9). Protuotrov je hiperimuni globulin koji se dobije iz životinje koja je bila prethodno imunizirana zmijskim otrovom. On prevenira ili poništava učinak zmijskog otrova (13, 14). Protuotrov za zmije otrovnice u Hrvatskoj je antiviperini serum koji se proizvodi u Imunološkom zavodu u Zagrebu. To je polivalentni protuotrov koji je učinkovit u neutraliziranju otrova sve tri ljutice na našim prostorima i jedan je od najboljih u svijetu (28). Sadrži monospecifični konjski $F(ab')_2$ protiv *V.ammodytes*. Također je učinkovit u neutraliziranju otrova *V.aspis*, *V.berus*, *V.xanthina* i *V. lebetina*. Zbog smanjene dostupnosti zagrebačkog protuotrova, samo su dva antiviperina seruma koja se primjenjuju u liječenju ofidizma prema preporukama SZO: Vipertab™ i Viperfav™. Viperfav™ (Aventis Paseur, MSD, Lyon, Francuska) je formulacija koja sadrži polivalentne konjske fragmente $F(ab')_2$ protiv otrova *V.aspis*, *V.berus* i *V.ammodytes*. Novi protuotrov iz Ujedinjenog Kraljevstva Vipertab™ (MicroPharm Limited, NewCastle Emlyn, UK) je formulacija koja sadrži monospecifične Fab fragmente ovce protiv otrova *V.berus*. On je manje složeniji od zagrebačkog, ali je neučinkovit u eliminaciji neuroloških simptoma koji nastaju kao posljedica ugriza *V.ammodytes*. Bilo bi dobro da se uskoro proizvede serum koji će biti specifičan protiv *V.ammodytes* i tako pružiti potpunu zaštitu pacijentima ugrizenim poskokom od svih njegovih štetnih djelovanja, uključujući i neurotoksičnost (39, 45). Nužno je da svi medicinski centri u Hrvatskoj imaju spremne zalihe antiviperinog seruma koji će biti učinkovit u eliminaciji zmijskog otrova. Unutar Europske Unije postoji organizacija *„Serum Depot Berlin e.V.*“ čija je uloga nabavljanje i skladištenje zmijskih protuotrova. U slučaju zmijskog ugriza njihove ugovorne bolnice odmah šalju helikopterima stručnu liječničku pomoć i protuotrov unesrećenom (28).

Indikacije za primjenu antiviperinog seruma su:

- Hipotezija koja perzistira više od dva sata unatoč intravenskoj nadoknadi volumena;
- Leukocitoza veća od $20x10^9/L$;
- Patološki izmjenjen EKG;
- Acidoza;
- Povišena razina kreatin fosfokinaze;

- Lokalni otok koji se razvija u roku dva sata, ili bilo koji otok koji se širi uz podlakticu ili nogu (46).

Antiviperini serum pogotovo treba biti indiciran u djece i trudnica jer su oni skupina s većim rizikom od razvoja komplikacija. U trudnica postoji rizik i za majku i za dijete, a u 50% slučajeva se pojavi intrauterino krvarenje i/ili pobačaj (15).

Kontraindikacija za primanje antiviperinog seruma je hipersenzitivnost na konjski serum, a relativna kontraindikacija je pozitivna anamneza na alergije (46). Nuspojave protuotrova su rijetke, ali uvijek pri rutinskoj primjeni protuotrova potrebno je imati spreman adrenalin i ostalu „antišok" terapiju koja se primjenjuje u slučaju razvoja anafilaktičkog šoka. Prije davanja seruma preporuča se provesti ispitivanje s 0,2 ml seruma primijenjenog subkutano. Zagrebački antiviperini serum se daje intramuskularno, rjeđe intravenski (sporo ili u infuziji) (2, 35, 39). Najučinkovitiji je ukoliko se primjeni unutar četiri sata od ugriza. Tada je dovoljna jedna terapijska doza (10 ml). Ukoliko su prošla više od četiri sata od ugriza, potrebno je dati dvije terapijske doze (20 ml), a ako nastane teža klinička slika s razvojem ozbiljnih komplikacija daju se i do četiri doze lijeka (38, 47).

Antiviperini serum Imunološkog zavoda u Zagrebu u odraslih osoba s kliničkom slikom teškog otrovanja sprječava smrtni ishod. Primanje istog u pacijenata koji pokazuju progresivno širenje otoka ekstremiteta brzo umanjuje lokalni učinak otrovanja i ubrzava potpuno izlječenje pacijenata. Primjena seruma u vremenu deset sati od ugriza smanjuje mortalitet i morbiditet, skraćuje vrijeme hospitalizacije, smanjuje veličinu otoka, skraćuje vrijeme oporavka, te učestalost pojave dugoročnih komplikacija nakon otrovanja zmijskom otrovom (37, 41, 46, 48).

1.7.3. Ostali terapijski postupci

Cijepljenje protiv tetanusa se obavlja ovisno o cijepnom statusu pacijenta. Iako često korišteni, antibiotici, kortikosteroidi i antihistaminici se više ne preporučuju u terapiji otrovanja zmijskim otrovom (38, 49). Simptomatska terapija uključuje davanje analgetika, antiemetika, te antikonvulziva u slučaju konvulzivnih napada. Intravenska nadoknada volumena kristaloidnim otopinama, primanje svježe smrznute plazme, koncentriranih eritrocita, trombocita i vazopresora je bitna u vitalno ugroženih pacijenata za održavanje krvnog tlaka (14).

Intervencija kirurga je potrebna u slučaju razvoja lokalnih komplikacija. Pa se ovisno o stanju ugrizne rane napravi incizija hemoragične bule, nekrektomija, fasciotomija ili

amputacija ekstremiteta. U slučaju razvoja teške kliničke slike i pogoršanja vitalnih parametara s životnom ugroženošću pacijenta potrebna je hospitalizacija na jedinici intezivnog liječenja sa svim raspoloživim i potrebnim metodama liječenja (50, 51).

1.8. Prevencija zmijskog ugriza

Najbolja intervencija u smanjenju učestalosti ugriza zmija, a time i mortaliteta je prevencija. Preventivne mjere uključuju edukaciju populacije o adekvatnom ponašanju i odijevanju u prirodi. Preporuča se odijevanje odjeće dugih rukava i nogavica, nošenje čizama ili visokih cipela i čarapa. Pri branju plodova najbolje bi bilo staviti rukavice i upotrijebiti štap. Prije pružanja ruke prema plodu treba udariti štapom po grmu i granama, te primijetiti je li se nešto miče. Pri noćnom boravku u prirodi poželjno je koristiti svjetiljku. Ukoliko dođe do susreta s otrovnicom treba ostati miran, jer bježanje prestraši zmiju i veća je vjerojatnost da će ona napasti. Potrebno je nositi sa sobom antiseptik i elastični zavoj, te educirati pučanstvo o pružanju prve pomoći ugrizenom, što je tema tečajeva prve pomoći (2, 33).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ove retrospektivne studije su:

1. Definirati klinička i epidemiološka obilježja ugriza zmija otrovnica u Splitsko-dalmatinskog županiji;
2. Prikaz lokalnih i općih komplikacija ofidizma;
3. Prikaz načina liječenja otrovanja zmijskim otrovom.

Hipoteza istraživanja je:
Komplikacije nakon ugriza zmije otrovnice su češće ukoliko je proteklo više vremena od ugriza do primanja antiviperinog seruma.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj istraživanja

Provedeno je retrospektivno, kliničko-epidemiološko istraživanje.

3.2. Metode prikupljanja podataka

Podaci su prikupljeni na Klinici za infektologiju. Iz arhive Klinike za infektologiju, Kliničkog bolničkog centra Split obrađena je medicinska dokumentacija bolesnika koji su bili hospitalizirani zbog otrovanja zmijskim otrovom. Iz medicinske dokumentacije su uzeti opći i epidemiološki podaci, podaci o kliničkoj prezentaciji bolesti i komplikacijama (lokalnim i općim) i rezultati laboratorijskih testova, te evidencija o terapijskim postupcima koji su primijenjeni. Svi podaci su zabilježeni u upitnik koji se nalazi se u dodatku na kraju ovog diplomskog rada (Prilog 1).

Za provedbu istraživanja pacijenti nisu morali dati informirani pristanak. Etičkom povjerenstvu KBC-a Split upućena je zamolba za suglasnost za provođenje istraživanja.

3.3. Ispitanici

Ispitanici su svi pacijenti liječeni zbog otrovanja zmijskim otrovom i otpusnom dijagnozom ofidizma na Klinici za infektologiju, KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2009. godine do 31. prosinca 2020. godine. Ukupan broj pacijenata je bio 93. Ispitanici su bili svih dobnih skupina (najmlađi 3 godine, a najstariji 88 godina). Istraživanjem je obuhvaćen teritorij Splitsko-dalmatinske županije.

3.4. Statistička obrada podataka

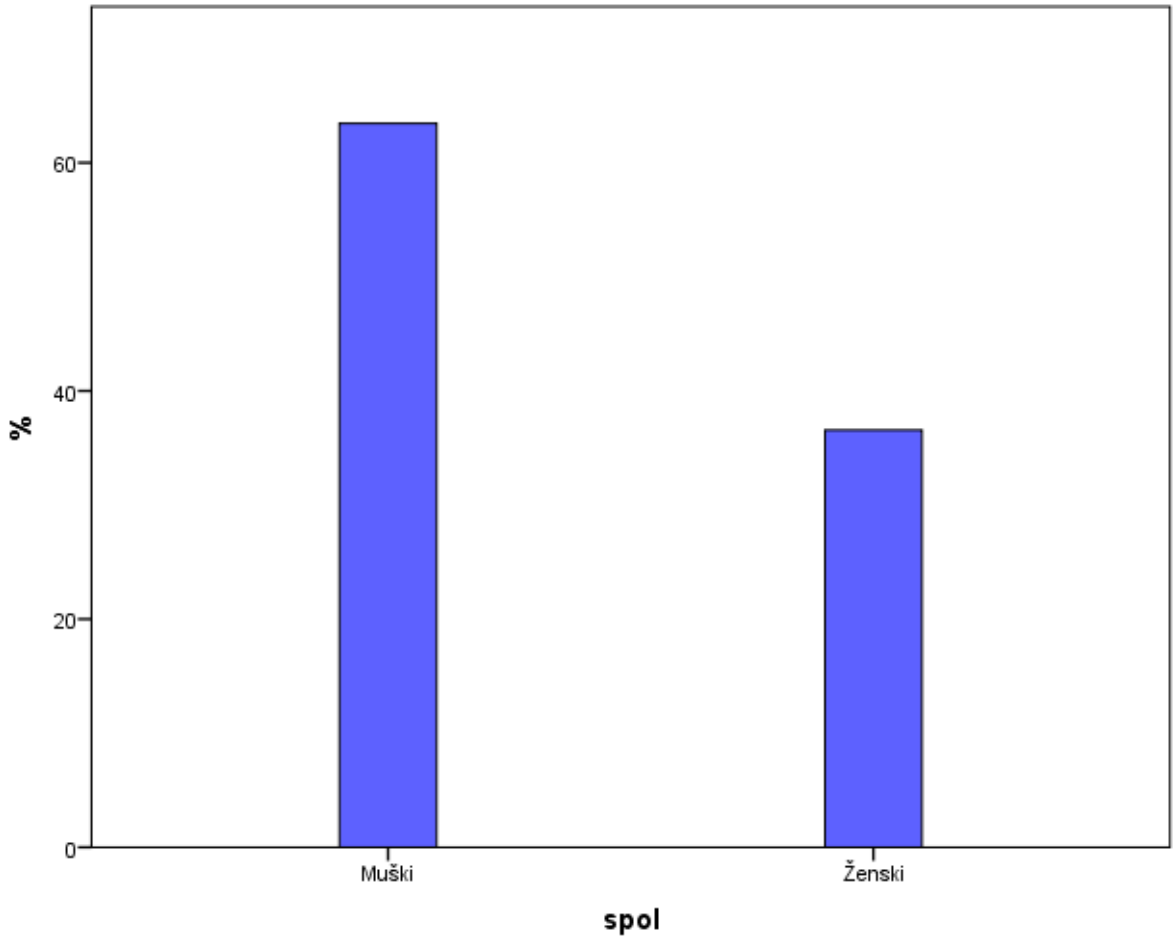
Prikupljeni podaci uneseni su u programske pakete Microsoft Office za obradu teksta i izradu tabličnog prikaza. Podaci su statistički obrađeni. Korišten je računalni program IBM® SPSS Statistics for Windows® (verzija 20.0, IBM, Armonk, NY, USA). Kategorijske varijable su prikazane kao apsolutni broj (n) i postotak (%), a povezanost među njima je testirana χ^2 testom (hi-kvadrat test). Kvantitativni podaci su opisani medijanom i rasponom. Razina statističke značajnosti je određena kao $P < 0,05$. Rezultati su prikazani tablično, grafički i deskriptivno.

3.5. Etička načela

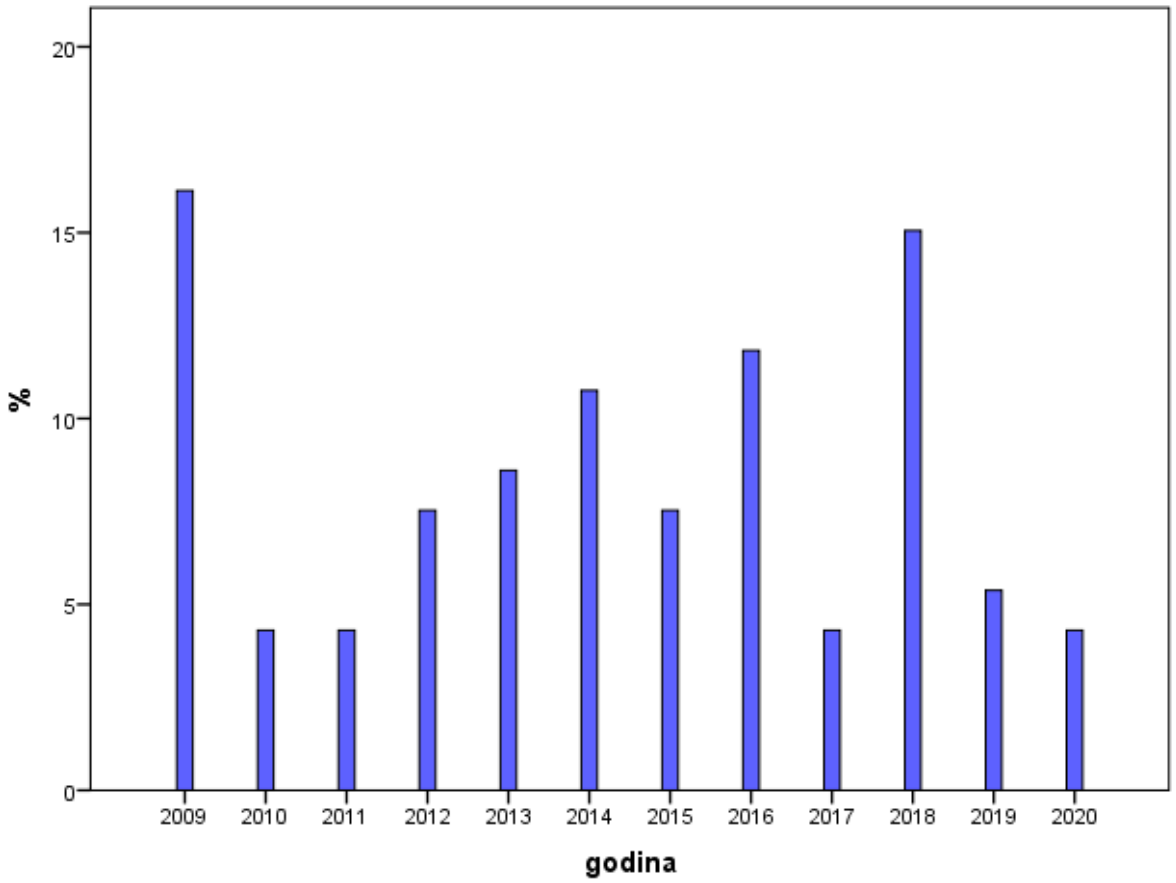
Planiranje i provedba istraživanja usklađena je s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava pacijenata (NN 169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), a istraživanje je usklađeno odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15), te pravima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013. Upućena je zamolba za suglasnost za provođenje istraživanja Etičkom povjerenstvu KBC-a Split. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Split rješenjem br. 2181-147/01/06/M.S.-21-02 (Prilog 2).

4. REZULTATI

Ukupan broj ljudi koje je ugrizla zmija otrovnica na prostoru Splitsko-dalmatinske županije u razdoblju od 2009. do 2020. godine je bio 93. Od toga 59 (63,4%) su bili muškarci, a 34 (36,6%) žene (Slika 1). Medijan životne dobi je iznosio 59 godina (min-max: 3-88). Za muškarce medijan dobi je bio 57 (min-max: 3-88), a za žene 63,5 godina (min-max: 6-85).

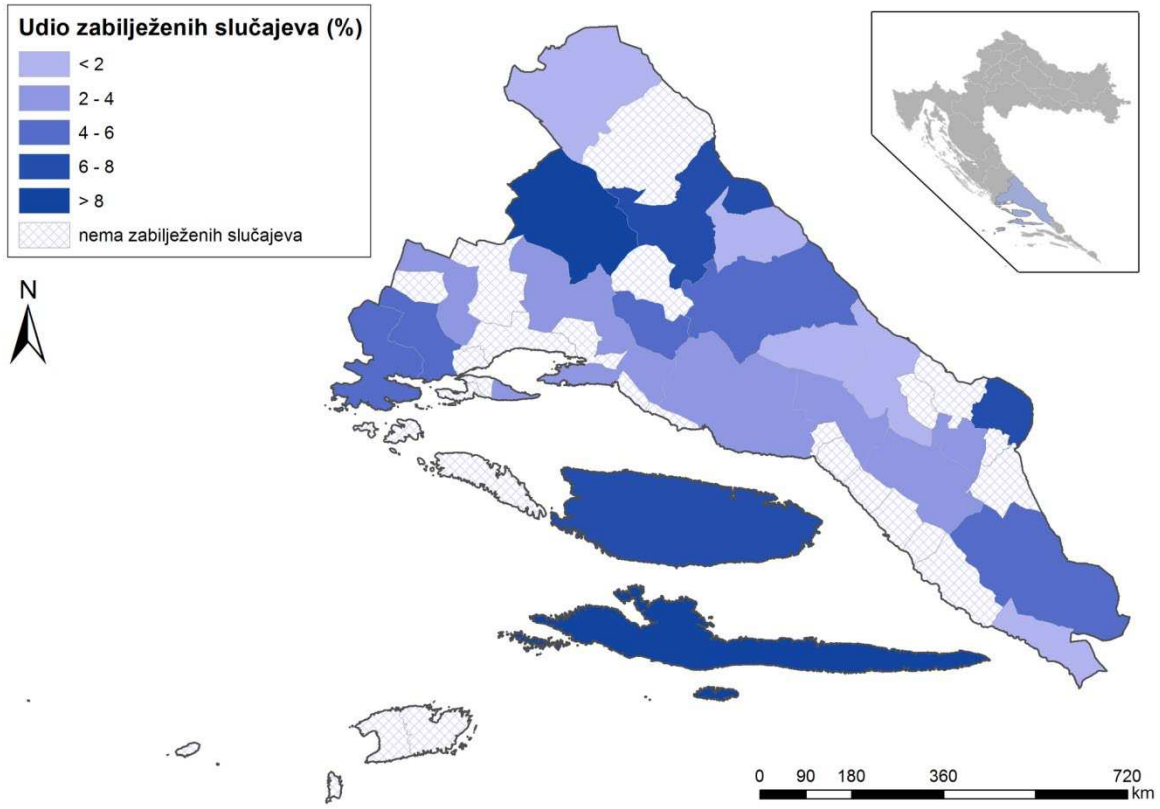


Slika 1. Udio (%) muškarca i žena od ukupnog broja pacijenata (n=93) koji su bili otrovani zmijskim otrovom u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2009. do 2020. godine.



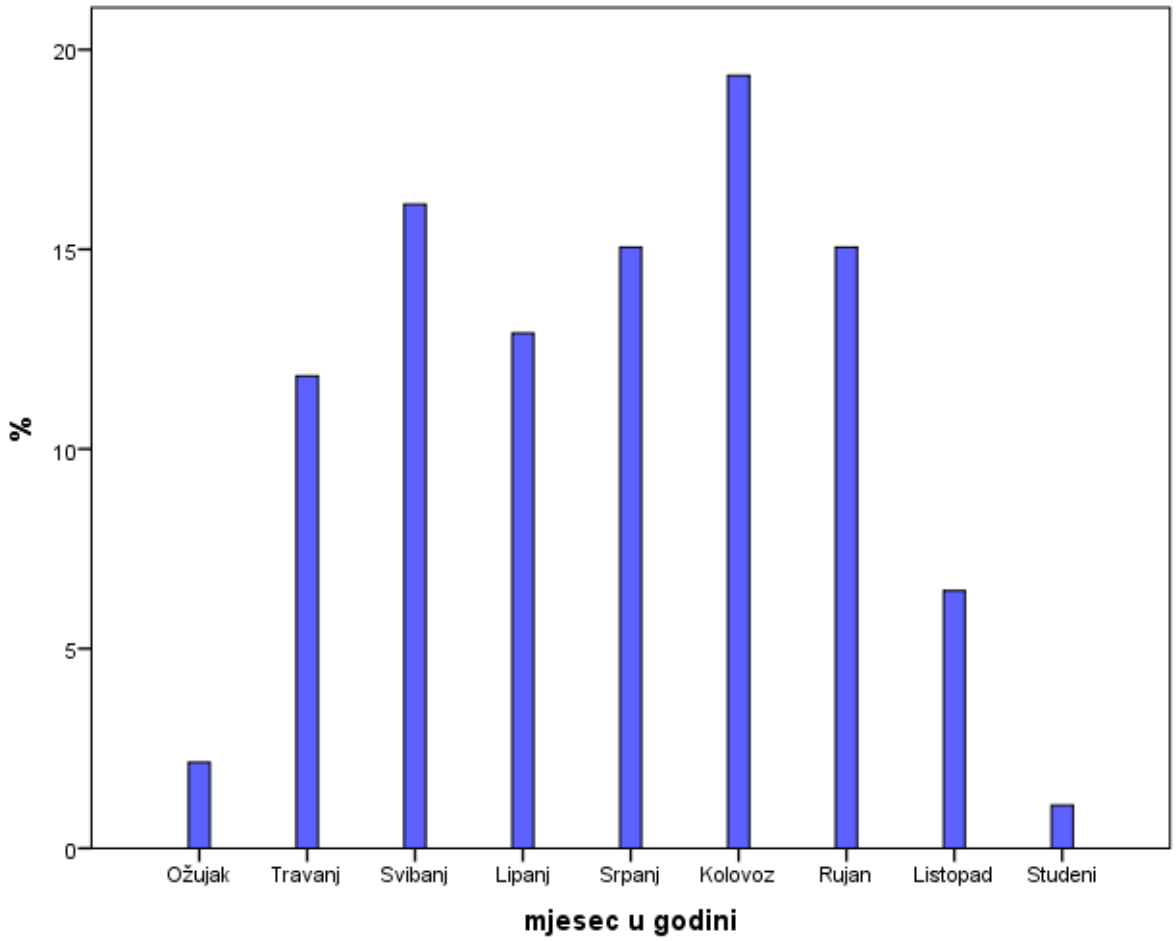
Slika 2. Grafički prikaz raspodjele otrovanja zmijskim otrovom u Splitsko-dalmatinskoj županiji (% od ukupnog broja incidenata, n=93) prema godini ugriza za razdoblje od 2009. do 2020. godine.

Najveći broj incidenata je bio u 2009. godini (16,1%), a nakon toga u 2018. godini (15,1%). Najmanji broj ugriza je zabilježen u 2010., 2011., 2017. i 2020. Iz grafičkog prikaza zaključujemo da se raspodjela ugriza u navedenom razdoblju u Splitsko-dalmatinskoj županiji s godinama ne povećava, niti smanjuje (Slika 2).



Slika 3. U odnosu na mjesto u kojem se incident dogodio udio (%) ugrizenih pacijenata u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2009. do 2020. godine.

Najugroženije područje u priobalju Splitsko-dalmatinske županije je područje koje pripada gradu Hvaru s udiom od 10,8% od ukupnog broja incidenata. U dalmatinskoj Zagori općina Muć je imala najveći broj ugriza zmijama otrovnicama s udiom od 8,6% (Slika 3).



Slika 4. Prikaz udjela broja (%) ispitanika otrovanih zmijskim otrovom prema razdoblju godine, odnosno mjesecu u godini od 2009. do 2020. godine u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

Najveći broj ugriza se dogodio u kolovozu (19.4%), pa nakon toga u svibnju (16.1%). U siječnju, veljači i prosincu nisu zabilježeni ugrizi zmija otrovnica u Splitsko-dalmatinskoj županiji u promatranom razdoblju.

Najveća učestalost ofidizma je bila tijekom toplijeg dijela godine, a od svibnja do rujna su zabilježena 73 (78,49%) slučaja ugriza otrovnice (Slika 4).

Tablica 1. Udio broja (%) pacijenata prema primijenjenim terapijskim postupcima u KBC-u Split na Klinici za infektologiju u razdoblju od 2009. do 2020. godine.

Terapijski postupci	Broj (%)
Kortikosteroidi	91 (97,8)
Antihistaminici	87 (93,5)
Antiviperini serum	83 (89,2)
Antitetanička profilaksa	78 (83,9)
Antibiotici	73 (78,5)
Kirurška intervencija	15 (16,1)

Najveći broj pacijenata je primio kortikosteroide (97,8%) i antihistaminike (93,5%). A 83 (89,2%) pacijenta su primila antiviperini serum. Antibiotike su primila 73 (78,5%) ispitanika, a najčešće primjenjivani antibiotik je bio tetraciklin/vibramicin, kojeg su primila 33 (35,5%) pacijenta. Medijan vremena primjene antibiotika je bio 5 dana (min-maks: 1-12). Kirurška intervencija je bila potrebna u 15 slučajeva (16,1%). Najčešći kirurški postupak je bila incizija hemoragične bule u 9 (9,7%) pacijenata, a dok je nekrektomija kao i fasciotomija obavljena u 3 (3,2%) ispitanika (Tablica 1).

Medijan trajanja hospitalizacije pacijenata koji su oboljeli od ofidizma na Klinici za infektologiju KBC-a Split u razdoblju od 2009. do 2020. godine je iznosio 6 dana (min-maks: 1-17).

Tablica 2. Prikaz broja (%) populacije otrovane zmijskim otrovom u Splitsko-dalmatinskoj županiji od 2009. do 2020. godine prema kliničkim simptomima, lokalnim i općim komplikacijama.

Klinička obilježja	**Broj (%)**
Klinički simptomi	
Otok i/ili crvenilo	90 (96,8)
Krvni podljev	68 (73,1)
Povraćanje/proljev	23 (24,7)
Povećani/bolni limfni čvorovi	6 (6,5)
Lokalne komplikacije	21 (22,6)
Hemoragična bula	12 (12,9)
Nekroza kože i/ili mišića	3 (3,2)
„Compartment“ sindrom	3 (3,2)
Tromboza i/ili tromboflebitis	3 (3,2)
Infekcija	0
Opće komplikacije	21 (22,6)
Kljenut živca	12 (12,9)
Predšok/šok	8 (8,6)
Krvarenje	3 (3,2)
Poremećaj stanja svijesti	2 (2,2)
Oštećenje bubrega	0
Oštećenje jetre	0

Najčešći klinički simptom je bio otok na mjestu ugriza (96,8%). Krvni podljev je dokumentiran u 73,1% ispitanika. Lokalne komplikacije je razvilo 22,6% pacijenata, a najčešća je bila hemoragična bula (12,9%). Opće komplikacije je također razvilo 22,6% pacijenata, a najčešća je bila kljenut kranijalnih živaca koja se očitovala ptozom kapaka (12,9%). Krvarenje se manifestiralo hematurijom, a pojavilo se u 3 (3,2%) pacijenta (Tablica 2).

Tablica 3. Prikaz broja ispitanika (%) prema čimbenicima za nastanak lokalnih komplikacija u odnosu na pojavu lokalnih komplikacija.

Čimbenici	Klinički parametri	Broj (%) ispitanika s lokalnim komplikacijama		
		Ne (n=72)	Da (n=21)	P^*
Mjesto ugriza				
	Šaka	46 (63,9)	17 (81)	0,285
	Ruka	3 (4,2)	0	
	Stopalo	14 (19,4)	1 (4,8)	
	Noga	9 (12,5)	3 (14,3)	
Vrijeme proteklo od ujeda zmije do pružanja stručne medicinske pomoći (sat)				
	<0,5	51 (71,8)	12 (60)	
	0,6-1	11 (15,5)	6 (30)	0,532
	1,1-2	4 (5,6)	1 (5)	
	2,1-4	3 (4,2)	0	
	>4,1	2 (2,8)	1 (5)	
Vrijeme proteklo od ujeda zmije do primanja antiviperinog seruma (sat)				
	<0,5	4 (6,5)	2 (10)	0,685
	0,6-1	8 (12,9)	2 (10)	
	1,1-2	24 (38,7)	7 (35)	
	2,1-4	18 (29)	4 (20)	
	>4,1	8 (12,9)	5 (25)	
Način primjene antiviperinog seruma				
	i.m.	60 (96,8)	21 (100)	0,405
	i.v.	2 (3,2)	0	
Broj primijenjenih doza antiviperinog seruma				
	1	53 (85,5)	16 (76,2)	0,429
	2	8 (12,9)	5 (23,8)	
	više od 2	1 (1,6)	0	
Spol				
	Muško	48 (66,7)	11 (52,4)	0,232
	Žensko	24 (33,3)	10 (47,6)	
Dobne skupine				
	0-9	5 (6,9)	2 (9,5)	0,461
	10-19	8 (11,1)	0	
	20-29	3 (4,2)	0	
	30-39	5 (6,9)	2 (9,5)	
	40-49	5 (6,9)	0	
	50-59	12 (16,7)	5 (23,8)	
	60-69	15 (20,8)	8 (38,1)	
	70-79	14 (19,4)	3 (14,3)	
	80-89	5 (6,9)	1 (4,8)	
Samopomoć				
	Da	21 (29,2)	5 (23,8)	0,630
Imobilizacija				
	Da	7 (9,7)	3 (14,3)	0,553

$^*\chi^2$ –test

Nije utvrđena statistički značajna povezanost pojave lokalnih komplikacije prema mjestu ugriza (χ^2=3,787; *P*=0,285). U statističkoj obradi podataka klinički parametar ugriz u šaku podrazumijeva skupinu ispitanika s ugrizom zmije u šaku i prste ruke. Prema lokalizaciji ugrizi u ruku su bili ugrizi u podlakticu, a ugrizi u nogu u potkoljenicu.

Također nije ni ustanovljena statistički značajna povezanost vremena proteklog od ugriza do pružanja stručne medicinske pomoći prikazane u satima (χ^2=3,155; *P*=0,532), vremena proteklog od ugriza do primanja antiviperinog seruma (χ^2=2,275; *P*=0,685), načina primjene antiviperinog seruma (intramuskularno, intravenski) (χ^2=0,694; *P*=0,405) i broja primljenih doza protuotrova (χ^2=1,693; *P*=0,429).

Prva stručna medicinska pomoć je pružena u ambulanti opće medicine u 96,8% slučajeva (90 pacijenata), a 3 pacijenta (3,2%) su primila prvu stručnu medicinsku pomoć u Kliničkom bolničkom centru Split.

Statističkom analizom podataka nije dokazana značajna povezanost pojave lokalnih komplikacija i spola (muškarci, žene) (χ^2=1,431; *P*=0,232), te dobnih skupina (χ^2=7,723; *P*=0,461).

Povezanost primjene metoda samopomoći i imobilizacije s pojavom lokalnih komplikacija nije bila statistički značajna (samopomoć: χ^2=0,232; *P*=0,630. imobilizacija: χ^2=0,353; *P*=0,553).

Ugrizeni ekstremitet je imobiliziran u 10 (10,8%) pacijenata. Unutar 10 minuta od ugriza povez iznad mjesta ugriza je stavilo 13 ispitanika, a nakon 10 minuta njih 10. Od drugih vidova samopomoći isisavanje otrova iz ranice je bio najčešće primijenjeni postupak (3 pacijenta) (Tablica 3).

Tablica 4. Prikaz broja ispitanika (%) prema čimbenicima za nastanak općih komplikacija u odnosu na pojavu općih komplikacija.

Čimbenici	Klinički parametri	Broj (%) ispitanika s općim komplikacijama		
		Ne (n=72)	Da (n=21)	P^*
Mjesto ugriza				
	Šaka	50 (69,4)	13 (61,9)	0,278
	Ruka	3 (4,2)	0	
	Stopalo	9 (12,5)	6 (28,6)	
	Noga	10 (13,9)	2 (9,5)	
Vrijeme proteklo od ujeda zmije do pružanja stručne medicinske pomoći (sat)				
	<0,5	47 (67,1)	16 (76,2)	0,813
	0,6-1	14 (20,0)	3 (14,3)	
	1,1-2	4 (5,7)	1 (4,8)	
	2,1-4	3 (4,3)	0	
	>4,1	2 (2,9)	1 (4,8)	
Vrijeme proteklo od ujeda zmije do primanja antiviperinog seruma (sat)				
	<0,5	3 (4,9)	3 (14,3)	0,582
	0,6-1	8 (13,1)	2 (9,5)	
	1,1-2	23 (37,7)	8 (38,1)	
	2,1-4	18 (29,5)	4 (19,0)	
	>4,1	9 (14,8)	4 (19,0)	
Način primjene antiviperinog seruma				
	i.m.	60 (96,8)	21 (100,0)	0,405
	i.v.	2 (3,2)	0	
Broj primijenjenih doza antiviperinog seruma				
	1	57 (91,9)	12 (57,1)	0,001
	2	5 (8,1)	8 (38,1)	
	Više od dvije	0	1 (4,8)	
Spol				
	Muško	45 (62,5)	14 (66,7)	0,727
	Žensko	27 (37,5)	7 (33,3)	
Dobne skupine				
	0-9	4 (5,6)	3 (14,3)	0,787
	10-19	6 (8,3)	2 (9,5)	
	20-29	3 (4,2)	0	
	30-39	6 (8,3)	1 (4,8)	
	40-49	4 (5,6)	1 (4,8)	
	50-59	12 (16,7)	5 (23,8)	
	60-69	17 (23,6)	6 (28,6)	
	70-79	15 (20,8)	2 (9,5)	
	80-89	5 (6,9)	1 (4,8)	
Samopomoć				
	Da	23 (31,9)	3 (14,3)	0,113
Imobilizacija				
	Da	8 (11,1)	2 (9,5)	0,836

*χ^2-test

Nije utvrđena statistički značajna povezanost pojave općih komplikacije s obzirom na promatrane čimbenike mjesta ugriza (χ^2=3,855; *P*=0,278), vremena proteklog od ugriza do pružanja stručne medicinske pomoći prikazane u satima (χ^2=1,578; *P*=0,813), vremena proteklog od ugriza do primanja antiviperinog seruma (χ^2=2,858; *P*=0,582) i načina primjene antiviperinog seruma (χ^2=0,694; *P*=0,405).

U skupini ispitanika bez općih komplikacija za 1,6 puta je više pacijenata koji su primili jednu dozu protuotrova nego u skupini s općim komplikacijama, a za 5,2 puta je manje pacijenata koji su primili dvije i više doza nego u skupini s općim komplikacijama (χ^2=14,269; *P*=0,001).

Nisu zabilježeni slučajevi alergijskih reakcija nakon primanja antiviperinog seruma, te u svih pacijenata je prije davanja antiviperinog seruma proveden prethodni test osjetljivosti na serum.

Statističkom analizom podataka nije dokazana značajna povezanost općih komplikacija sa spolom (χ^2=1,431; *P*=0,232), te dobnim skupinama (χ^2=7,723; *P*=0,461).

Povezanost primjene metoda samopomoći i imobilizacije s pojavom općih komplikacija nije bila statistički značajna (samopomoć: χ^2=0,232; *P*=0,630. imobilizacija: χ^2=0,353; *P*=0,553) (Tablica 4).

5. RASPRAVA

U ovoj retrospektivnoj studiji prikazano je 93 ljudi, u dobi od 3 do 88 godina, koji su bili otrovani zmijskim otrovom na području Splitsko-dalmatinske županije. Svi ispitanici su liječeni u Kliničkom bolničkom centru Split na Klinici za infektologiju, a promatrano je razdoblje od 1. siječnja 2009. do 31. prosinca 2020. godine. Od ukupnog broja ispitanika koje je ugrizla zmija, njih 22,6% (21 osoba) je razvilo lokalne komplikacije, a isti broj ispitanika je razvilo i opće komplikacije. Nije utvrđena statistički značajna povezanost pojave komplikacija (lokalnih i općih) s obzirom na vrijeme koje je proteklo od ugriza do primanja antiviperinog seruma. U skupini ispitanika bez općih komplikacija za 1,6 puta je više pacijenata koji su primili jednu dozu protuotrova, a za 5,2 puta je manje pacijenata koji su primili dvije i više doza nego u skupini ispitanika koji su razvili opće komplikacije. Nije dokazana statistički značajna povezanost pojave lokalnih komplikacija i broja primljenih doza antiviperinog seruma.

Od ukupnog broja hospitaliziranih pacijenata zbog otrovanja zmijskim otrovom 1,7 puta više je bilo muškaraca (59 (63,4%) muškaraca, a 34 (36,6%) žena). Osim što ih je bilo više, muškarci koji su stradali od ugriza zmije su u prosjeku bili mlađe životne dobi od žena (medijan dobi za muškarce je bio 57, a za žene 63,5 godina). Slični rezultati su prikazani i u drugim studijama o ugrizu zmija otrovnica, vidljiva je dominacija muškog spola u učestalosti ugriza zmije (17, 29, 37, 41, 52). Danski autori spominju da muškarci češće budu ugrizeni u gornje ekstremitete (šaka, ruka) nego žene (37).

U promatranom dvanaestogodišnjem razdoblju na području Splitsko-dalmatinske županije od posljedica ofidizma nije smrtno stradala niti jedna osoba, pa je smrtnost iznosila 0%. Stopa smrtnosti od otrovanja zmijskim ugrizom na području Splitsko-dalmatinske županije u razdoblju od 1. siječnja 1982. do 31. prosinca 2002. godine je iznosila 0,4% (2 slučaja). Jednu osobu je zmija ugrizla za vrat, a drugu u područje aksilarne regije. Pretpostavlja se da je otrov injiciran direktno u krvnu žilu što je dovelo do razvoja toksičkog šoka koji je rezultirao smrtnim ishodom (29). Smrtnost od ugriza europskih ljutica je različita od studije do studije, a iznosi od 0,3% do 5% (1, 2, 29).

Ugrizi zmija su najčešći u razdoblju od ožujka do listopada, s najvećim brojem ugriza između svibnja do kolovoza. U Europi više slučajeva ugriza zmije otrovnice je zabilježeno u južnim predjelima, nego u sjevernoj i centralnoj Europi (15). U našem istraživanju od svibnja do rujna su se dogodila 73 ugriza otrovnicom što je 78,49% od ukupnog broja ugriza. U prosincu, siječnju i veljači nije registriran niti jedan ugriz, a mjesec u kojem je bio najveći broj otrovanja otrovom zmije otrovnice je bio kolovoz (19,4%). Najveći broj ugriza otrovnica se dogodi tijekom toplijeg dijela godine, pa se naši rezultati podudaraju s rezultatima studija

drugih autora. Objašnjenje za to su blaga klima u Splitsko-dalmatinskoj županiji i relativno dugi period toplog vremena tijekom godine kada se poveća broj ljudi koji borave vani, bilo da se bave poljoprivredom ili rekreacijskim aktivnostima (15,16, 29, 36, 38, 41, 46, 52).

Gotovo svi ispitanici su imali otok i/ili crvenilo na mjestu ugriza (96,8%). Samo u tri pacijenta nije primijećen taj najčešći klinički simptom. Proširenost otoka je varijabilna, od jedva primjetnog do masivnog koji se brzo širi po čitavom ekstremitetu, a u nekim slučajevima i na trup (29). Lokalni otok je najbolji pokazatelj je li došlo do otrovanja zmijskim otrovom, pa ukoliko se nakon 2 do 4 sata od ugriza otrovnice ne pojavi, može se zaključiti da zmija nije otpustila otrov (46). Krvni podljev je sljedeći najčešći klinički simptom, a zabilježen je u 73,1% ispitanika, dok su kliničkim pregledom utvrđeni povećani/bolni limfni čvorovi u šest ispitanika. Od općih simptoma česti su bili povraćanje i proljev, a razvila su ih 23 pacijenta (24,7 % od ukupnog broja). Ovi simptomi, kao dio kliničke slike otrovanja zmijskim otrovom se navode i u drugim studijama (29, 36 41).

Najčešća lokalna komplikacija je bila hemoragična bula (12,9%). Nekrozu kože i/ili mišića su razvila tri pacijenta (3,2%), a „compartment“ sindrom, najtežu lokalnu komplikaciju je razvilo, također, troje ispitanika. „Compartment“ sindrom je akutni sindrom mišićnih odvojaka. Nastaje zbog povišenja tkivnog tlaka unutar uskog prostora fascije, što dovodi do ishemije tkiva. Zbog toga je potrebno na vrijeme prepoznati ovo stanje i intervenirati s kirurškim metodama liječenja koje uključuju fasciotomiju. U svim našim slučajevima „compartment“ sindroma napravljena je fasciotomija (3,2%) i nije došlo do amputacije dijela ili čitavog ekstremiteta. Danski autori imali su manji broj slučajeva u kojima je bila indicirana fasciotomija (2%) (41). Drugi kirurški postupci koji su bili izvedeni su incizija hemoragične bule i nekrektomija. Prva je napravljena u 9,7 % slučajeva, a nekrektomija u 3,2%. Tromboza i/ili tromboflebitis kao lokalna komplikacija nakon ugriza otrovnice se pojavila u tri pacijenta (3,2%), a nisu zabilježeni slučajevi infekcije ugrizne rane, vjerojatno zbog primjene antibiotika. U istraživanju Lukšića i suradnika iz 2006. godine lokalne komplikacije nakon otrovanja zmijskim otrovom koje zabilježene bile su: hemoragična bula (13%), nekroza kože i mišića (3,8%), tromboflebitis (2%), „compartment sindrom“ (1,8%) i infekcija (0,9%). Incizija hemoragične bule je napravljena u većini slučajeva, nekrektomija u slučajevima proširene nekroze kože i mišića, a svim pacijentima s „compartment“ sindromom je, kao i u našoj studiji, napravljena fasciotomija. (29).

Opće komplikacije nakon otrovanja zmijskim otrovom su se pojavile u 21 pacijenta (22,6%). Najčešća opća komplikacija u našem istraživanju je bila ptoza vjeđa (12,9%). To stanje nastaje zbog neurotoksičnog djelovanja zmijskog otrova što dovodi do kljenuti

moždanih živaca, najčešće trećeg moždanog živca (lat. *nervus oculomotorius*). To je reverzibilna promjena i u većine pacijenata je pri otpustu iz bolnice nestala. Stanje predšoka/šoka je imalo osam pacijenata, dok ih je dvoje imalo poremećaj stanja svijesti. U tih pacijenata su uočeni snižen ili nemjerljiv krvni tlak i tahikardija (>100/min). U razdoblju od 1982. godine do 2002. godine na području Splitsko-dalmatinske županije opće komplikacije nakon otrovanja zmijskim otrovom su bile slične kao i u našoj studiji. Neurološki simptomi u obliku pareze i paralize živaca su se pojavili u 16% slučajeva, a najčešća je bila, također, ptoza vjeđa zbog paralize ili pareze okulomotornog živca. U tom promatranom razdoblju su zabilježeni i slučajevi oftalmoplegije, disfonije i disfagije zbog pareze ili paralize abducensa, glosofaringeusa i ostalih kranijalnih živaca (29). Švedski autori spominju slučaj pojave epileptičkog napada u jednog pacijenta nakon ugriza zmije otrovnice (1 slučaj od 231 ugrizenih ispitanika) (17).

Zmijski otrov ima i hematotoksično djelovanje. Zbog poremećaja koagulacijskog sustava tri pacijenta (3,2%) su krvarila iz urinarnog sustava, što se manifestiralo hematurijom. U studiji Lukšića i suradnika krvarenje iz urinarnog trakta je zabilježeno u nešto većem postotku (8,8%). Također su postojali slučajevi krvarenja u gastrointerstinalni (1,9%) i respiratorni (0,9%) sustav, što nije bio slučaj u našem istraživanju. Ali, kao i u našem istraživanju, krvarenje je uglavnom bilo blago, bez indikacija za transfuzijom krvi (29).

U promatranom razdoblju nisu zabilježeni slučajevi oštećenja funkcije bubrega i jetre kao posljedica otrovanja zmijskim otrovom, za razliku od rezultata studije dvadesetojednogodišnjeg razdoblja (1982.-2002.), kada je zatajenje bubrega razvilo 4,6% pacijenata, a oštećenje jetre 4,4% pacijenata. Zatajenje bubrega i oštećenje jetre su bili privremeni i reverzibilni, te većina pacijenata se potpuno oporavila do otpusta s bolničkog liječenja (29). U jednoj studiji je pronađeno da je akutno zatajenje bubrega kao komplikacija otrovanja zmijskim otrovom česta u djece (36).

Komplikacije nakon otrovanja zmijskim koje navode drugi autori, a koje nisu opisane u našem istraživanju, su duboka venska tromboza, plućna embolija, plućni edem i infarkt miokarda kao posljedica anemije (17, 37).

Iz medicinske dokumentacije pronađeno je da su neki ispitanici odmah na mjestu događaja koristili različite oblike laičke prve pomoći. Podvez iznad mjesta ugriza je postavljen u 24,73% od ukupnog broja ispitanika. Od toga broja u 13 ispitanika je podvez postavljen unutar 10 minuta od ugriza, a u 10 ispitanika nakon 10 minuta. Najučinkovitija metoda laičke prve pomoći je imobilizacija. Imobilizacijom se omogućava mirovanje uda i time sprječava brzo širenje otrova u okolna tkiva i krvotok. U našoj studiji je utvrđeno da je

ugrizeni ekstremitet imobiliziran u 10,8% slučajeva. Od drugih vidova samopomoći isisavanje otrova iz ugrizne rane je bio najčešće primijenjeni postupak (3 pacijenta). U ovom radu statistički nije bila značajna povezanost primjene metoda samopomoći i imobilizacije s pojavom komplikacija nakon zmijskog ugriza. Slični rezultati su dobiveni u studijama drugih autora. U jednoj studiji je utvrđeno da je najčešće korištena metoda prve pomoći bila isisavanje otrova iz ugrizne rane i postavljanje podveza iznad mjesta ugriza. Tri pacijenta (4%) su stavila podvez, a isto toliko je pokušalo isisati otrov iz ugrizne rane (37). U prijašnjoj studiji provedenoj na području Splitsko-dalmatinske županije je pronađeno da je jedna četvrtina pacijenata koristila metode prve pomoći, a najčešće su bile postavljanje podveza (16,4%), incizija rane (6%), isisavanja otrova iz rane (4,6%) i imobilizacija (2%) (29).

Od terapije najčešće su primjenjivani kortikosteroidi (97,8%), antihistaminici (93,5%), antitetanička profilaksa (83,9) i antibiotici (78,5%). Slično je korišteno i u drugim studijama (17, 29, 41). Iako često korišteni, antibiotici, kortikosteroidi i antihistaminici se više ne preporučuju u terapiji otrovanja zmijskim otrovom (38, 49). Ostala terapija koju spominju drugi autori je imobilizacija ekstremiteta, intravenska nadoknada tekućina, primjena kisika, davanje adrenalina, heparina (zbog sumnje na duboku vensku trombozu ili profilaktički), transfuzija krvi i stavljanje Foleyevog urinarnog katetera zbog opstrukcije protoka urina (17). Antiviperini serum, kao jedini specifičan način liječenja otrovanja zmijskim otrovom, je primilo 89,2% pacijenta. Različiti su podaci o učestalosti primjene protuotrova ovisno o studiji (5%, 21%, 18%, 35%, 71%, 99%), ali u nas se antiviperini serum daje češće (15, 17, 29, 37, 41). Nuspojave na protuotrov su rijetke. U ovom radu nije zabilježen niti jedan slučaj, ali drugi autori bilježe slučajeve anafilaktiče reakcije i serumske bolesti (29, 37).

U našem istraživanju medijan vremena koje je proteklo od ugriza zmije do pružanja prve stručne pomoći je bio 30 minuta (min-maks: 10-1200). Većina pacijenata je prvu stručnu pomoć primila od djelatnika primarne zdravstvene zaštite (hitna pomoć, obiteljska medicina), dok su tri pacijenta prvu stručnu pomoć zatražila u Kliničkom bolničkom centru Split, na Klinici za infektologiju. Medijan vremena hospitalizacije je bio 6 dana (min-maks: 1-17), što je dulji boravak u bolnici uspoređujući s drugim zemljama (1 dan, 3 dana, 4 dana) (17, 37, 41).

6. ZAKLJUČCI

Zaključci ovog diplomskog rada navedeni su kako slijedi.

- Od ugriza zmija otrovnica u Splitsko-dalmatinskoj županiji, u vremenskom razdoblju od 1. siječnja 2009. do 31. prosinca 2020. godine, stradale su 93 osobe u dobi od 3 do 88 godina. Medijan životne dobi bio je 59 godina. Bilo je 63,4% muškaraca i 36,6% žena. Medijan životne dobi muškaraca je 57 godina, a žena 63,5 godina.
- Povezanost između razvoja komplikacija (lokalnih i općih) i vremena koje je prošlo od ugriza do primjene antiviperinog seruma nije statistički značajna.
- Nisu zabilježeni smrtni ishodi.
- U razdoblju od početka svibnja do kraja rujna je zabilježen najveći broj ugriza zmija otrovnica (78,49%).
- Najčešći klinički simptomi su bili otok i/ili crvenilo na mjestu ugriza (96,8%) i krvni podljev (73,1%). Često su se javljali i opći simptomi, uključujući povraćanje, proljev, povećane i bolne regionalne limfne čvorove.
- Lokalne komplikacije koje su pacijenti razvili nakon otrovanja zmijskim ugrizom su bile: hemoragična bula (12,9%), nekroza kože i/ili mišića (3,2%), „compartment“ sindrom (3,2%) i tromboza i/ili tromboflebitis (3,2%). Nisu opisani slučajevi infekcije ugrizne rane (0%).
- 16,1 % od ukupnog broja pacijenata je bilo podvrgnuto kirurškom zahvatu. Incizija hemoragične bule je obavljena u 9,7% slučajeva, nekrektomija u 3,2%, te fasciotomija također u 3,2% slučajeva.
- Od općih komplikacija prema učestalosti su se pojavljivali: kljenut živca (12,9%), predšok/šok (8,6%), krvarenje (3,2%) i poremećaj stanja svijesti (2,2%), dok oštećenja jetre i bubrega nisu zabilježeni.
- Podvez iznad mjesta ugriza je postavljen u 24,73% slučajeva, ugrizeni ekstremitet je imobiliziran u 10,8% slučajeva, a otrov je isisavan iz rane u 3,2% slučajeva.
- Nije dokazana statistički značajna povezanost primjene metoda prve pomoći i razvoja komplikacija.
- Najveći broj pacijenata je primio kortikosteroide (97,8%), zatim antihistaminike (93,5%), antiviperini serum (89,2%), antitetaničku profilaksu (83,9%) i antibiotike (78,5%).
- Sva korištena terapija je češće primjenjivana nego što je preporučeno.
- Nisu zabilježeni slučajevi alergijskih reakcija na antiviperini serum.

- U skupini ispitanika bez općih komplikacija za 1,6 puta je više pacijenata koji su primili jednu dozu protuotrova nego u skupini s općim komplikacijama, a za 5,2 puta je manje pacijenata koji su primili dvije i više doza nego u skupini s općim komplikacijama.
- Medijan vremena koje je proteklo od ugriza do primanja prve stručne pomoći je bio 30 minuta (min-maks: 10-1200).
- Medijan dana hospitalizacija u Kliničkom bolničkom centru Split na Klinici za infektologiju zbog otrovanja zmijskim otrovom je iznosio 6 dana (min-maks: 1-17).

7. LITERATURA

1. Maretić Z. Zmije otrovnice. U: Ante Šercer, urednik. Medicinska enciklopedija. Drugo izdanje. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod; 1970. str. 629-32.

2. Maretić Z. Naše otrovne životinje i biljke. Zagreb: Stvarnost; 1986. 138-57 str.

3. Bhaumik S, Beri D, Lassi ZS, Jagnoor J. Interventions for the management of snakebite envenoming: An overview of systematic reviews. PLoS Negl Trop Dis. 2020;14:e0008727.

4. Minghui R, Malecela MN, Cooke E, Abela-Ridder B. WHO's snakebite envenoming strategy for prevention and control. Lancet. 2019;7:837-8.

5. Avau B, Borra V, Vandekerckhove P, De Buck E. The treatment of snake bite in a first aid setting: A systematic review. PLoS Negl Trop Dis. 2016;10:e0005079.

6. D'Hoore L, Anseeuw K. Preparing for venomous snake bites in Europe. Eur J Emerg Med. 2020;27:247-8.

7. Fry BG. Snakebite: When the human touch becomes a bad touch. Toxins. 2018;10:170.

8. Sprenger TR, Bailey WJ. Snakebite treatment in the United States. Int J Dermatol. 1986;25:479-84.

9. Kularatne SA, Senanayake N. Venomous snake bites, scorpions, and spiders. Handb Clin Neurol. 2014;120:987-1001.

10. Ognev SI, Fink N. Zoologija kralježnjaka. Zagreb: Školska knjiga; 1956. 419-38 str.

11. Radanović M. Vodozemci i gmizavci naše zemlje. Beograd: Naučna knjiga; 1951. 159-206 str.

12. Kletečki E. Zmije (I). Lovač Vjesn. 1992;102:77-9.

13. Warrell DA. Snake bite. Lancet. 2010;375:77-88.

14. Adukauskiene D, Varanauskiene E, Adukauskaite A. Venomous snakebites. Medicina. 2011;47:461-7.

15. Chippaux JP. Epidemiology of snakebites in Europe: A systematic review of the literature. Toxicon. 2012;59:86-99.

16. Juckett G, Hancox JG. Venomous snakebites in the United States: Managment review and update. Am Fam Physician. 2002;65:1367-74.

17. Karlson-Striber C, Salmonson H, Persson H. A nationwide study of Vipera berus bites during one year-epidemiology and morbidity of 231 cases. Clin Toxicol. 2006;44:25-30.

18. Reading CJ. Incidence, pathology and treatment of adder (Vipera berus L.) bites in man. J Accid Emerg Med. 1996;13:346-51.

19. Karabuva S, Brizić I, Latinović Z, Laonardi A, Križaj I, Lukšić B. Cardiotoxic effects of the Vipera ammodytes ammodytes venom fractions in the isolated perfused rat heart. Toxicon. 2016;121:98-104.

20. 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.

21. Lukšić B, Briznić I, Lang Balija M, Modun D, Čulić V, Halassy B, Salamunić I, Boban M. Dose dependent effects of standardized nose-horned viper (Vipera ammodytes ammodytes) venom on parameters of cardiatic function in isolated rat heart. Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol. 2008;147:434-40.

22. Lukšić B, Karabuva S, Markić J, Polić B, Kovačević T, Meštrović J, Križaj I. Thrombocytopenic purpura following envenomation by the nose-horned viper (Vipera ammodytes ammodytes): two case reports. Medicine. 2018;97:e13737.

23. Kletečki E. Zmije (II). Lovač Vjesn. 1992;103:130-1.

24. Kletečki E. Zmije (III). Lovač Vjesn. 1992;104:182-3.

25. Kletečki E. Vodozemci i gmazovi naših krajeva. Lovač Vjesn. 1992;101:26-7.

26. Brehm. Kako žive životinje. Zagreb: Minerva; 1937. 315-39 str.

27. Mohorovčić A, Božinović S, Prpić B, Ilijanić Lj, Huber Đ, Tvrtković N, i sur. Prirodna baština Hrvatske. Zagreb: Buvina d.o.o.; 1995/1996. 209-12 str.

28. Maretić T, Cizelj I, Čivljak R. Ofidizam i liječenje-povodom nazočnosti novih vrsta otrovnih zmija u Zoološkom vrtu grada Zagreba i privatnim herpetarijima. Infektološki glasnik. 2013;33:11-9.

29. Lukšić B, Bradarić N, Prgomet S. Venomous snakebites in Southern Croatia. Coll Antropol. 2006;30:191-7.

30. Prpić V. Poskok i ostale zmije Hrvatske. Baške Oštarije: Vlastita naklada;2009.

31. Bocain A, Urbanik M, Hus K, Lyskowski A, Petrilla V, Andrejčáková Z i sur. Proteome and peptidome of Vipera berus berus venom. molecules. 2016;21:1398.

32. Grubenšek F, Ritonja A, Zupan J, Turk V. Basic proteins of Vipera ammodytes venom. Studies of structure and function. Period Biol. 1980;82:443-7.

33. Del Brutto OH, Del Brutto VJ. Neurological complications of venomous snake bites: a review. Acta Neurol Scand. 2012;125:363-72.

34. 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. 2012;56:1506-9.

35. Reid HA, Theakston RD. The management of snake bite. Bull World Health Organ. 1983;61:885-95.

36. Warrell DA. Treatment of bites by adders and exotic venomous snakes. BMJ.2005;331:1244-7.

37. Honge BL, Hedegaaed SK, Cederstrom S, Nielsen H. Hospital contacts after bite by the European adder (Vipera berus). Dan Med J. 2015;62:A5022.

38. Tu AT. Handbook of natural toxins. Fort Collins, SAD: Department of Biochemistry Colorado State University; 1991. 687-738 str.

39. Lamb T, de Haro L, Lonati D, Brvar M, Eddleston M. Antivenom for European Vipera species envenoming. Clin Toxicol. 2017;55:557-68.

40. Dart RC, Duncan C, McNally J. Effect of inadequate antivenin stores on the medical treatment of crotalid envenomation. Vet Hum Toxicol. 1991;33:267-9.

41. Hermansen MN, Krug AH, Tjonnfjord E, Brabrand M. Envenomation by the common European adder (Vipera berus): a case series of 219 patients. Eur J Emerg Med. 2019;26:362-5.

42. Malina T, Krecsak L, Jelić D, Maretić T, Toth T, Šiško M, Pandak N. First clinical experiences about the neurotoxic envenoming inflicted by Iowland populations of the Balkan adder, Vipera berus bosniensis. Neurotoxicology. 2011;32:68-74.

43. Bhattacharya S, Krishnamurthy A, Gopalakrishnam M, Kalra S, Kantroo V, Aggarwal S, Surana V. Endocrine and metabolic manifestations of snakebite envenoming. Am J Trop Med Hyg, 2020;103:1388-96.

44. Lau YL, Kenna AP. Surgical treatment of adder bite. J R Soc Med. 1985;78:1028-30.

45. Brvar M, Kurtović T, Grenc D, Lang Balija M, Križaj I, Halassy B. Vipera ammodytes bites treated with antivenom VIperaTAb: a case series with pharmacokinetic evaluation. Clin Toxicol. 2017;55:241-8.

46. Harborne DJ. Emergency treatment of adder bites: case reports and literature review. Arch Emerg Med. 1993;10.239-43.

47. Filipović J, Ostojić-Bakotin V. Ujedi zmija u splitskom gravitacionom području. Liječ Vijesn. 1981;103:538-44.

48. Theakston RDG, Reid HA. Effectiveness of Zagreb antivenom against envenoming by the adder, vipera berus. Lancet. 1976;121-3.

49. Malik MG. Snake bites in adults from the Asir region of Southern Saudi Arabia. Am J Trop Med Hyg. 1995;52:341-7.

50. Dowey DJ, Omer GE, Moneim MS. New Mexico rattlesnake bites: demografic review and guidelines for treatment. J Trauma. 1991;31:1380-6.

51. Kerrigan KR. Venemous snakebite in Eastern Ecuador. Am J Trop Med Hyg. 1991;44:93-9.

52. O'Neil ME, Mack KA, Gilchrist J, Wozniak EJ. Snakebite injuries treated in United States emergency departments, 2001-2004. Wilderness Environ Med. 2007;18:281-7.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Ciljevi ovog istraživanja bili su definirati klinička i epidemiološka obilježja ugriza zmija otrovnica u Splitsko-dalmatinskoj županiji, prikazati lokalne i opće komplikacije, te načine liječenja otrovanja zmijskim otrovom.

Materijali i metode: U ovom retrospektivnom, kliničko-epidemiološkom istraživanju prikazana su 93 ispitanika, liječena u Kliničkom bolničkom centru Split zbog otrovanja zmijskim otrovom. Promatrano je razdoblje od 1. siječnja 2009. godine do 31. prosinca 2020. godine, a obuhvaćeno je područje Splitsko-dalmatinske županije. Ispitanici su bili svih dobnih skupina (najmlađi 3 godine, a najstariji 88 godina).

Rezultati:. Među ispitanicima bilo je 63,4% muškaraca i 36,6% žena. Medijan životne dobi bio je 59 godina (za muškarce 57 godina, a žene 63,5 godina). Niti jedan pacijent nije smrtno stradao od posljedica otrovanja zmijskim otrovom. Najveći broj ugriza se dogodio u razdoblju od početka svibnja do kraja rujna (78,49%). Većinom su pacijenti razvili otok i/ili crvenilo na mjestu ugriza, a krvni podljev uočen je u 73,1% slučajeva. Povraćanje, proljev, povećani i bolni regionalni limfni čvorovi nisu bili rijetki. Najčešća lokalna komplikacija bila je hemoragična bula (12,9%), dok su nekroza kože i/ili mišića, „compartment“ sindrom i tromboza i/ili tromboflebitis rjeđe utvrđeni. Kirurška intervencija bila je potrebna u 16.1% ispitanika, a najčešće je to bila incizija hemoragične bule. Od općih komplikacija prema učestalosti su se pojavljivali: kljenut živca (12,9%), predšok/šok, krvarenje i poremećaj stanja svijesti, dok oštećenja jetre i bubrega nisu zabilježeni. Najčešće upotrjebljena metoda prve pomoći je bila postavljanje podveza, a imobilizacija i isisavanje otrova iz rane bili su rijetki. U terapiji su korišteni kortikosteroidi, antihistaminici, antiviperini serum, antitetanička profilaksa i antibiotici.

Zaključak: Jedini specifičan način liječenja pacijenata otrovanih zmijskim otrovom primjena je antiviperinog seruma. U ovom radu od ukupnog broja ispitanika njih 89,2% je dobilo protuotrov. Učestalost lokalnih i općih komplikacija je bila jednaka (22,6%). Povezanost između razvoja lokalnih i općih komplikacija i vremena koje je prošlo od ugriza do primjene antiviperinog seruma nije statistički značajna.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Snakebite envenomation in the Split-Dalmatia County 2009-2020.

Objective: The aims of this study were to define clinical and epidemiological characteristics of venomous snakebites in the Split-Dalamatia Couty, to present local and general complications, and ways of envenomation treatment.

Materials and Methods: In this retrospective, clinical-epidemiological study 93 subjects, treated in the University Hospital of Split for snakebite envenomation, were presented. The period from 1st January, 2009 to 31st December, 2020 was observed, and the area of Split-Dalmatia County was covered. Subjects were of all ages (the youngest was 3 years old, and the oldest was 88 years old).

Results: Among the subjects, 63.4% were men and 36.6% were women. The median age was 59 years (57 years for men and 63.5 years for women). No patient died from snakebite envenomation. The largest number of snakebites occured in the period from early May to late September (78.49%). Most patients developed swelling and/or discoloration at the site of the bite, while haematoma was observed in 73.1% of cases. Vomiting, diarrhea, enlarged and painful regional lymph nodes were not uncommon. The most common local complication was haemorrhagic blister (12.9%), while skin and/or muscle necrosis, compartment syndrome and thrombosis/thrombophlebitis were less common. Surgical intervention was required in 16.1% of cases, and most often it was the incision of hemorrhagic blister. Of the general complications according to frequency, the following occurred: nerve paralysis (12.9%), pre-shock/shock, bleeding and central nervous system depression, while liver and kidney damage were not reported. The most commonly used method of first aid was constricting band, while immobilization and suction at the bite site were rare. Corticosteroids, antihistamines, antivenom, tetanus prophylaxis and antibiotics were used in therapy.

Conclusion: The only specific treatment for patients after venomous snakebite is the use of antivenom. In this paper, 89.2% of the total number of respondents received an antivenom. The frequency of local and general complications was equal (22.6%). The association between the development of local and general complications and the time that elapsed from the snakebite until the application of the antivenom is not statistically significant.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

Ime i prezime: Ines Brešić

Adresa stanovanja: Vezela 5, Livno, 80101, Bosna i Hercegovina

Telefon: +385 92 356 5972

Email: iness.bresic@gmail.com

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 26. prosinca 1996. godine u Splitu, Republika Hrvatska

Obrazovanje:

2003.-2011. Osnovna škola „Ivan Goran Kovačić“, Livno, BiH

2005.-2011. Osnovna glazbena škola „Franjo Sarafin Vilhar“, Livno, BiH

2011.-2015. Gimnazija Livno, Livno, BiH

2015.-2021. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer doktor medicine

Druge aktivnosti i znanja:

Aktivno korištenje engleskog jezika.

Poznavanje osnova latinskog i njemačkog jezika.

Vozačka dozvola B kategorije.

Administrator tijekom provođenja masovnog cijepljenja protiv COVID-19 bolesti (od travnja 2021. godine).

Član studentske sekcije Cardio Split.

Sviranje flaute i osvojene nagrade na državnom i međunarodnom natjecanju.

Član harmonikaškog orkestra i osvojene nagrade na međunarodnim natjecanjima.

11. DODATAK

Prilog 1. Upitnik

1. OPĆI I EPIDEMIOLOŠKI DIO

1. Dob bolesnika: _____

2. Spol: M Ž

3. Zanimanje: 1) dijete/do 7 godina života 2) učenik/osnovno i srednja škola
3) poljoprivrednik 4) radnik 5) domaćica 6) ostalo

4. Mjesto događaja: 1) Split 2) Omiš 3) Trogir 4) Brač 5) Hvar 6) Sinj 7) Imotski 8) Vrgorac
9) Drniš 10) Ostalo

5. Posao koji je obavljao za vrijeme ujeda: 1) poljoprivredni radovi 2) čuvanje stoke
3) igranje 4) branje kupina ili šparoga
5) skupljanje drva 6) ostalo

6. Da li ima neku preegzistentnu bolest: 1) NE 2) bolest jetre 3) kardiovaskularne bolesti
4) bolest pluća 5) mentalno retardiran 6) ostalo

7. Sat ujeda: _____

8. Datum ujeda: _____

9. Mjesto ujeda: 1) prsti ruke 2) šaka 3) podlaktica 4) nadlaktica 5) stopalo 6) pet
7) potkoljenica 8) natkoljenica 9) posebne lokalizacije

10. Stavljanje poveza iznad mjesta ujeda: 1) unutar 10 min. od ujeda
2) nakon 10 min. od ujeda
3) povez uopće nije stavljen

11. Drugi vidovi samopomoći ili pomoći osoba iz pratnje:

1) nije bilo 2) spajanje ranica oštrim predmetom 3) isisavanje otrova iz ranica 4) ostalo

12. Ujedeni ekstremitet je imobiliziran: NE DA

13. Vrijeme proteklo od ujeda do pružanja stručne medicinske pomoći: _____

14. Gdje je pružena prva stručna medicinska pomoć: 1) ambulanta opće medicine
2) Klinička bolnica Split

2. KLINIČKO-LABORATORIJSKI DIO

15. Otok i/ili crvenilo na mjestu ujeda: NE DA

16. Krvni podljev na mjestu ujeda: NE DA

17. Povećani i/ili bolni regionalni limfni čvorovi: NE DA

18. Razvoj lokalnih komplikacija na mjestu ujeda: 1) nije bilo 2) bule 3) nekroza 4) infekcija 5) tromboza i/ili tromboflebitis 6) „compartment“ sindrom

19. Krvarenja: 1) nije bilo 2) hematemeza 3) melena 4) hematurija 5) epistaksa 6) metroragija

20. Povraćanje i/ili proljev: NE DA

21. Krvni tlak pri prijemu: 1) normalan 2) povišen 3) snižen 4) nemjerljiv

22. Krvni tlak u tijeku hospitalizacije: 1) normalan 2) povišen 3) snižen 4) nemjerljiv

23. Bilo pri prijemu u bolnicu: 1) normalno (60-100/min) 2) bradikardija (ispod 60/min) 3) tahikardija (iznad 100/min) 4) nemjerljivo

24. Bilo u tijeku hospitalizacije: 1) normalno (60-100/min) 2) bradikardija (ispod 60/min) 3) tahikardija (iznad 100/min) 4) nemjerljivo

25. Ocjena kardiocirkulatornog sustava pri prijemu u bolnicu: 1) nalaz uredan
2) stanje prijetećeg šoka
3) stanje šoka
26. Ocjena kardiocirkulatornog sustava u tijeku hospitalizacije: 1) nalaz uredan
2) stanje prijetećeg šoka
3) stanje šoka
27. Poremećaj stanje svijesti: 1) nije bilo 2) somnolencija 3) sopor 4) koma
28. Pareza ili paraliza kranijanih živaca: NE DA
29. L _____ x 10^9/L 30. DKS (polinukleari)_____L 31. E _____x 10^{12}/L
32. Hb _____g/L 33. Glukoza _____ mmol/L 34. Urea _____ mmol/L 35. Kreatinin ____
33. Urin: 1) normalan 2) albuminurija 3) eritrociturija i/ili hematurija 4) leukociturija

3. TERAPIJSKI DIO

37. Primio antiviperini serum: NE DA
38. Koliko je vremena proteklo od ujeda do primanja SAV-a: _____
39. Na koji je način primio SAV: 1) intramuskularno 2) intravenozno 3) subkutano
4) lokalno/oko mjesta ujeda 5) kombinacija
40. Količina SAV-a koju je bolesnik primio: 1) jedna doza
2) dvije doze
3) više od dvije doze
41. Da li je prije davanja antiviperinog seruma proveden prethodni test osjetljivosti na serum:
1) NE 2) DA 3) nema podataka
42. Komplikacija nakon primjene SAV-a: 1) nije bilo 2) anafilaktički šok 3) serumska bolest
4) nema podataka
43. Primao antibiotike: 1) ne 2) penicilin 3) eritromicin 4) tetracikline/vibramicin 5) ostalo
44. Primio profilaksu tetanusa: NE DA
45. Primao antihistaminike: NE DA
46. Primao kortikosteroide: NE DA
47. Intervencija kirurga: 1) nije bilo
2) incizija bule
3) nekrektomija
4) fasciotomija
5) amputacija
48. Trajanje hospitalizacije u danima: _____.

Prilog 2. Izvod iz zapisnika sa sjednice etičkog povjerenstva KBC Split 6/2021.

KBC Split

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT
ETIČKO POVJERENSTVO

Klasa: 500-03/21-01/68
Urbroj: 2181-147/01/06/M.S.-21-02

Split, 04.05.2021.

IZVOD
IZ ZAPISNIKA SA SJEDNICE ETIČKOG POVJERENSTVA KBC SPLIT 6/2021

6.

Prof.dr.sc. Boris Lukšić iz Klinike za infektologiju KBC-a Split je uputio Etičkom povjerenstvu zamolbu za odobrenje provedbe istraživanja:

" Otrovanje zmijskim otrovom na području Splitsko-dalmatinske županije 2009-2020 "

Istraživanje za potrebe izrade diplomskog rada Ines Brešić, studentice Medicinskog fakulteta u Splitu će se provesti u Klinici za infektologiju KBC-a Split u trajanju do lipnja 2021.

Nakon razmatranja zahtjeva, donijet je sljedeći

Zaključak

Iz priložene dokumentacije razvidno je da je Plan istraživanja usklađen s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava pacijenata (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN 42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks.

Etičko povjerenstvo je suglasno i odobrava provođenje istraživanja.

PREDSJEDNIK ETIČKOG POVJERENSTVA
KLINIČKOG BOLNIČKOG CENTRA SPLIT
PROF. DR. SC. MARIJAN SARAGA