Kompartment sindrom nakon ugriza zmija otrovnica na području Splitsko-dalmatinske županije

Huić, Andrea

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:171:580588

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-20**

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

Andrea Huić

KOMPARTMENT SINDROM NAKON UGRIZA ZMIJA OTROVNICA NA PODRUČJU SPLITSKO-DALMATINSKE ŽUPANIJE

Diplomski rad

Akademska godina:
2019./2020.

Mentor:
Izv. prof. dr. sc. Boris Lukšić, dr. med.

Split, srpanj 2020.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
1.1. Ofidizam 2
1.2. Zmije (*Ophidia*) i njihova podjela 2
1.2.1. Rasprostranjenost zmija otrovnica u svijetu i Europi 2
1.2.2. Zmije u Hrvatskoj 3
1.2.2.1. Poskok 3
1.2.2.2. Riđovka 4
1.2.2.3. Planinski žutokrug 4
1.2.3. Otrovni aparat 4
1.2.4. Mehanizam ugrizanja u zmija otrovnica 5
1.2.5. Zmijski otrov 5
1.2.6. Klinički simptomi koji se razvijaju nakon ugriza pravih ljutica (*Viperinae*) 6
1.2.7. Prva pomoć na terenu i liječenje posljedica 9
1.2.8. Prevencija zmijskog ugriza 10
1.3. Opis komplikacija koje se razvijaju nakon ugriza pravih ljutica (*Viperinae*) 11
1.4. Kompartment sindrom 12
2. CILJ ISTRAŽIVANJA 15
2.1. Hipoteza 16
3. MATERIJALI I METODE 17
3.1. Ustroj istraživanja 18
3.2. Ispitanici i postupci 18
3.3. Statistička obrada podataka 18
3.4. Etička načela 19
4. REZULTATI 20
5. RASPRAVA 25
6. ZAKLJUČCI 28
7. LITERATURA 30
8. SAŽETAK 36
9. SUMMARY 38
10. ŽIVOTOPIS 40
11. PRILOZI 42

Bratu.

1. UVOD

1.1. Ofidizam

Ofidizam je otrovanje zmijskim otrovom (grč. *Ophis*: zmija) (1). Danas je na svijetu poznato oko 2 700 vrsta zmija (2). Više od 5 milijuna ljudi godišnje u svijetu doživi ugriz zmije otrovnice, od čega otprilike 100 000 umre, posebice u Aziji. U Europi jedna osoba u tri godine umre zbog otrovanja zmijskim otrovom. Povećan rizik od ugriza imaju poljoprivredni radnici, ribari, lovci, turisti i oni koji rade s otrovnim zmijama (3). U Hrvatskoj, postotak smrtnosti iznosi 0.4-1.8% (4).

1.2. Zmije (*Ophidia*) i njihova podjela

S obzirom na građu otrovnog zuba razlikujemo tri vrste otrovnih zmija: *solenoglypha* (cjevozubice), *proteroglypha* (prednjožljebozubice) i *opistoglypha* (stražnjožljebozubice). Otrovni zub može biti žljebast i cjevast. Kod žljebastih zubi, otrov teče po žlijebu. Takvi zubi smješteni su u stražnjem dijelu gornje čeljusti ispred kojih su poredani manji neotrovni zubi i te se zmije nazivaju stražnjožljebozubice (*opistoglypha*). Kod prednjožljebozubica (*proteroglypha*), otrovni zubi nalaze se u prednjem dijelu gornje čeljusti, dok su iza njih poredani manji neotrovni zubi. Cjevozubice (*solenoglypha*) imaju šuplje otrovne zube kroz koje se cijedi otrov. U skupinu prednjožljebozubica ubrajaju se neke od najotrovnijih zmija na svijetu poput mambe i kobre, dok su zmije iz skupine cjevozubica s pomičnim prednjim očnjacima najbrži napadači od svih otrovnih zmija (5).

Razlikujemo četiri obitelji otrovnih zmija: *Colubridae* (guževi), *Elapidae* (guje), *Viperidae* (ljutice) i *Atractaspidae* (podzemne otrovnice Afrike i Srednjeg Istoka). Tijekom evolucije *Colubridae* su izgubile svoje otrovne žlijezde te su samo neki primjerci opasni za ljude. Njihovi očnjaci smješteni su straga na gornjoj čeljusti što im onemogućava uspješan ugriz plijena (5). Očnjaci skupine *Elapidae* smješteni su sprijeda na gornjoj čeljusti te se ne mogu okretati ni pomicati. Osim u Europi, *Elapidae* su raširene po cijelom svijetu (6). *Viperidae* imaju šuplje otrovne zube koji se nalaze sprijeda i spadaju u cjevozubice (*Solenoglypha*). Ljutice (*Viperidae*) se dijele na prave ljutice (*Viperinae*) i čegrtuše (*Crotalinae*) (7).

1.2.1. Rasprostranjenost zmija otrovnica u svijetu i Europi

Najviše otrovnica ima u tropskom i subtropskom pojasu, u Indiji, Malajskom arhipelagu, Brazilu, Srednjoj Americi, južnim dijelovima SAD-a i u nekim dijelovima Afrike

(6). Otrovanja i smrti zbog ugriza otrovnih zmija su posebno važan javnozdravstveni problem u ruralnom području s tropskom klimom (8). Od nekoliko obitelji zmija otrovnica, u Europi su zastupljene samo ljutice (*Viperidae*), i to uglavnom podobitelj prave ljutice (*Viperinae*). Od podobitelji čegrtuša (*Crotalinae*), jedino *Ancistrodon halys* nastanjuje krajnji jugoistok Europe (6). Na Zemlji postoje i područja na kojima uopće nema otrovnih zmija. U Europi su to Irska, Island, Baleari, Korzika i Sardinija (7). U cijeloj Europi, Hrvatska je područje s najrasprostranjenijim zmijama otrovnicama (4).

1.2.2. Zmije u Hrvatskoj

Od petnaest vrsta zmija koje žive u Hrvatskoj, tri su vrste otrovne i pripadaju porodici ljutica (*Viperidae*). To su poskok (*Vipera ammodytes*), riđovka (*Vipera berus*) te planinski žutokrug (*Vipera ursinii*) (9). Najotrovnija europska zmija poskok (*Vipera ammodytes*) često se susreće u suhim, kamenitim područjima južne Hrvatske. Ugrizi riđovke (*Vipera berus*) mnogo su rjeđi. U južnoj Hrvatskoj zmije su aktivne od kraja zime do kasne jeseni (10). Na nekim otocima, kao što su Cres, Lošinj, Lastovo, Šolta, Dugi otok, Vis i Kornati, nema zmija otrovnica (6).

1.2.2.1. Poskok

Osobitost poskoka je karakteristični roščić na vrhu nosa kojeg nema ni jedna druga zmija. Odrasli primjerci rijetko su duži od sedamdeset centimetara, tijelo im je zdepasto, rep kratak i tanak, a glava dobro izražena, trokutasta ili srcolika. Boje je sive ili svijetlosive, često smećkaste. Na čitavoj dužini gornje strane tijela ističe se crna, gotovo pravilna "cik-cak" šara. Zjenica oka mu je okomita, što znači da vidi i po noći (2). Nastanjuje unutrašnjost i obalni pojas Hrvatske. Nalazimo ga na dobro osunčanom, kamenitom području, dok u nizinskim dijelovima kontinentalne Hrvatske nije zabilježen (9). Često se penje na drveće da bi se ohladio ili ugrijao. Dobro podnosi hladnoću pa se u proljeće pojavljuje vrlo rano, a u hibernaciju odlazi tek u kasnu jesen. Lovinu guta čitavu, tek onda kad je siguran da je mrtva. Kao i ostale zmije, poskok može progutati neočekivano velik plijen jer zbog nedostatka čeljusnog zgloba i rastezljive kože može jako zinuti (2). Njegov otrov je hemotoksičnog djelovanja, a najčešće izaziva hematotoksične i neurotoksične manifestacije (9,11). Ime je dobio po narodnom vjerovanju da skače, što je netočno (2).

1.2.2.2. Riđovka

Riđovka je zmija s najvećom rasprostranjenošću po svijetu (12). Na zmiju se može naići od Portugala prema istoku do otoka Sahalina. U Skandinaviji prelazi arktički krug i spušta se prema jugu, s jedne strane do južne Španjolske, s druge strane do sjeverne granice Irana (13). Endemična je vrsta u sjevernoj Europi i jedina koja obitava u arktičkom području (14). Nastanjuje vlažne livade, rubove šuma i močvare. Ovisno o području u kojem prebiva, boja joj varira od sive, plavo-sive, smeđe, zeleno-smeđe, crveno-smeđe do crne (12). Neovisno koliko različita temeljna boja bila, na leđima se uvijek jasno ističe dugačka "cik-cak" pruga (15). Glava joj je šira, okruglija nego u poskoka pa se može zamijeniti s neotrovnom zmijom. Uz rub gornje čeljusti ima karakterističnu bjelkastu šaru (6). Dužine je do 65 cm, rijetko do 90 cm (2). Za razliku od poskoka, zalazi u vodu (7). Otrov joj je hematotoksičan (9).

1.2.2.3. Planinski žutokrug

Planinski žutokrug naša je najmanja i najrjeđa zmija otrovnica. Njegovi ugrizi su puno rjeđi na našim područjima od ugriza poskoka i riđovke (10). Nalazimo ga na južnim, travnatim padinama Velebita i Dinare (9). Rasprostranjen je na većim nadmorskim visinama, kod nas i do 1800 m (2). Tijelo mu je sivkasto-smeđe boje, s "cik-cak" šarom na leđima. Prosječne je dužine oko 50 cm. Njegov otrov ima citotoksično djelovanje (9). Medicinski je manje važan od ostalih *Vipera* vrsta zbog udaljenih staništa i male količine otrova kojeg izlučuje kroz relativno kratke zube (16). Valja napomenuti da su riđovka i planinski žutokrug strogo zaštićene domaće svojte vrsta, dok je poskok za sada samo zaštićena domaća vrsta (9).

1.2.3. Otrovni aparat

Otrovni aparat kojim raspolažu zmije otrovnice izuzetno je složen i stoga se smatra najsavršenijim u životinjskom svijetu. Sastoji se od dva pokretna zuba koja su smještena u prednjem dijelu gornje čeljusti, srpasto savijeni unatrag i šuplji i njima zmija direktno ubrizgava otrov u tijelo žrtve. Kad nisu u upotrebi, savijeni su pod nepce i skriveni u naborima sluznice (2). Dugi su 6-7 mm (7). Zmije otrovnice imaju i rezervne otrovne zube jer se oni svakih 6 tjedana odbacuju i nadoknađuju novima (6). Otrovne žlijezde nalaze se ispod i iza oka zmije, preobličene su žlijezde slinovnice i svaka je za sebe izvodnim kanalom spojena sa zubom (2). Žlijezde su režnate i sadrže različite vrste stanica: plosnate bazalne stanice te stanice sekretornog epitela (9). Otvor izvodnog kanala nalazi se na vrhu zuba sprijeda (6). Otrov prema van potiskuju žvačni mišići (2) Od svih zmija otrovnica koje žive u Hrvatskoj i Europi, poskok je najotrovniji predstavnik jer raspolaže s najvećom količinom otrova (2). Otrovne žlijezde

odraslog poskoka sadrže 10 do 45 mg otrova (4). Samo jednim ugrizom izlučuje 20 mg suhog otrova, a smrtna doza za zdravog čovjeka je 15 mg. Poskok ne skače i ne napada, već se isključivo brani ugrizom, i to samo kad je u životnoj opasnosti. Kod ugriza poskok u većini slučajeva ispušta otrov, a pri ubodu puno manje ili čak ništa (2).

1.2.4. Mehanizam ugrizanja u zmija otrovnica

Položeni otrovni zubi uspravljaju se okomito i zabadaju u tijelo žrtve. Ujedno se kontrahira i *m.temporalis* i pritiskom na žlijezdu istiskuje otrov (6). Prilikom ugriza, zmija može žrtvi ubrizgati sav raspoloživi otrov, osobito ako je želi brzo usmrtiti. To je tzv. *business* ujedanje. Međutim, zmija često želi ugrizom samo zastrašiti neprijatelja pa pritom ispušta malo ili nimalo otrova. Srećom po čovjeka, taj način je češći (7). U trenutku ugriza, aerobne i anaerobne bakterije inokuliraju se zmijskim očnjacima. Te bakterije mogu izazvati ozbiljne infekcije u nekrotičnom tkivu na mjestu uboda (10). Smatra se da je oko 30% svih ugriza tzv. prazni ili "suhi" ugriz, što znači da zmija nije ispustila otrov u tijelo žrtve (2).

1.2.5. Zmijski otrov

Zmijski otrov služi zmiji da bi paralizirala, usmrtila i započela probavu plijena koji joj služi kao hrana (sve su zmije isključivo mesožderi). S druge strane, služi za obranu od mogućih predatora i drugih opasnosti (9). Jednim ugrizom poskok izlučuje količinu od prosječno 20 mg suhog otrova, riđovka 14 mg, a žutokrug 2 mg. Količina izlučenog otrova ovisi o voljnoj regulaciji zmije, o njezinoj razdraženosti, je li prethodnim ugrizom ispraznila žlijezde, o starosti i veličini primjerka, godišnjem dobu i dr. Otrov poskoka nije samo najobilniji, nego i najtoksičniji otrov naših ljutica (7). Za otrov planinskog žutokruga se otkrilo da je izrazito insekticidan. Njegova letalna toksičnost za cvrčke je pet puta veća nego kod poskoka, dok je kod miševa suprotno (16).

Otrov je smjesa seroznog toksina iz epitelnih stanica režnate žlijezde i sluzi iz epitela izvodnog kanala (7). Složena je mješavina raznih kemikalija koje utječu na živčani, mišićni i kardiovaskularni sustav. Većina toksičnih tvari, čak 95%, sadržanih u otrovima zmija jesu polipeptidi: enzimi i neenzimski proteini (12). Zmijski otrovi bogati su proteinima i peptidnim toksinima koji su specifični za širok spektar tkivnih receptora, što ih čini klinički zahtjevnim i znanstveno fascinantnim, posebno izradu protuotrova (17). Mogu se svrstati u hematotoksične,

neurotoksične, nekrotoksične, kardiotoksične i nefrotoksične jer otrov ima različite dominantne učinke, ovisno kojoj obitelji zmija pripada. Primjerice, otrov *Crotalidaea* i *Viperidaea* je više hematotoksičan i nekrotoksičan, dok je otrov *Elapidaea* pretežito neurotoksičan (3). Kao što su šuplji zubi *Viperidae* evolucijski napredak u usporedbi sa žljebastim zubima kobri, korak naprijed je i njihov otrov koji pomaže i u probavi (7). Otrov također ima velike količine enzima koji u dodiru s hijaluronidazom postanu proteolitički ili hidrolitički (18). Hijaluronidaza povećava tkivnu propusnost i ubrzava apsorpciju otrova. Proteolitički enzimi (endopeptidaze i hidrolaze) su odgovorni za lokalne učinke u tkivu i vaskularnu propusnost, što dovodi do edema, podljeva i nekroze (9). Ostali enzimi su metaloproteinaze koje oštećuju endotel krvnih žila uzrokujući spontano lokalno i sistemsko krvarenje. S druge strane, fosfodiesteraze interferiraju s kardiovaskularnim sustavom uglavnom na način da snižavaju krvni tlak (19). Nakon ugriza zmije otrov se aktivira tjelesnom temperaturom i pH-om tkiva. Proteolitički enzimi uništavaju endotel i bazalnu membranu kapilara (citotoksični učinak). Na taj način povećava se propusnost kapilara, albumini odlaze u perivaskularne prostore, a onkotski tlak u tkivu raste, dok se onaj u plazmi smanjuje i nastaju edemi. Svo ovo uništavanje tkiva potiče daljnje širenje otrova. Zmijski otrov sadrži i kinine, leukotriene, histamin, serotonin, acetilkolin, glikoproteine, lipide (3). Otrov uništava visoka temperatura, neutralne soli (amonijev i natrijev fosfat) i oksidirajuće tvari (dušična kiselina i jodni spojevi) (7). Sastav otrova ovisi o starosti i spolu zmije, godišnjem dobu, životnom prostoru, načinu prehrane i dr. Upravo to je razlog da se kliničke slike ugriženih osoba mogu razlikovati od slučaja do slučaja, iako se radi o istoj vrsti zmije otrovnice (2).

1.2.6. Klinički simptomi koji se razvijaju nakon ugriza pravih ljutica (*Viperinae*)

Stupanj intoksikacije se određuje pojavom sljedećih simptoma: 1) nema intoksikacije ("suhi" ugriz); 2) blaga intoksikacija (lokalni edem i bol); 3) umjerena intoksikacija (bol, edem koji se širi na okolno tkivo i sistemni znakovi); 4) teška intoksikacija (šok, teška koagulopatija i masivni edemi) (3).

Intenzitet simptoma, odnosno težina otrovanja ovisi o nekoliko čimbenika od kojih su najznačajniji:

1) Starost i vrsta zmije. Stariji primjerci su otrovniji, a poskok ima najviše otrova.

2) Količina otrova je manja ako je zmija ispraznila žlijezde prethodnim ugrizom (6). Ako zmija dugo vremena nije nikog ugrizla, otrovne žlijezde su joj pune otrova i otrov je u tom slučaju djelotvorniji (13). Slabija slika otrovanja nastaje i za vrijeme zimskog sna, kad zahvati žrtvu nedovoljno otvorenim ustima, ako su oštećeni otrovni zubi ili ako ugrize kroz sloj odjeće.

3) Osobito su opasni ugrizi u glavu i vrat kad se poskok nalazi na grani, smrtonosni su ugrizi kad zub zahvati krvnu žilu, a otrovni su i zubi uginule zmije (6). Ugrizi za udove i masno tkivo su blaži (3).

4) Važan faktor je zagađenje bakterijama jer se u ustima otrovnica često nalaze uzročnici tetanusa i plinske gangrene.

5) Dob bolesnika. Otrovanje najteže podnose stari ljudi i djeca (6).

6) Tjelesna masa i zdravstveno stanje pacijenta.

7) Pacijentova aktivnost nakon ugriza (utječe na širenje otrova) (3).

Ugrizi zmija najčešći su u području ekstremiteta, od toga dvije trećine otpada na gornje ekstremitete. U području šake gotovo nema subkutanog masnog tkiva, koža na dorzumu šake je tanka i tu se nalazi puno površinskih vena. Palmarna strana šake ima vrlo bogat splet krvnih žila što pogoduje sistemnom širenju otrova. Zbog navedenog, ugriz zmije ljutice za šaku je ozbiljniji i opasniji od ugriza na neko drugo mjesto i zbog toga se mora liječiti već u ranoj fazi (20).

Lokalni edem, diskoloracije kože i ekhimoze na mjestu ugriza se pojavljuju ubrzo nakon što je otrov ubrizgan. Upravo te kliničke simptome koristimo u svakodnevnoj praksi za razlučivanje ugriza zmije otrovnice od neotrovne zmije (4). Najčešći simptomi i znakovi su tragovi zuba, bol, oticanje, tahikardija, nesvjestica ili vrtoglavica, vrućica, povećanje regionalnih limfnih čvorova, mučnina, hipotenzija, povraćanje i dispneja (21). Sam ugriz izaziva intenzivnu bol, a lokalno se vide dvije točkaste ranice razmaknute 6 do 10 mm koje obično krvare (6). Zajedno s krvi, iz ranica se pojavljuje otrov koji je gust i žućkaste boje (2). Ubrzo se jave oteklina, utrnulost i crvenilo (6). Lokalni učinci ugriza zmija otrovnica uključuju

ozbiljno oštećenje tkiva, nekrozu, krvarenje i upalu zahvaćenog dijela (22). Oteklina se brzo širi. Obično je napeta, bolna i plavičasta mijenjajući u nekoliko narednih dana boju zbog hemolize u tamnu do žućkastosmeđu (7).

Hematotoksični učinci su lokalni, obično se pojavljuju kao edemi s eritemom, hematomom i ekhimozom s ili bez stvaranja hemoragičnog mjehura, zajedno s tromboflebitisom na mjestu uboda (23). Ako je ugriz intrakutano, otrov se polako širi limfnim i površinskim venskim žilama, ali mora biti dovoljno velika koncentracija otrova da bi dospio u sistemsku cirkulaciju i izazvao sistemske reakcije za nekoliko sati. Samo 50% ugriza zmija uzrokuje sistemsku intoksikaciju. Otrov u koži izravno uzrokuje nekrozu dermalnog tkiva i povećava propusnost kapilara, što dovodi do lokalnog stvaranja edema s naknadnim pritiskom i ishemijom okolnih tkiva, a što zauzvrat potiče napredovanje edema i uništavanje tkiva (3).

Od početnih nespecifičnih reakcija najčešće su mučnina, povraćanje, bol u trbuhu i glavobolja; pojava hipotenzije i pogoršanje mentalnog statusa su ominozni znaci teškog zatrovanja (9). Pola sata od ugriza počinje blaga nesvjestica i žeđ, a bolovi se pojačavaju. Kroz jedan sat javlja se nemoć, žestoki abdominalni bolovi i proljev (2). Do šoka može doći zbog toksičnih polipeptida ili histamina koji se razvijaju u organizmu djelovanjem otrova. To se obično zbiva u prvih nekoliko sati nakon ugriza. Nakon 12 sati može se razviti i kasni, sekundarni šok zbog dehidracije, a odmah može nastupiti i teški toksični šok ako je otrov ubrizgan izravno u krvnu žilu (7).

Sistemski znakovi i simptomi su generalizirani, hematološki i neuromuskularni (3). Raširena upotreba antiviperinog seruma omogućila je dobar nadzor nad sistemskim učincima s povoljnim ishodom (24). Generalizirani simptomi su slabost, umor, anksioznost, tahikardija, slab puls, bradikardija, tahipneja, znojenje, hipotermija ili zimica i groznica, regionalna limfadenopatija, limfangitis, žeđ, plućni edem, zatajenje srca, anoksija (pospanost, zamućen govor, dezorijentacija, delirij, gubitak svijesti). Može se javiti i anafilaktička reakcija na proteine otrova (angioedem lica, jezika i epiglotalni angioedem), što uzrokuje opstrukciju dišnih puteva. Bubrežna oštećenja se manifestiraju kao proteinurija, hemoglobinurija, mioglobinurija, azotemija i anurija. Krvarenje može nastati iz bubrega, pluća, peritoneuma, rektuma,vagine, endometrija i patoloških mjesta poput peptičkih ulkusa (3).

Laboratorijski testovi pokazuju produljeno protrombinsko vrijeme (PT) i aktivirano parcijalno tromboplastinsko (APTT) vrijeme te snižen fibrinogen, plazminogen, faktor XIII, faktor V, antitrombin III i protein C. Uočava se i trombocitopenija, povišena razina D-dimera

(produkt razgradnje fibrina), morfološke promjene eritrocita i anemija (zbog ekstravazacije krvi do mjesta ugriza), kao i neutrofilna leukocitoza. Neurološki simptomi su karakteristični za ugrize zmija iz obitelji *Elapidae* (3).

Ako nije došlo do oticanja ugrizenog mjesta, znači da zmija nije ubrizgala otrov ili se radi o ugrizu zmije neotrovnice (2). Ako rana od ugriza ne krvari ili se krv zgrušava, vjerojatno se radi o ubodu insekta, a ne o ugrizu zmije (3).

1.2.7. Prva pomoć na terenu i liječenje posljedica

U ranom periodu nakon ugriza, teško je ocijeniti količinu ubrizganog otrova. Ovo učvršćuje značaj hospitalizacije i opservacije svakog ugrizenog bolesnika najmanje 12 sati da bi se utvrdio stupanj otrovanja i poduzela racionalna terapija (25). Najučinkovitije liječenje bilo kojeg ugriza zmije jest pacijenta što hitnije dovesti u bolnicu i primijeniti antiviperini serum ako se radi o ugrizu zmije otrovnice (8). Prvi zmijski protuotrov razvio je Albert Calmette godine 1895. u Indokini protiv ugriza indijske kobre (*Naja naja*) (9). Viperfav™ je komercijalni protuotrov pripremljen protiv otrova europskih zmija otrovnica. Siguran je i učinkovit za liječenje envenomacije uzrokovane *Vipera aspisom* i *Vipera berusom*. Terapijska učinkovitost za liječenje ugriza *Vipera ammodytes ammodytes* još nije opisana, iako je zaštitna učinkovitost dokazana u pretkliničkim studijama (26).

Na terenu žrtvu treba umiriti i očistiti mjesto ugriza (10). Neophodno je odmah skinuti prstenje, satove, narukvice i druge predmete čije bi uklanjanje kasnije bilo otežano radi mogućeg razvoja otoka tkiva (9). Ugriženi ekstremitet treba imobilizirati i postaviti ispod razine srca kako bi se spriječilo sistemno širenje otrova i njegova apsorpcija (3). Imobilizacija onemogućuje kontrakciju mišića koja potiskuje limfu prema centralnoj cirkulaciji (27). Tehnike koje su se prije koristile, kao što je podvezivanje ekstremiteta, incizija ugrizne rane i isisavanje otrova iz rane, danas se više ne preporučuju (10). Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, podvezivanje je kontraindicirano jer uzrokuje nestanak perifernih pulsacija, bol, ishemiju, ozljedu živaca i gangrenu ekstremiteta. Ispravno postavljanje podveza podrazumijeva pritisak koji blokira protok limfe, a osigurava protok arterijske i venske krvi, što je teško postići (27). Također, led ili toplina se ne bi trebali upotrebljavati (3).

Opća indikacija za primjenu antiviperinog seruma je progresija štetnog djelovanja otrova. Progresivna ozljeda definira se kao pogoršanje lokalne ozljede (npr. oticanje,

ekhimoza), klinički značajne abnormalnosti koagulacije ili sistemski učinci (npr. hipotenzija, promijenjen mentalni status) (28). Serum ima najučinkovitije djelovanje ako ga se primijeni unutar 4 sata od ugriza. U tom slučaju jedna doza seruma od 10 mL je dovoljna. Ako je intoksikacija ozbiljna, potrebne su dvije do četiri doze seruma (20-40 mL) (10). Doza je jednaka za odrasle i za djecu. Neophodno je davanje humanog antitetanusnog imunoglobulina u pacijenata u kojih je cjepni status nepoznat, kao i davanje anatoksina (9).

U prošlosti su brojni autori zagovarali profilaktičku upotrebu antibiotika, ali danas se to ne preporuča. Njih treba dati u slučaju infekcije (10). Prednosti široko rasprostranjene rutinske upotrebe kortikosteroida također su upitne (29). Treba izbjegavati i davanje aspirina i nesteroidnih protuupalnih analgetika (ibuprofen, diklofenak i dr.) jer potiču krvarenje, dok se kodein i opijati mogu koristiti (9).

Nema apsolutnih kontraindikacija za davanje protuotrova jer se on daje u vitalnim indikacijama, a relativna kontraindikacija je preosjetljivost na konjske bjelančevine (24). Učestalost akutnih reakcija na serum varira između 2-54% (30). Kasne reakcije nalik na serumsku bolest mogu se pojaviti u više od 50% bolesnika (31). S obzirom da rizik od štetnih učinaka protuotrova koji se danas koriste nije zanemariv, poželjni su više pročišćeni i manje antigeni proizvodi (32). Ugriz u krvnu žilu rezultira brzom sistemnom intoksikacijom i poprilično ga je teško liječiti. Nijedna mjera prve pomoći, osim potporne terapije i naprednog održavanja života, nije od koristi u tom slučaju (27). Kod bolesnika treba održavati i ravnotežu tekućine i elektrolita. U slučaju opsežnih krvarenja potrebno je dati transfuziju krvi, održavati vitalne funkcije-disanje, rad srca i bubrega te, prema potrebi, primijeniti traheotomiju, umjetno disanje i hemodijalizu (7).

1.2.8. Prevencija zmijskog ugriza

Nepažnja, pretjerana samouvjerenost, nepoštivanje mjera sigurnosti (kao što su korištenje rukavica, čizama i dugih hlača, boravak na područjima gdje su zmije skrivene) su samo neki od faktora koji pridonose zmijskim ugrizima (33). Osobama koje se kreću na područjima gdje obitavaju zmije otrovnice preporučuje se nošenje dugih hlača, čizama ili visokih cipela i čarapa, te korištenje rukavica pri radu. Pri obavljanju određenih aktivnosti u prirodi, preporučuje se korištenje štapa. Prije pružanja ruke potrebno je štapom udariti po grmu i granama te pričekati i primijetiti miče li se što. Važno je gledati kuda se hoda i što se hvata rukama, a ukoliko dođe do susreta s otrovnicom treba ostati miran jer bježanje prestraši zmiju

i tada otrovnica grize žrtvu. Također, potrebno je nositi sa sobom elastični povez i antiseptik. Ukoliko ipak dođe do ugriza, treba znati kako se ponašati i kako pružiti pomoć unesrećenom, stoga je edukacija pučanstva o pružanju prve pomoći vrlo važna tema na tečajevima prve pomoći (7).

1.3. Opis komplikacija koje se razvijaju nakon ugriza pravih ljutica (*Viperinae*)

Lukšić i sur. u svom su istraživanju opisali lokalne i generalizirane komplikacije kod djece nakon ugriza zmija ljutica (4). Podjela i učestalost komplikacija prikazane su u Tablici 1. Lokalne komplikacije na mjestu ugriza su hemoragične bule, nekroza kože i/ili mišića, tromboza i/ili tromboflebitis, kompartment sindrom te infekcija (celulitis i apsces). Najčešća lokalna komplikacija je hemoragična bula, mjehur ispunjen krvavim sadržajem, koja se pojavljuje u različitim veličinama, a incizija bule se izvodi kod bula većeg promjera. Kompartment sindrom je najopasnija lokalna komplikacija koja se pojavljuje češće nakon ugriza na gornjim udovima i u svim slučajevima bilo je potrebno napraviti fasciotomiju. U slučajevima izrazito opsežne nekroze kože i mišića potrebno je učiniti nekrektomiju (4).

Kao najčešću generaliziranu komplikaciju navode parezu ili paralizu kranijalnih živaca koje su posljedica neurotoksičnog djelovanja otrova. Najčešća pareza je pareza okulomotornog živca koja se očituje ptozom, a kao ostale neurološke komplikacije navode oftalmoplegiju, disfagiju i disfoniju. Ostale, rjeđe generalizirane komplikacije su simptomi šoka, somnolencija, poremećaji zgrušavanja krvi te posebno rijetke su bubrežna insuficijencija, oštećenje jetre te sopor i koma (4).

Tablica 1. Podjela i učestalost komplikacija nakon ugriza pravih ljutica

Lokalne komplikacije (%)	Generalizirane komplikacije (%)
Hemoragične bule (20)	Pareza ili paraliza moždanih živaca (11,2)
Nekroza (kože, mišića) (4,4)	Simptomi šoka (7,0)
Tromboza i/ili tromboflebitis (0,6)	Somnolencija (5,0)
Kompartment sindrom (7,5)	Poremećaji zgrušavanja krvi (3,1)
Infekcija (celulitis, apsces) (0,6)	Bubrežna insuficijencija (2,5)
	Oštećenje jetre (2,0)
	Sopor (0,6)
	Koma (0,6)

1.4. Kompartment sindrom

Akutni sindrom tijesnog mišićnog odjeljka, uobičajenog naziva akutni kompartment sindrom, je stanje povišenog tkivnog tlaka unutar zatvorenog, relativno neelastičnog, osteofascijalnog odjeljka mišića, s posljedičnim smanjenjem kapilarne cirkulacije unutar odjeljka ispod vrijednosti koja je potrebna za život stanica. Prirodno slaba rastezljivost mišićne opne čini da ti prostori imaju ograničen volumen (34). Češće je to slučaj u djece zbog veće količine otrova po jedinici tjelesne mase (10). Najčešće zahvaća potkoljenicu, ali može se pojaviti unutar bilo kojeg miofascijalnog odjeljka u tijelu, uključujući gornji ud, bedro, trbuh i stražnjicu (35). Nastaje zbog traume ili drugih stanja koja uzrokuju krvarenje, edeme ili koja kompromitiraju perfuziju u udovima (36). To u zatvorenom osteofascijalnom odjeljku uzrokuje povećan intrafascijalni tlak s ishemijom. Ishemija rezultira oštećenjem tkivne membrane i istjecanjem tekućine kroz kapilarne i mišićne membrane. Zbog arterijske reperfuzije, oštećene membrane i dalje propuštaju, a porast hidrostatske sile rezultira daljnjim porastom intrafascijalnog tlaka, razvijajući tako začarani krug. Kapilarna perfuzija opada ispod razine potrebne za vitalnost tkiva što ugrožava cirkulaciju i funkciju tkiva, a to konačno dovodi do ishemije mišića i živaca s infarktom mišića i oštećenjem živaca (37). Kada intersticijski tlak preraste kapilarni tlak, kapilare kolabiraju i nastaje anoksija. Stanice prelaze s aerobnog na anaerobni metabolizam uz stvaranje okolne metaboličke acidoze kada protok krvi padne ispod vrijednosti koja je potrebna za zadovoljavanje metaboličkih procesa. Manjak kisika i acidoza postupno dovode do oštećenja strukture u funkciji stanica, a potom i do njihovog odumiranja (24).

U početnoj fazi bolesti kliničkom slikom dominiraju simptomi koji su posljedica nedostatka oksigenirane krvi i nemogućnosti eliminacije otpadnih produkata metabolizma (24). Glavni simptom je uporna i progresivna bol koja je nesrazmjerna osnovnom uzroku (38). Bol se pojačava pasivnim istezanjem i pomicanjem te podizanjem ili spuštanjem ekstremiteta iznad ili ispod razine srca. Kod položaja ekstremiteta u razini srca postiže se najbolja preostala perfuzija i bol je namanja. Drugi važan simptom rane faze je posljedica hipoksičnog nadražaja živca. U ranoj je fazi prisutan periferni arterijski puls. Tek kada tkivni tlak dosegne vrijednost dijastoličkog tlaka, dolazi do smanjenja protoka kroz velike krvne žile i slabljenja perifernog pulsa, dok kapilarni protok prestaje kod vrijednosti tkivnog tlaka koja je znatno niža od vrijednosti dijastoličkog tlaka (34). Ostali znakovi i simptomi javljaju se kasnije i uključuju parestezije zahvaćenog živca, paralizu uključene mišićne skupine, blijedu kožu i oslabljen puls (38). Bolesnici osjećaju napetost, težinu i ukočenost ekstremiteta. Kod fizikalnog pregleda nalazi se otečen, često i deformiran ekstremitet, a na palpaciju napet i tvrd mišić (33). Koža

iznad odjeljka može biti hladnija od okolne i bljeđa. Ove simptome treba razlučiti od potkožnog otoka ili emfizema. Rabdomioliza, koja nastaje u procesu hipoksičnog oštećenja mišićnih stanica s posljedičnim taloženjem mioglobina u tubulima bubrega, može izazvati akutno zatajenje bubrega (34). Ako se povećani tlak unutar ograničenog prostora ne liječi, dolazi do ishemijske kontrakture zvane Volkmannova kontraktura, prvi put opisana 1881. godine. Ovaj patološki događaj rezultira atrofičnim i ekstremno kontrahiranim ekstremitetom s fibrozom mišića i živaca (39). Razvoj sindroma nakon envenomacije može potrajati nekoliko sati ili čak dana (24).

Efektivno liječenje počinje ranom dijagnozom (40). Dijagnoza kompartment sindroma postavlja se uz pomoć postojećih kliničkih simptoma i direktnog mjerenja tlaka unutar mišićnog odjeljka. Studije upozoravaju i na činjenicu da oslanjanje samo na izmjerene vrijednosti tkivnog tlaka može dovesti do krive procjene i velikog broja nepotrebnih kirurških zahvata, a isto tako oslanjanje samo na kliničke simptome može dovesti do prekasno postavljene dijagnoze (10). Sindrom zahtjeva hitnu kiruršku dekompresiju kada je tlak unutar mišićnog odjeljka veći od 30 mmHg (normalno <4,0 mmHg) uz postojanje kliničkih znakova (41). Chih-Po i suradnici u svom su istraživanju zaključili da su leukocitoza i povišena aspartat aminotransferaza (AST) faktori rizika za razvoj kompartment sindroma. Te vrijednosti mogu ukazivati na pojačanu upalnu ili citokinsku reakciju nakon zmijskog uboda i otrovanja. Proteini i citokini proizvedeni tijekom akutne faze inducirat će daljnju leukocitozu. Uz to, povišen AST može se naći u skeletnim mišićima i eritrocitima. Akutna hemoliza i nekroza skeletnog mišićja u teškom otrovanju mogu otpustiti AST u cirkulaciju. Ovi čimbenici bi mogli objasniti zašto su broj leukocita i AST korisni prediktori sindroma (24).

Cilj liječenja kompartment sindroma je što hitnije smanjenje tkivnog tlaka i obnavljanje tkivne perfuzije s ciljem sprječavanja ili minimaliziranja oštećenja tkiva. Fasciotomija je najučinkovitiji način smanjivanja tkivnog tlaka. Do odluke o fasciotomiji, ili do trenutka kada je moguće učiniti zahvat, provode se konzervativne mjere kojima se postiže optimalan ostatni protok i najniži mogući tlak unutar odjeljka. Ekstremitet se postavlja u mirovanje u ravnini sa srcem. Potrebno je normalizirati vrijednosti sistemskog krvnog tlaka i korigirati anemiju.

Dodavanje kisika udahnotom zraku također pomaže tkivnoj oksigenaciji. Manitol, kao osmotski diuretik, preko svoje hiperosmolarne funkcije pomaže u smanjivanju tkivnog otoka. Korekcijom acidobaznog statusa, alkalizacijom urina bikarbonatima i stimulacijom diureze može se spriječiti štetno djelovanje mioglobina na funkciju bubrega i spriječiti akutno bubrežno

zatajenje. Ako se konzervativnim mjerama ne uspije postići normalizacija cirkulacije i spriječiti napredovanje bolesti, provodi se fasciotomija s incizijom i kože i fascije (34).

U postavljanju kliničke dijagnoze kompartment sindroma i odluci izvođenja fasciotomije treba biti krajnje oprezan jer sama kirurška intervencija može uzrokovati komplikacije i trajnu onesposobljenost. Zahvat se nikada ne smije izvoditi profilaktički (10). Ako se operativno liječenje odgodi ili je neadekvatno, pretjerana nekroza tkiva može dovesti do teških lokalnih i sistemskih komplikacija, poput reverzibilnog ili ireverzibilnog oštećenja mišića i neurovaskularnog sustava s funkcionalnim gubitkom ekstremiteta ili mioglobinemije s naknadnim akutnim zatajenjem bubrega (37).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja bio je prikazati učestalost kompartment sindroma koji nastaje nakon ugriza zmija otrovnica na području Splitsko-dalmatinske županije. Također, cilj istraživanja bio je i prikazati načine liječenja kompartment sindroma, kao i liječenje otrovanja zmijskim otrovom.

2.1. Hipoteza

Kompartment sindrom, kao najteža lokalna komplikacija, rijetko se javlja nakon ugriza zmija otrovnica u Splitsko-dalmatinskoj županiji.

3. MATERIJALI I METODE

3.1. Ustroj istraživanja

Provedeno je retrospektivno, kliničko-epidemiološko istraživanje. Podaci su prikupljeni iz pismohrane bolesnika liječenih zbog kompartment sindroma kao posljedice ofidizma. Podaci o životnoj dobi bolesnika, učestalosti i lokalizaciji ugriza, kliničkim simptomima te liječenju ofidizma prikupljeni su u Kliničkom bolničkom centru Split na Klinici za infektologiju, a podaci o terapiji kompartment sindroma prikupljeni su u Kliničkom bolničkom centru Split na Klinici za kirurgiju.

Svi potrebni podaci iz pismohrane uneseni su u upitnik koji sadržava tri dijela:

- opći i epidemiološki (dob bolesnika, datum ugriza, mjesto ugriza, stavljanje podveza, imobilizacija, drugi oblici samopomoći)

- kliničko-laboratorijski (pojava otoka i/ili crvenila na mjestu ugriza, pojava krvnog podljeva, povećani i/ili bolni limfni čvorovi, razvoj lokalnih komplikacija, povraćanje i proljev, puls pri prijemu u bolnicu, postojanje pareze ili paralize kranijalnih živaca)

- terapijski dio (je li bolesnik primio antiviperini serum, koliko je vremena proteklo od ugriza do davanja AV seruma, na koji je način AV serum primijenjen, koliko je doza seruma bolesnik primio, komplikacije nakon primjene seruma, primjena antibiotika, tetanusne profilakse, kortikosteroida i antihistaminika, intervencija kirurga u vidu fasciotomije).

3.2. Ispitanici i postupci

U istraživanju je promatrano vremensko razdoblje od 1. siječnja 1986. godine do 31. prosinca 2019. godine. Obuhvaćeno je područje Splitsko-dalmatinske županije. Ukupan broj ispitanika u kojih je nastao kompartment sindrom nakon ugriza zmija otrovnica bio je 15 (N=15). Ispitanici su bili bolesnici svih dobnih skupina, od 1 do 80 godina. Svi ispitanici dobili su serum protiv otrova europskih ljutica. Kompartment sindrom je dijagnosticiran na temelju kliničkih znakova i simptoma otrovanja.

3.3. Statistička obrada podataka

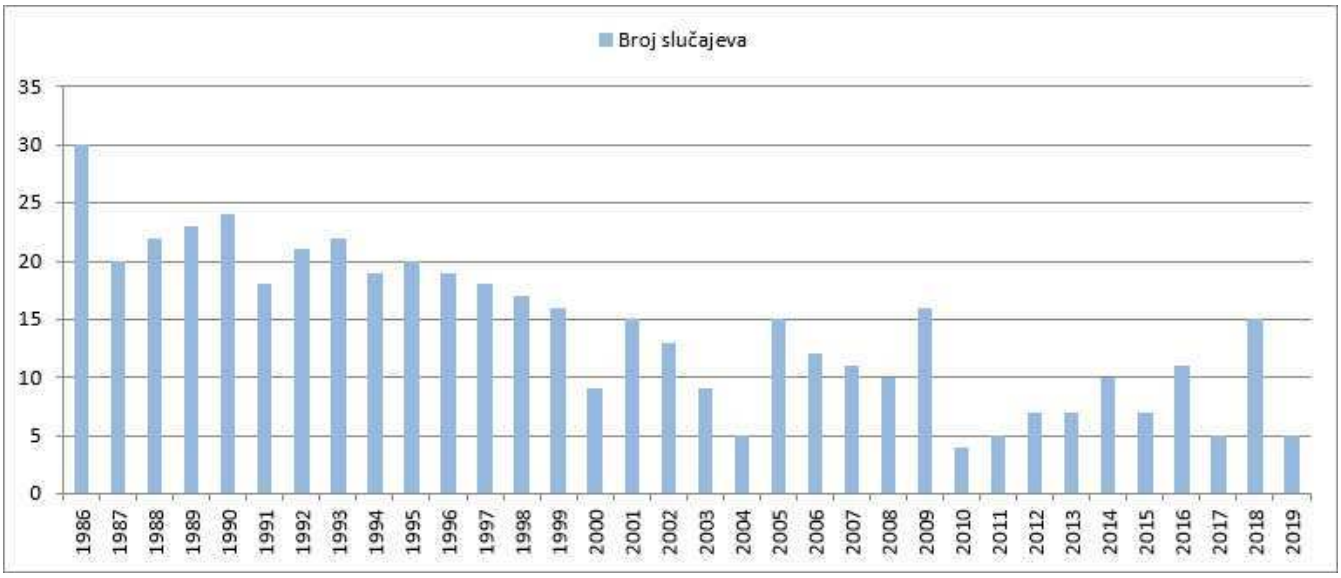
Svi podaci unijeti su u Excel tablicu i deskriptivno obrađeni. Rezultati su prikazani u slikama i tablicama.

3.4. Etička načela

Tijekom i nakon istraživanja štite se prava i osobni podaci ispitanika u skladu sa Zakonom o zaštiti prava bolesnika (NN 169/04, 37/08) i Zakonom o zaštiti osobnih podataka (NN 103/03-106/12), a istraživanje je usklađeno s odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN 55/08, 139/15) te pravima Helsinške deklaracije (1964. – 2013.). Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Split rješenjem br. 2181-147-01/06/M.S.-20-12 (Prilog 1).

4. REZULTATI

Na području Splitsko-dalmatinske županije od 1986. do 2019. godine ukupno je bilo 480 slučajeva ugriza zmija otrovnica što je prikazano na Slici 1.

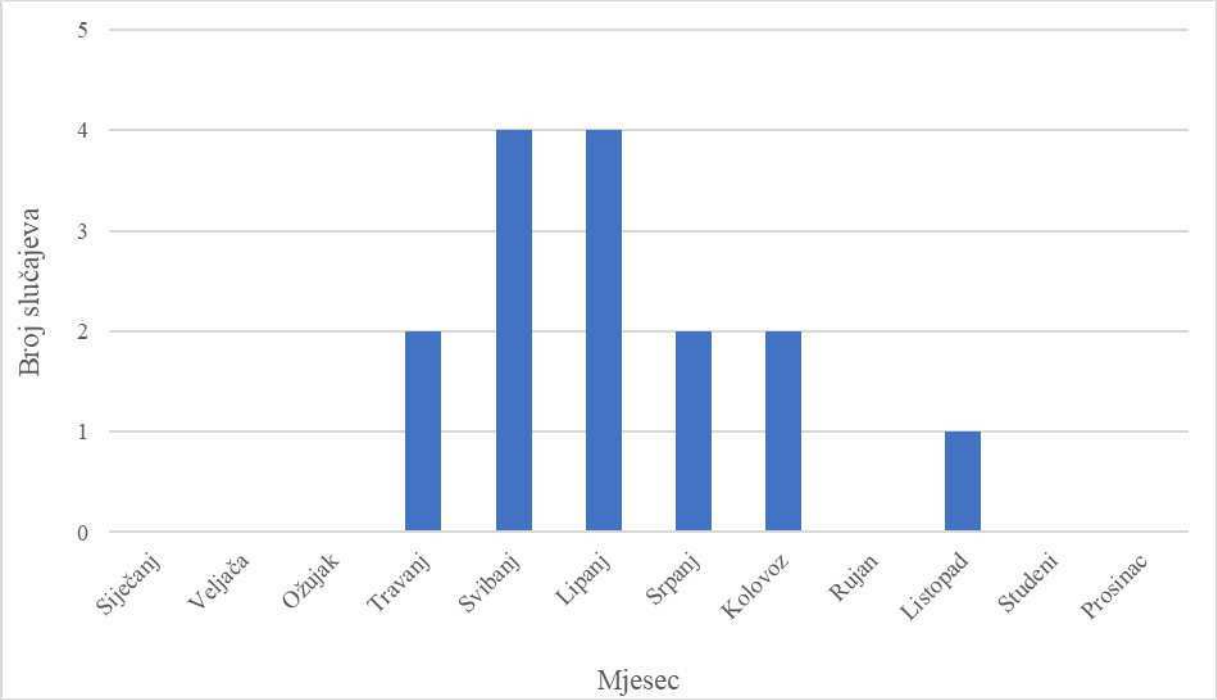


Slika 1. Broj ugriza zmija otrovnica kroz 34-godišnji period (1986.-2019.)

Od ukupnog broja ugrizenih osoba, u 15 pacijenata (3,1%) nastao je kompartment sindrom kao posljedica ugriza zmija otrovnica. Od njih 15, 11 (73%) su bila djeca mlađa od 18 godina, a ostala 4 slučaja (27%) su bili odrasli.

Prosjek životne dobi 15 pacijenata u kojih je nastao kompartment sindrom nakon ugriza zmija otrovnica iznosio je 16,5 godina (min-max: 1-80 godina). Prosjek životne dobi djece iznosio je 6,4 godine (min-max: 1-18 godina), dok je prosjek životne dobi odraslih osoba iznosio 44,5 godina (min-max: 18-80 godina).

Kompartment sindrom nastao nakon ugriza zmija otrovnica najviše se javio u svibnju (27%) i lipnju (27%) (Slika 2.).



Slika 2. Raspodjela razvoja kompartment sindroma nakon ugriza zmija otrovnica po mjesecima

U svih ispitanika u kojih je nastao kompartment sindrom nakon ugriza zmija otrovnica nastali su otok, crvenilo i podljev (100%). Od 15 ispitanika u kojih je nastao kompartment sindrom, njih 12 (80%) imalo je povećane i/ili bolne regionalne limfne čvorove. Povraćanje je bilo prisutno u 9 ispitanika (60%), proljev su imala 2 ispitanika (13%), dok su bez gastrointestinalnih simptoma bila 4 ispitanika (27%).

Pri prijemu u bolnicu, 12 ispitanika (80%) je bilo tahikardno (preko 100 otkucaja u minuti), a troje ispitanika (20%) je imalo normalan broj otkucaja srca (60 do 100 otkucaja u minuti) kako je prikazano u Tablici 2.

Tablica 2. Simptomi koji su se razvili u osoba u kojih je nastao kompartment sindrom nakon ugriza zmije otrovnice (N=15)

Klinički simptomi	N (%)
Otok i crvenilo	15 (100)
Krvni podljev	15 (100)
Povećani i/ili bolni limfni čvorovi	12 (80)
Povraćanje	9 (60)
Proljev	2 (13)
Tahikardija pri prijemu	12 (80)

Kompartment sindrom, kao najteža lokalna komplikacija nakon ugriza zmija otrovnica, javio se nakon ugriza zmija otrovnica u 9 ispitanika za gornji ekstremitet (60%), u 5 ispitanika za donji ekstremitet (33%) i za ostale dijelove tijela, u ovom slučaju glutealna regija (7%). Paraliza ili pareza kranijalnih živaca javila se u 3 ispitanika (20%), a očitovala se kao ptoza kapaka. Uz kompartment sindrom, dvije osobe (13%) su od lokalnih komplikacija razvile još i nekrozu kože i mišića.

Od metoda laičke pomoći (samopomoć), 3 osobe (20%) su primijenile samo podvez, a jedna osoba (7%) je stavila podvez i isisala otrov iz rane. Dvije osobe su imobilizirale ugrizeni ekstremitet (13%), a 9 osoba (60%) nije primijenilo nikakav oblik samopomoći. U 100% ispitanika prva stručna medicinska pomoć pružena je u ambulanti opće medicine (Tablica 3).

Tablica 3. Metode laičke pomoći primijenjene kod bolesnika koji su razvili kompartment sindrom nakon ugriza zmija otrovnica (N=15)

Metode primijenjene laičke pomoći	N (%)
Podvez	3 (20)
Podvez uz isisavanje otrova iz rane	1 (7)
Imobilizacija ugrizenog ekstremiteta	2 (13)
Bez primijenjene samopomoći	9 (60)

Antiviperini serum i antitetaničku profilaksu primili su svi ispitanici u koji je nastao kompartment sindrom nakon ugriza zmija otrovnica (100%). Prosječno vrijeme proteklo između aplikacije antiviperinog seruma i ugriza iznosi 1 sat i 51 minutu (min-max: 20 minuta-8 sati). Većina ispitanika, njih 10 (67%), primilo je dvije doze antiviperinog seruma, dok je njih 5 (33%) primilo jednu dozu seruma. Samo je jedno dijete razvilo alergijsku reakciju na serum, i to anafilaktički šok. Svi ispitanici dobili su antibiotike i kortikosteroide, a većina je dobila antihistaminike (87%). U svih ispitanika napravljena je fasciotomija u liječenju kompartment sindroma što prikazuje Tablica 4.

Tablica 4. Raspodjela primijenjenog liječenja u 15 ispitanika koji su razvili kompartment sindrom nakon ugriza zmije otrovnice (N=15)

Primijenjeno liječenje	**N (%)**
Antiviperini serum	15 (100)
Antitetanička profilaksa	15 (100)
Antibiotici	15 (100)
Kortikosteroidi	15 (100)
Antihistaminici	13 (87)
Fasciotomija	15 (100)

5. RASPRAVA

U ovom istraživanju prikazana je incidencija kompartment sindroma nastalog nakon ugriza zmija otrovnica u razdoblju od 1986. do 2019. godine na području Splitsko-dalmatinske županije. Svi bolesnici su liječeni u Kliničkom bolničkom centru Split. Od 480 slučajeva otrovanja zmijskim otrovom, u 15 bolesnika (3,1%) nastao je kompartment sindrom. Od ukupnog broja slučajeva bolesnika kod kojih je nastao kompartment sindroma (u dobi od 1 do 80 godina), 73% je bilo djece, a 27% odraslih. Kompartment sindrom, kao najteža lokalna komplikacija ofidizma, češće je slučaj u djece zbog manjih osteofascijalnih prostora (10).

Najveći broj kompartment sindroma nastalog nakon ugriza zmija otrovnica dogodio se za vrijeme toplih mjeseci, najviše u svibnju (27%) i lipnju (27%). Druga istraživanja pokazala su da je u područjima s umjerenom klimom i broj ugriza najveći za vrijeme toplih mjeseci (42).

Svi ispitanici u kojih je nastao kompartment sindrom razvili su otok, crvenilo i krvni podljev. Radonić i sur. navode kako je lokalni edem ugrizenog ekstremiteta inicijalni simptom kod razvoja kompartment sindroma (18). Ako nije došlo do oticanja ugrizenog mjesta, znači da zmija nije ubrizgala otrov ili se radi o ugrizu zmije neotrovnice (2). Povećane i/ili bolne regionalne limfne čvorove utvrdilo se u 80% ispitanika. Povraćanje je zabilježeno u 60% ispitanika, proljev u 13% ispitanika, a bez gastrointestinalnih simptoma je bilo 27% ispitanika. Slične simptome navode i autori iz Turske (21).

Kompartment sindrom, kao najteža lokalna komplikacija nakon ugriza zmija otrovnica, javio se nakon ugriza zmije u 60 % ispitanika za gornji ekstremitet, u 33% ispitanika za donji ekstremitet i za glutealnu regiju (7%). Prema rezultatima autora iz SAD-a, većina pacijenata kojima je izvršena fasciotomija nakon razvoja kompartment sindroma (nakon ugriza čegrtuša (*Crotalidae*)) je bila ugrizena za gornji ekstremitet (43).

Paraliza ili pareza kranijalnih živaca, kao opća komplikacija, javila se u 3 ispitanika (20%) i očitovala kao ptoza kapaka. Ptoza kapaka, ali i oftalmoplegija, često se prijavljuju nakon ugriza Russelove ljutice (*Vipera russelli pulchella*) na području Šri Lanke (44). Neurološki simptomi su karakteristični za ugrize zmija iz obitelji *Elapidae* (3). Osim kompartment sindroma, 13% ispitanika je od lokalnih komplikacija razvilo još i nekrozu kože i mišića.

Podvez je primijenjen u 20% ispitanika, a u 7% je stavljen podvez i isisan otrov iz ugrizne rane. Ugrizeni ekstremitet imobiliziralo je 13% ispitanika. Iznenađuje činjenica da čak 60% ispitanika u ovom istraživanju nije primijenilo nikakav oblik samopomoći na terenu.

Imobilizacija, kao laički oblik prve pomoći, u praksi se rijetko koristi. Ona onemogućuje kontrakciju mišića koja potiskuje limfu prema centralnoj cirkulaciji (27). Praktična preporuka za liječenje ugriza zmije otrovnice na terenu je imobilizirati žrtvu, dok se čeka hitna služba. Međutim, s obzirom na nisku kvalitetu prikupljenih podataka, trebalo bi provesti visokokvalitetno randomizirano kontrolirano ispitivanje o učinkovitosti imobilizacije ekstremiteta nakon ugriza zmije otrovnice (45).

U svih ispitanika u ovom istraživanju koji su razvili kompartment sindrom napravljena je fasciotomija. Američki autori su u svojoj studiji pokazali ohrabrujuće rezultate. Svojim ispitanicima izvršili su fasciotomiju nakon razvoja kompartment sindroma, sve rane su zacijelile zadovoljavajuće i nije bilo slučajeva dubokih infekcija (46).

Svi ispitanici u ovom istraživanju primili su antiviperini serum (100%), kao i antitetaničku profilaksu (100%). Serum ima najučinkovitije djelovanje ako ga se primijeni unutar 4 sata od ugriza (10). U ovom istraživanju prosječno vrijeme je iznosilo 1 sat i 51 minutu (min-max: 20 minuta-8 sati). Veći dio ispitanika je primio dvije doze seruma (67%) zbog teže slike otrovanja, a manji dio samo jednu dozu (33%). Doza je jednaka za odrasle i za djecu (9). Svi ispitanici koji su razvili kompartment sindrom dobili su antibiotike (100%) i kortikosteroide (100%), većina je dobila antihistaminike (87%). U prošlosti, autori su zagovarali profilaktičko davanje antibiotika, ali danas se to više ne preporuča. Kerrigan i suradnici u svom istraživanju navode da ih treba dati samo u slučaju infekcije, nakon što se identificira uzročnik te njegova osjetljivost na antibiotik (47).

Ograničenja ovog istraživanja povezana su uz veličinu uzorka i činjenicu da se istraživanje provelo u jednom centru. Rezultati ovog istraživanja trebaju se reproducirati u većim, multicentričnim istraživanjima. Kompartment sindrom je rijetka komplikacija ofidizma, stoga nema puno istraživanja na temu njegovog nastanka nakon ugriza pa se podaci ne mogu potpuno usporediti s ostalim studijima.

U ovom istraživanju prikazana je incidencija kompartment sindroma nastalog nakon ugriza zmija otrovnica u razdoblju od 1986. do 2019. godine na području Splitsko-dalmatinske županije. Od 480 slučajeva otrovanja zmijskim otrovom, u 15 bolesnika (3,1%) nastao je kompartment sindrom kao najteža lokalna komplikacija ofidizma. U svih ispitanika u ovom istraživanju, u kojih je nastao kompartment sindrom, napravljena je fasciotomija.

6. ZAKLJUČCI

- U Splitsko-dalmatinskoj županiji tijekom 34-godišnjeg perioda ukupno je registrirano 480 slučajeva ugriza zmija otrovnica.

- Od ukupnog broja stradalih osoba, u 3,1% utvrđen je kompartment sindrom kao posljedica ugriza zmija otrovnica. Većinu su činila djeca, a manji dio odrasli.

- Zabilježeni kompartment sindromi koji su nastali nakon ugriza zmija otrovnica, najčešći su bili u toplim mjesecima, a najveći broj bio je u svibnju i lipnju.

- Svi bolesnici s kompartment sindromom imali su lokalno otok, crvenilo i krvni podljev. Od ostalih simptoma zabilježeni su povećani i/ili bolni regionalni limfni čvorovi, povraćanje i proljev te ptoza kapaka.

- Većina pacijenata nije primijenila nikakv oblik laičke prve pomoći na terenu.

- Svim pacijentima napravljena je fasciotomija kao terapija za kompartment sindrom. Svi pacijenti koji su razvili kompartment sindrom primili su antiviperini serum te su svi primili antitetaničku profilaksu, antibiotike i kortikosteroide.

7. LITERATURA

1. Anić V. Hrvatski enciklopedijski rječnik. U: Brozović Rončević D, ur. Časopis Instituta za Hrvatski Jezik i Jezikoslovlje. Zagreb: Novi liber; 2002. str. 861.

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

3. Adukauskienė D, Varanauskienė E, Adukauskaitė A. Venomous Snakebites. Medicina (B Aires). 2011;47(8):461.

4. Karabuva S, Vrkić I, Brizić I, Ivić I, Lukšić B. Venomous snakebites in children in southern Croatia. Toxicon. 2016;112:8-15.

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

6. Maretić Z. Zmije otrovnice. U: Ante Šercer, ur. Medicinska enciklopedija. Zagreb: Jugoslavenski leksikografski zavod; 1970. str. 629-32.

7. Maretić Z. Naše otrovne životinje i bilje. Zagreb: Stvarnost; 1986. str. 138-56.

8. Kasturiratne A, Wickremasinghe AR, de Silva N, Gunawardena NK, Pathmeswaran A, Premaratna R i sur. The Global Burden of Snakebite: A Literature Analysis and Modelling Based on Regional Estimates of Envenoming and Deaths. PLoS Med. 2008;5(11):e218.

9. 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(1):11-9.

10. Lukšić B, Bradarić N, Prgomet S. Venomous snakebites in southern Croatia. Coll Antropol. 2006;1:191-7.

11. 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.

12. Bocian A, Urbanik M, Hus K, Łyskowski A, Petrilla V, Andrejčáková Z i sur. Proteome and Peptidome of Vipera berus berus Venom. Molecules. 2016;21(10):1398.

13. Brehm AE. Život životinja. 3. izd. Ljubljana, etc: Prosvjeta; 1989. str. 412-4.

14. Evers LH, Bartscher T, Lange T, Mailander P. Adder bite: an uncommon cause of compartment syndrome in northern hemisphere. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2010;18(1):50.

15. Brehm AE. Kako žive životinje. Rijeka: Otokar Keršovani; 1966. str. 588.

16. Lang Balija M, Leonardi A, Brgles M, Sviben D, Kurtović T, Halassy B i sur. Biological Activities and Proteomic Profile of the Venom of Vipera ursinii ssp., a very Rare Karst Viper from Croatia. Toxins (Basel). 2020;12(3):187.

17. Warrell DA. Snake bite. Lancet. 2010;375(9708):77-88.

18. Radonić V, Budimir D, Bradarić N, Lukšić B, Sapunar D, Vilović K. Envenomation by the Horned Viper (Vipera ammodytes L.). Mil Med. 1997;162(3):179-82.

19. Adewole AA, Ugiagbe OA, Onile TG, Joseph GA, Kassim OD, Medupin PF i sur. Snake bite in third trimester of pregnancy with systemic envenomation and delivery of a live baby in a low resource setting: A case report. Case Rep Women's Health. 2017;16:14-7.

20. Pietrangiolillo Z, Frassoldati R, Leonelli V, Freschi R, Russomando A, Lucaccioni L i sur. Compartment syndrome after viper-bite in toddler: case report and review of literature. Acta Biomed. 2012;83(1):44-50.

21. Al B, Orak M, Aldemir M, Güloğlu C. Snakebites in adults from the Diyarbakir region in southeast Turkey. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2010;16(3):210-4.

22. Boda F, Banfai K, Garai K, Curticapean A, Berta L, Sipos E i sur. Effect of Vipera ammodytes ammodytes Snake Venom on the Human Cytokine Network. Toxins (Basel). 2018;10(7):259.

23. Lukšić B, Karabuva S, Markić J, Polić B, Kovačević T, Meštrović J i sur. Thrombocytopenic purpura following envenomation by the nose-horned viper (Vipera ammodytes ammodytes). Medicine (Baltimore). 2018;97(52):e13737.

24. Hsu CP, Chuang JF, Hsu YP, Wang SY, Fu CY, Yuan KC i sur. Predictors of the development of post-snakebite compartment syndrome. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2015;23:97.

25. Sutherland SK, Coulter AR, Harris RD. Rationalisation of first-aid measures for Elapid snakebite. Lancet. 1979;313(8109):183-6.

26. Kurtović T, Brvar M, Grenc D, Lang Balija M, Križaj I, Halassy B. A Single Dose of ViperfavTM May Be Inadequate for Vipera ammodytes Snake Bite: A Case Report and Pharmacokinetic Evaluation. Toxins (Basel). 2016;8(8):244.

27. Parker-Cote J, Meggs W. First Aid and Pre-Hospital Management of Venomous Snakebites. Trop Med Infect Dis. 2018;3(2):45.

28. Dart RC, McNally J. Efficacy, safety, and use of snake antivenoms in the United States. Ann Emerg Med. 2001;37(2):181-8.

29. Karlson-Stiber 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(1):25-30.

30. Yong Soh S. Evidence behind the WHO Guidelines: Hospital Care for Children: Should s/c Adrenaline, Hydrocortisone or Antihistamines be used as Premedication for Snake Antivenom? J Trop Pediatr. 2005;52(3):155-7.

31. Jurkovich GJ, Luterman A, McCullar K, Ramenofsky ML, Curreri PW. Complications of Crotalidae Antivenin Therapy. J Trauma Inj Infect Crit Care. 1988;28(7):1032-7.

32. Karlson-Stiber C, Persson H. Antivenom treatment in Vipera berus envenoming-report of 30 cases. J Intern Med. 1994;235(1):57-61.

33. Frangides CY, Koulouras V, Kouni SN, Tzortzatos GV, Nikolaou A, Pneumaticos J i sur. Snake venom poisoning in Greece. Experiences with 147 cases. Eur J Intern Med. 2006;17(1):24-7.

34. Mršić V, Rašić Ž, Nesek Adam V, Grizelj Stojčić E, Smiljanić A. Akutni sindrom tijesnog mišićnog odjeljka u bolesnika u jedinici intenzivnog liječenja. Acta Medica Croatica. 2011;65(1):31-9.

35. McMillan TE, Gardner WT, Schmidt AH, Johnstone AJ. Diagnosing acute compartment syndrome-where have we got to? Int Orthop. 2019;43(11):2429-35.

36. Guo J, Yin Y, Jin L, Zhang R, Hou Z, Zhang Y. Acute compartment syndrome. Medicine (Baltimore). 2019;98(27):e16260.

37. Erdös J, Dlaska C, Szatmary P, Humenberger M, Vécsei V, Hajdu S. Acute compartment syndrome in children: a case series in 24 patients and review of the literature. Int Orthop. 2011;35(4):569-75.

38. Reichman EF. Compartment Syndrome of the Hand: A Little Thought about Diagnosis. Case Rep Emerg Med. 2016;2016:1-4.

39. Morin RJ, Swan KG, Tan V. Acute Forearm Compartment Syndrome Secondary to Local Arterial Injury After Penetrating Trauma. J Trauma Inj Infect Crit Care. 2009;66(4):989-93.

40. Garner MR, Taylor SA, Gausden E, Lyden JP. Compartment Syndrome: Diagnosis, Management, and Unique Concerns in the Twenty-First Century. HSS J. 2014;10(2):143-52.

41. Better OS, Zinman C, Reis DN, Har-Shai Y, Rubinstein I, Abassi Z. Hypertonic mannitol ameliorates intracompartmental tamponade in model compartment syndrome in the dog. Nephron. 1991;58(3):344-6.

42. Ozay G, Bosnak M, Ece A, Davutoglu M, Dikici B, Gurkan F i sur. Clinical characteristics of children with snakebite poisioning and management of complications in the pediatric intensive care unit. Pediatr Int. 2005;47(6):669-75.

43. Darracq MA, Cantrell FL, Klauk B, Thornton SL. A chance to cut is not always a chance to cure- fasciotomy in the treatment of rattlesnake envenomation: A retrospective poison center study. Toxicon. 2015;101:23-6.

44. Phillips RE, Theakston RDG, Warrell DA, Galigedara Y, Abeysekera DTDJ, Dissanayaka P i sur. Paralysis, Rhabdomyolysis and Haemolysis Caused by Bites of Russell's Viper in Sri Lanka: Failure of Indian (Haffkine) Antivenom. Q J Med. 1988;68(257):691-715.

45. Avau B, Borra V, Vandekerckhove P, De Buck E. The Treatment of Snake Bites in a First Aid Setting: A Systematic Review. Plos Negl Trop Dis. 2016;10(10):e0005079.

46. Ebraheim NA, Abdelgawad AA, Ebraheim MA, Alla SR. Bedside fasciotomy under local anesthesia for acute compartment syndrome: a feasible and reliable procedure in selected cases. J Orthop Traumatol. 2012;13(3):153-7.

47. Kerrigan KR, Mertz BL, Nelson SJ, Dye JD. Antibiotic prophylaxis for pit viper envenomation: Prospective, controlled trial. World J Surg. 1997;21(4):369-73.

8. SAŽETAK

Cilj istraživanja: Cilj istraživanja bio je prikazati koliko često se javlja kompartment sindrom koji nastaje nakon ugriza zmija otrovnica na području Splitsko-dalmatinske županije. Prikazano je liječenje kompartment sindroma, kao i načini liječenja otrovanja zmijskim otrovom.

Materijali i metode: Retrospektivno, kliničko epidemiološko istraživanje obuhvatilo je 15 pacijenata koji su razvili kompartment sindrom nakon ugriza zmije otrovnice od 1. siječnja 1986. godine do 31. prosinca 2019. godine. Svi su liječeni u Kliničkom bolničkom centru Split. Ispitanici su bili bolesnici svih dobnih skupina, od 1 do 80 godina.

Rezultati: Kompartment sindrom, kao najteža lokalna komplikacija nakon ugriza zmija otrovnica, nastao je u 3,1% bolesnika koje je ugrizla zmija otrovnica. Najveći broj kompartment sindroma bio je u svibnju (27%) i lipnju (27%). Kod svih bolesnika s kompartment sindromom razvili su se otok, crvenilo i podljev. Povećani i/ili bolni regionalni limfni čvorovi zabilježeni su u 80% bolesnika, povraćanje u 60%, proljev u 13% te tahikardija pri prijemu u 80% bolesnika. Paraliza ili pareza kranijalnih živaca očitovala se kao ptoza kapaka. Kompartment sindrom, kao najteža lokalna komplikacija nakon ugriza zmija otrovnica, javio se nakon ugriza zmije za gornji ekstremitet u 60% ispitanika, za donji ekstremitet u 33% ispitanika i 7% za ostale dijelove tijela. Većina pacijenata nije primijenila nijedan oblik samopomoći na terenu, a ostali su imobilizirali ud, stavili povez ili isisali otrov iz ugrizne rane. Antiviperini serum i antitetaničku profilaksu primili su svi ispitanici (100%). Svi ispitanici dobili su antibiotike i kortikosteroide i većina antihistaminike (93%). U svih ispitanika napravljena je fasciotomija kao tretman kompartment sindroma.

Zaključak: Na području Splitsko-dalmatinske županije od 1986. do 2019. godine ukupno je bilo 480 slučajeva ugriza zmija otrovnica. Od ukupnog broja ugrizenih osoba, u 15 pacijenata (3,1%) nastao je kompartment sindrom. Svim pacijentima napravljena je fasciotomija kao terapija za kompartment sindrom.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Compartment syndrome after venomous snake bite in the Split-Dalmatia county.

Objective: The aim of the study was to present the frequency of the development of the compartment syndrome after venomous snake bite in the Split-Dalmatia county. Ways of envenomation treatment and the treatment of compartment syndrome are also presented.

Materials and Methods: In this clinical and epidemiological study, 15 patients who developed compartment syndrome after a venomous snake bite, were included retrospectively from 1st January, 1986. to 31st December, 2019. All were treated at the University Hospital of Split. Subjects were patients of all ages, from 1 to 80 years.

Results: Compartment syndrome, as the most severe local complication after venomous snake bite, occurred in 3.1% of patients bitten by venomous snake. Most of the compartment syndromes developed after envenomation occurred in May (27%) and June (27%). All patients, who developed compartment syndrome, at the bite site developed swelling, redness and hematoma. Enlarged and/or painful regional lymph nodes were reported in 12 patients (80%), vomiting in 60%, diarrhea in 13%, and tachycardia in 80% of patients. Paralysis or paresis of the cranial nerves manifested as eyelid ptosis. Compartment syndrome, as the most severe local complication after envenomation, succeeding the snake bites on the upper extremity in 60% of subjects, on the lower extremity in 33% of subjects and 7% on the other parts of the body.

Most of the patients who developed compartment syndrome did not apply any form of self-help, while others immobilized the limb, applied constricting band, or extracted venom out of the bite wound. All patients received the antivenom and tetanus prophylaxis. Also, all of received antibiotics and corticosteroids. All subjects underwent fasciotomy as a treatment for the compartment syndrome.

Conclusion: In the Split-Dalmatia county, from 1986. to 2019., there were 480 cases of venomous snake bite. Compartment syndrome developed in 15 patients (3,1%) of the total number of bitten patients. All patients underwent fasciotomy as a therapy for compartment syndrome.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci:

Ime i prezime: Andrea Huić

Adresa stanovanja: Ulica Antuna Mihanovića 42a, Split, Republika Hrvatska

Telefon: +385 91 545 2310

Email: and_hu@hotmail.com

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 24. prosinca 1995. godine u Splitu, RH

Obrazovanje:

2002.-2010. Osnovna škola Meje, Split

2010.-2014. Opća gimnazija Vladimir Nazor, Split

2014.-2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer medicina

Znanja i vještine:

-aktivno korištenje engleskog jezika

-poznavanje latinskog i njemačkog jezika

-vozačka dozvola B kategorije

Postignuća:

Demonstrator na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju akademske godine 2016.-2018.

11. PRILOZI

Prilog 1. Rješenje Etičkog povjerenstva KBC-a Split

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT
ETIČKO POVJERENSTVO

Klasa: 500-03/20-01/09
Ur.br.: 2181-147-01/06/M.S.-20-12
Split. 15.06.2020.

I Z V O D
IZ ZAPISNIKA SA SJEDNICE ETIČKOG POVJERENSTVA KBC SPLIT

9.

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

" KOMPARTMENT SINDROM NAKON UGRIZA ZMIJA OTROVNICA NA PODRUČJU SPLITSKO-DALAMTINSKE ŽUPANIJE "

Istraživanje u svrhu izrade diplomskog rada studentice Andree Huić će se provesti u Klinici za infektologiju KBC-a Split u lipnju 2020.godine.

Nakon razmatranja zahtjeva, donijet je sljedeći

Z a k l j u č a k

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.

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

KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR SPLIT
Etičko povjerenstvo