



# Patofiziološki mehanizmi djelovanja životinjskih i biljnih toksina

<sup>1</sup> Laura Manin

<sup>2</sup> Hrvoje Jakovac

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

<sup>2</sup> Zavod za fiziologiju, imunologiju i patofiziologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

## Sažetak

Povećanje incidencije otrovanja biljnim i životinjskim toksinima tijekom proteklih godina ukazuje na važnost poznavanja otrovnih vrsta na području Republike Hrvatske. Od otrovnih biljnih vrsta u Republici Hrvatskoj raste velebilje, kranjski bijeli bun, duhan, bunovina, crna bunika, bijeli kužnjak, crni kukurijek i jesenski mrazovac. Većina otrovnih biljaka pripada porodici pomoćnica (*Solanaceae*). To su biljke bogate tropanskim alkaloidima koji djeluju kao antikolinergične tvari. Imaju antagonističko djelovanje na muskarinske acetilkolinske receptore. S obzirom na široku rasprostranjenost navedenih receptora u ljudskom organizmu, pri intoksikaciji tim biljkama dolazi do poremećaja rada srca, inhibicije ili stimulacije lučenja pojedinih žlijezda, kao i poremećaja intestinalnog motiliteta. Jedan je od najpoznatijih učinaka pojava delirija i halucinacija koji nastaju zbog inhibicije muskarinskih acetilkolinskih receptora u mozgu. Opisane su i otrovne gljive, iako one pripadaju zasebnome carstvu. U našem području najvažnije su zelena pupavka i muhara. Ove gljive pripadaju rodu *Amanita* u kojima nalazimo dvije grupe toksina, falotoksine i amatoksine koji inhibiraju RNA polimerazu II i time onemogućuju sintezu vitalno važnih bjelančevina. Od životinjskih toksina opisani su toksini zmija, paukova i riba. Većina zmija otrovnica u Republici Hrvatskoj pripada porodici Viperidae. Naše su najpoznatije otrovnice poskok i riđovka. Njihov otrov sadrži hijaluronidaze, fosfolipazu A2 i metaloproteinaze. Od paukova opisani su cr-

na udovica i smeđi primorski riječni pauk. Otrovnost pauka smjesa je monoamina, koji djeluju proalgetski, peptida s ekscitatornim učincima koji izazivaju nociceptivni odgovor. Završni dio osvrće se na ribe otrovnice, škrapinu i morskog pauka.

**Ključne riječi:** toksini, biljke, životinje, tropanski alkaloidi, proteolitički enzimi

**Article received:** 20.10.2022.

**Article accepted:** 10.1.2023.

<https://doi.org/10.24141/1/9/1/8>

### Adresa za dopisivanje

Hrvoje Jakovac, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci  
E-mail: [hrvoje.jakovac@medri.uniri.hr](mailto:hrvoje.jakovac@medri.uniri.hr)

## Uvod

Još od davnina poznato je kako mnoge biljke i životinje produciraju tvari koje toksično djeluju na ljudski organizam. Jedan je od prvih takvih primjera iz antičkog doba višegodišnja zeljasta biljka mandragora (*Mandragora officinarum* L.) koja je poznata kao magična biljka Europe i pripada porodici pomoćnica (*Solanaceae*). Pridjev „magična” zadobila je zbog skopolamina koji je njezin sastavni dio, a u većim količinama dovodi do halucinacija i psihodeličnog stanja.<sup>1</sup> Upravo je to opisano u Homerovoj *Odiseji* kada čarobnica Kirka pretvara Odiseja i družbu u svinje s pomoću „čarobnog” napitka. Smatra se da je Kirka spravila napitak od korijena mandragore.<sup>2</sup> Postoje također vjerovanja kako je umjesto mandragore upotrijebila crnu buničku (*Hyoscyamus niger*) zato što ih je pretvorila u svinje, što na grčkom glasi *hyos*.<sup>3</sup> Još uvijek nije utvrđeno od koje je biljke Kirka pripremila napitak koji je poznat i pod nazivom *kykeon*.<sup>4</sup> Svi poznati biljni i životinjski toksini ostvaruju svoje učinke tako da modificiraju određeni fiziološki proces, a ne stvaraju novi. Danas je poznat iznimno velik broj toksičnih tvari, kao i biljaka i životinja koje ih sintetiziraju. U ovome članku opisane su one koje su prisutne u Republici Hrvatskoj. Prema posljednjim podacima Centra za kontrolu otrovanja o učestalosti otrovanja, biljke su na visokom trećem mjestu sa 134 slučaja godišnje, a najveći broj slučajeva zabilježen je u kolovozu. Otrovanje gljivama na sedmom je mjestu s 52 slučaja, a najveći broj zabilježen je u listopadu i studenome. Na osmom mjestu nalaze se otrovanja ubodom životinja s 47 slučajeva, najveći broj slučajeva zabilježen je od svibnja do kolovoza.<sup>5</sup>

### 1. Mehanizmi djelovanja toksina biljaka iz porodice pomoćnica (*Solanaceae*)

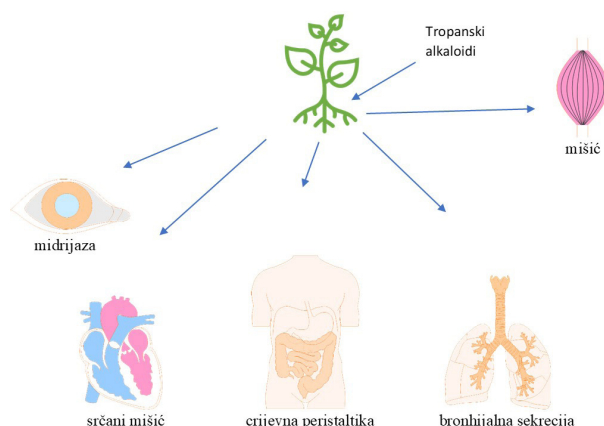
Biljke iz porodice pomoćnica (*Solanaceae*) pripadaju pododjeljku kritosjemenjača, razred dvosupnice.<sup>6</sup> Najpoznatije su biljke iz ove porodice one koje daju korisne usjeve kao što su krumpir, patlidžan, rajčica i paprika. No u ovome članku govorit će se o antikolinergičnim biljkama porodice *Solanaceae* koje su bogate alkaloidima, što ih čini izrazito toksičnima. Sve ove biljke sadrže tropanske alkaloidne među kojima su najvažniji hioscijamin i skopolamin koji djeluju antagonistički na muskarinske acetilkolinske receptore. Muskarinski acetilkolinski receptori nalaze se u središnjem i autonomnom živčanom sustavu, egzokrinim žlijezdama i glatkim mišićima tijela.

Upravo iz tog razloga imaju višestruke učinke na ljudski organizam tako što utječu na rad srca, sekreciju žlijezda i motilitet probavnog sustava, što je prikazano na slici 1. Zbog inhibicije spomenutih receptora u mozgu dovode osobu u stanje delirija koje je često praćeno izrazito jakim halucinacijama.<sup>7</sup> Osim svojih negativnih učinaka koji dovode do otrovanja, hioscijamin, skopolamin i atropin, koji je ricemična smjesa D i L-hioscijamina, od davnina se upotrebljavaju i kao lijekovi, u terapijske svrhe. Tropanski alkaloidi građeni su od bicikličkog dušikova mosta koji se proteže preko prstena od sedam ugljikovih atoma. Biosinteza tropanskih alkaloida zbog same složenosti nije u potpunosti razjašnjena. Smatra se da je ključni međuprodukt za sintezu hioscijamina i skopolamina litorin koji nastaje kao produkt kondenzacije tropina i fenil mliječne kiseline. Tako nastali litorin prolazi kroz sustav enzima citokrom P450 koji su posrednici u nastanku hioscijamin aldehyda. Djelovanjem alkoholne dehidrogenaze hioscijamin aldehyd prelazi u hioscijamin. Reakcijom epoksidacije, koje su katalizirane hioscijamin 6-hidroksilazom, iz hioscijamina nastaje skopolamin.<sup>8</sup>

L-hioscijamin i atropin prisutni u velebilju, crnoj buniči, bijelom kužnjaku, mandragori i kranjskom bijelom buni podražuju dišni centar u produljenoj moždini, koru velikog mozga, te termoregulacijski centar u međumozgu. Javljaju se karakteristični znakovi otrovanja antikolinergicima kao što su midrijaza, poremećaj oštine vida, suhoća ustiju, disfagija, proširenje bronha, zastoj u crijevnoj peristaltici te tahikardija. L-hioscijamin i atropin pokazuju parasimpatolitički učinak, uzrokujući paralizu parasimpatikusa, dok L-skopolamin dovodi do depresije središnjeg živčanog sustava, zbog čega nerijetko nastupa paraliza dišnog sustava.<sup>5</sup> Navedeni tropanski alkaloidi djeluju kao kompetitivni inhibitori muskarinskih acetilkolinskih receptora. Vrlo lako prelaze krvno-moždanu barijeru te djeluju na središnje kolinergične sinapse uzrokujući ataksiju, dezorijentaciju i kratkotrajni gubitak pamćenja.<sup>9</sup>

#### 1.1. Prva pomoć i liječenje

Nakon konzumacije antikolinergičnih biljaka iz porodice *Solanaceae* važno je pravodobno sprječavanje apsorpcije otrova kao mjera hitne pomoći u vidu izazivanja povraćanja emetikom i/ili ispiranjem želuca. Najbolji se rezultati postižu uporabom aktivnog ugljena ako je do ingestije došlo unutar prethodna dva sata. Za djecu je preporučena doza aktivnog ugljena 0,5 do 1 g/kg, dok kod odraslih iznosi od 25 do 100 g.<sup>10</sup> Također se kao

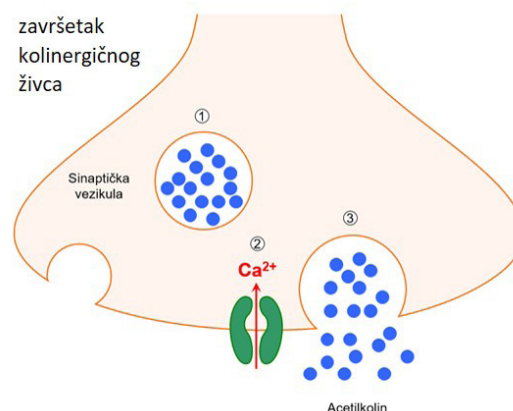


Slika 1. Učinak tropanskih alkaloida iz antikolinergičnih biljaka na ljudski organizam. Tropanski alkaloidi uzrokuju proširenje zjenica ili midrijazu, ubrzan rad srčanog mišića, smanjenje crijevne peristaltike i intestinalne sekrecije, redukciju bronhijalne sekrecije, kao i paralizu mišića (prema ref. 5 i 9).

emetik može primijeniti sirup ipekakuane. Ako ne dođe do povraćanja, treba poduzeti ispiranje želuca.<sup>11</sup> Kod pojave hipotenzije primjenjuje se intravenski izotonična tekućina. U slučaju slabe peristaltike crijeva u bolesnika je potrebno umetnuti nazogastričnu sondu. Za liječenje agitacije primjenjuju se benzodiazepini, najčešće diazepam. Za liječenje središnjih antikolinergičnih učinaka kao što su učestali napadaji, bradikardija, srčani blokovi i asistole intravenski se primjenjuje fizostigmin. Fizostigmin djeluje tako da inhibira djelovanje acetilkolinesteraze te se veća količina acetilkolina veže za muskarinske receptore.<sup>10</sup>

## 1.2. Acetilkinolin

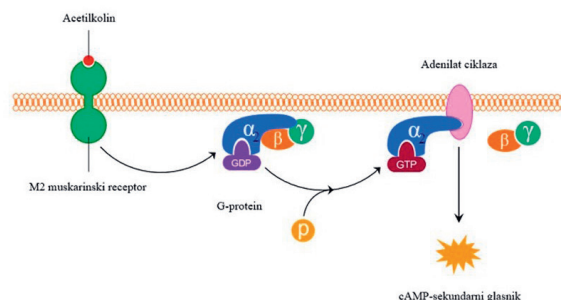
Acetilkinolin (ACh) je parasimpatički neurotransmiter koji se sintetizira iz acetilkoenzima A i kolina djelovanjem enzima kolin-acetiltransferaze u citoplazmi završetka kolinergičnih živčanih vlakana. Tako sintetizirani acetilkolin doprema se u sinaptičke vezikule. Na slici 2 prikazana je depolarizacija membrane, odnosno smanjenje unutarstanične negativnosti, što dovodi do otvaranja  $\text{Ca}^{2+}$  kanala, a to pak rezultira egzocitozom sinaptičkih vezikula uz oslobađanje acetilkolina. Upravo je depolarizacija ključni otponac za otpuštanje acetilkolina i njegovo susljedno vezanje za muskarinske receptore.<sup>12</sup>



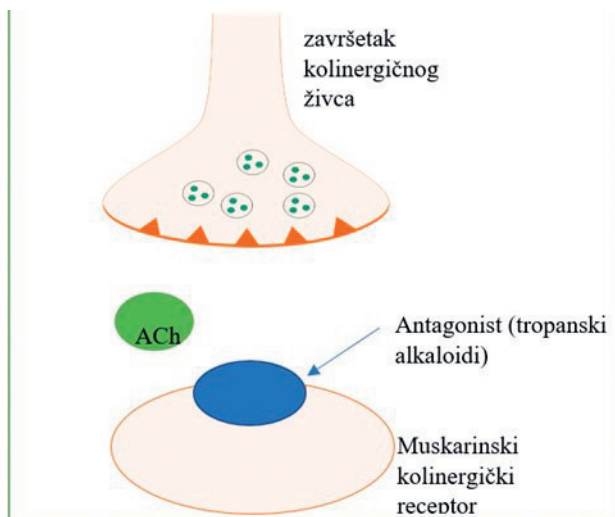
Slika 2. Shematski prikaz egzocitoze acetilkolina (ACh) i otvaranja kalcijevih kanala kao posljedica depolarizacije membrane (prema ref. 12)

### 1.2.1. Muskarinski receptori

Razlikuje se pet podvrsta muskarinskih receptora. To je obitelj receptora povezanih s G- proteinom. G-protein građen je od tri podjedinice, a to su  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$ -podjedinica. Ovisno o građi  $\alpha$ -podjedinice razlikuju se različite klase G-proteina kao što su:  $\text{Gi/o}$ ,  $\text{Gq}$ ,  $\text{G12}$  ili  $\text{Gs}$ . Različite podjedinice G-proteina aktiviraju različite ionske putove. Inhibicijski muskarinski receptori  $\text{M2}$  i  $\text{M4}$  povezuju se s  $\text{Gi/o}$ .  $\text{M2}$  i  $\text{M4}$  ostvaruju inhibicijski učinak prikazan na slici 3. tako što smanjuju aktivnosti adenilat-ciklaze te onemogućuju sintezu acetilkolina. Tako produžuju otvaranje kalijevih, neselektivnih kationskih i prolaznih receptorskih potencijalnih kanala.  $\text{M1}$ ,  $\text{M3}$  i  $\text{M5}$  nazivaju se ekscitatornim muskarinskim receptorima te su odgovorni za neurotransmisiju u glatkim mišićima dišnih putova.<sup>12</sup>



Slika 3. Prikaz djelovanja inhibitornoga muskarinskog receptora  $\text{M2}$  povezanog s G-proteinom i podjedinicom  $\alpha_2$  koji uzrokuje inhibiciju enzima adenilat-ciklaze, s posljedičnim smanjenjem količine sintetiziranog cAMP-a kao sekundarnog glasnik te smanjenjem aktivnost protein kinaze A (PKA) (prema ref. 12)



Slika 4. **Vezanje antagonista na muskarinske kolinergične receptore na mjesto acetilkolina (ACh)** (prema ref. 13)

Za antagonističko djelovanje tropanskih alkaloida, osobito atropina, zaslužan je bazičan atom dušika i esterska skupina koja „oponaša” građu acetilkolina. Razlika je u tome da je molekula atropina, koji je najzastupljeniji u velebilju (*Atropa belladonna*), veća u odnosu na acetilkolin te se kao takva lakše veže za muskarinske receptore, što je prikazano na slici 4.<sup>13</sup>

### 1.2.3. Osobitosti djelovanja pojedinih biljaka koje moduliraju kolinergičku aktivnost

#### Duhan (*Nicotiana tabacum* L.)

U svim biljnim organima i tkivima kao aktivna tvar pojavljuje se alkaloid nikotin, odnosno L-beta-piridil-alfa-N-metilpirolidin. Nikotin se lako resorbira i kroz sluznicu usta i kroz kožu. Toksično djelovanje temelji se na stimulaciji nikotinskih acetilkolinskih receptora koji su obilno prisutni u središnjem živčanom sustavu, perifernom živčevlju i na postganglijskim neuronima simpatičkog i parasimpatičkog autonomnog živčanog sustava. Nakon otrovanja većim dozama vrlo brzo dovodi do paralize centara kralježnične moždine, produžene moždine i međumozga. Kod akutnog otrovanja velikim količinama smrt nastupa zbog paralize disanja uzrokovane apopleksijom. Također, nikotin djeluje i na autonomni živčani sustav remeteći neurotransmisiju u autonomnim parasimpatičkim i simpatičkim ganglijima. Zbog inhibicije vagusa, parasimpatičkog živca koji inervira srce, rad srca postaje pojačan i brz, što dovodi do povišenja krvnog tlaka i suženja koronarnih arterija

koje opskrbljuju srčani mišić krvlju. Prvo se pojavljuje mioza (suženje zjenica), a nakon toga snažna midrijaza (proširenje zjenica). Kod akutnog otrovanja pojačan je rad svih žlijezda, posebice žlijezda znojnice i slinovnica. Ubrzana je peristaltika crijeva koja je praćena proljevom i povraćanjem.<sup>6</sup> Kod intoksikacije duhanom nužno je izazivanje povraćanja i/ili ispiranje želuca. Nerijetko je potrebna i mehanička ventilacija u težim slučajevima, kao i uporaba metilamfetamina. Kod kontaminacije kože preporučuje se pranje toplom vodom bez trljanja.<sup>11</sup>

#### Bijeli kužnjak (*Datura stramonium* L.)

Sjemenke bijelog kužnjaka (*Datura stramonium*) sadrže lektin koji veže hitin, a ta molekula nespecifično aglutinira ljudske eritrocite.<sup>14</sup> Kod otrovanja bijelim kužnjakom nastaju karakteristični simptomi otrovanja antikolinergicima: suhoća usta, mučnina, povraćanje, disfagija, dizartrija (zbog smanjene salivacije), diplopija i suha, vruća i crvena koža, osobito na licu i prsima. Kod težih otrovanja može doći do kome.<sup>15</sup> Prva pomoć jednaka je kod svih otrovanja antikolinergičnim biljkama te se također kod liječenja primjenjuje fizostigmin.<sup>10</sup>

#### Kranjski bijeli bun (*Scopolia carniolica* Jacq.)

Kranjski bijeli bun (*Scopolia carniolica* Jacq.) u sebi sadrži skopoletin, prirodni kumarin koji ima brojne farmakološke učinke (antimikrobne, protuupalne i antioksidativne). Skopoletin pokazuje citotoksičnu aktivnost prema stanicama raka. Dokazano je i njegovo antihiperglikemijsko djelovanje koje se ostvaruje inhibicijom probavnih enzima koji razgrađuju ugljikohidrate, a time se smanjuje i njihova apsorpcija iz crijeva. Također, poboljšava se osjetljivost tkiva na inzulin i unos glukoze u stanicu potičući translokaciju prijenosnika GLUT4 i aktivnost PI3K i AMPK kinaza u adipocitima. Štiti od oksidativnog stresa, a istražuje se i njegovo moguće usporavanje napredovanja Parkinsonove bolesti.<sup>16</sup>

#### Crni kukurijek (*Helleborus niger* L.)

Crni kukurijek pripada porodici *Ramunculaceae*. Čitava biljka, a najviše korijen, sadrži velike količine glikozida heleboreina. Heleborein je akumulirajući otrov, dovodi do upale sluznice i do purgativnih učinaka na crijeva. Uzrokuje paralizu mišića, što za posljedicu ima otežano disanje. Prestanak srčanog rada nastaje zbog paralize vagusnog živca. Osim toga, heleborein djeluje na srčani mišić kao i digitalis, inhibirajući rad  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  crpke na kardiomiocitima. Dovodi i do promjena uzrokovanih disfunkcijom autonomnog živčevlja, kao što su pretjerano lučenje slina, proljevi, abdominalne kolike, tahikardija, aritmija, palpitacije, a u velikim dozama može uzroko-

vati i zastoj srca.<sup>6</sup> Helebrigenin, jedan od bufadienolida koji pripadaju kardioaktivnim steroidima prisutnima u ovoj biljci, snažno smanjuje stvaranje kolonija stanica hepatocelularnog karcinoma i njihovu proliferaciju *in vitro*. Ovaj učinak temelji se na indukciji oštećenja DNA-a, što za posljedicu ima zaustavljanje staničnog ciklusa preko bjelančevina p-ATM, p-Chk2, p-CDK1 i ciklina B1. Helebrigenin također može potaknuti mitohondrijima posredovanu apoptozu te inhibirati izražaj i fosforilaciju antiapoptotskih molekula.<sup>17</sup> Za sprječavanje apsorpcije otrova provode se hitne mjere izazivanja povraćanja emetikom i/ili ispiranje želuca. Preporučuje se primjena slanih otopina natrijeva ili magnezijeva sulfata ili magnezijeva citrata. Za odrasle se preporučuje otopiti 30 g magnezijeva citrata u 120 ili 180 ml vode, a za malu djecu preporučuje se 250 mg magnezij sulfata na kg tjelesne mase otopiti u čaši vode. Od lijekova se primjenjuje meperidin te simptomatska terapija.<sup>11</sup>

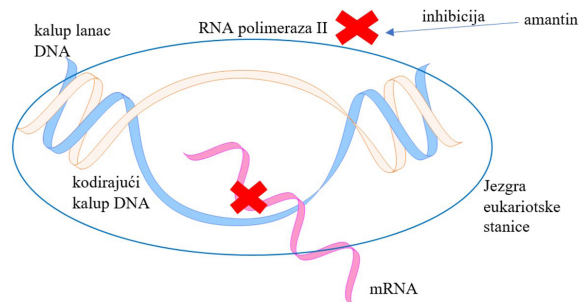
#### Jesenski mrazovac (*Colchicum autumnale* L.)

Jesenski mrazovac pripada porodici *Liliaceae*. Aktivna tvar mrazovca jest kolhicin. Kolhicin je derivat aromatskog ugljikovodika fenantrena, a sadrži tri aromatska prstena i jedan atom dušika.<sup>6</sup> Alkaloid kolhicin onemogućuje mitozu i replikaciju DNA-a inhibirajući polimerizaciju tubulina, nužnog za stvaranje diobenog vretena. Kliničko očitovanje otrovanja kolhicinom prisutno je kroz tri faze nakon razdoblja latencije koje traje od četiri do 12 sati. U prvoj fazi pojavljuju se gastrointestinalni simptomi s gubitkom tekućine, hipovolemijski šok i periferna leukocitoza. Nakon 24 do 72 sata pojavljuju se po život opasne komplikacije. Neke su od njih aritmije, zatajenje srca, zatajenje bubrega, ozljeda jetre, respiratorni distres, koagulopatije, depresija koštane srži i paraliza mišića. Druga faza najčešće traje do sedam dana. Nakon toga nastupa treća faza, koja je praćena leukocitozom i alopecijom. Od hitnih mjera kod otrovanja jesenskim mrazovcem provodi se ispiranje želuca te se oralno primjenjuje 30 g aktivnog ugljena. Također je važna potporna hidratacija intravenski fiziološkom otopinom te se kod nastupa mliječne metaboličke acidoze daje natrijev bikarbonat.<sup>18</sup>

## 2. Mehanizmi djelovanja toksina iz gljiva

Micetizam ili otrovanje gljivama posljedica je unošenja u organizam otrovnih tvari koje se nalaze u nekim gljivama. Ovisno o unesenim količinama, ponekad mogu dovesti do akutnog zatajenja jetre koje zahtijeva hospitalizaciju. Danas je poznato da postoji nešto više od 5000 različitih vrsta gljiva, s tim da ih je manje od 100 otrovno

za ljude. Vrste roda *Amanita* smatraju se najotrovnijim gljivama, od kojih su najpoznatije zelena pupavka, bijela pupavka i crvena muhara. Utvrđeno je da zelena pupavka (*Amanita phalloides*) uzrokuje čak 90% smrtnih slučajeva otrovanja gljivama. Najveći je problem što se otrovne gljive roda *Amanita* vrlo lako mogu zamijeniti s jestivima jer se znatno ne razlikuju. I vrlo mala količina amatoksina, manje od 5 mg, može dovesti do smrti. Postoje dvije vrste toksina koje se najčešće pojavljuju u gljivama roda *Amanita*, a to su falotoksin i već spomenuti amatoksin. Falotoksin i najčešće prisutan ciklički hepapeptid faliod izazivaju gastrointestinalne smetnje. Amatoksini su grupa od deset bicikličkih oligopeptida otpornih na temperaturu. Temeljne djelatne tvari su amanitin i  $\beta$ -amanitin koji su otporni na probavne peptidaze. Oni inhibiraju RNA polimerazu II te tako sprječavaju transkripciju DNA-a u mRNA i blokiraju sintezu mnogih proteina kao što su enzimi, strukturni proteini, peptidni hormoni i membranski receptori (slika 5).<sup>19</sup> Smatra se da toksični učinci amantina nastaju zbog onemogućavanja translacije kao posljedica nedostatne količine molekula mRNA, što naposljetku znači da se neće sintetizirati proteini potrebni za preživljavanje stanica. Takve stanice uginu. Najzahvaćeniji su upravo organi za metaboliziranje i izlučivanje, odnosno jetra i bubrezi. Amantin se u jetri nakuplja i taloži, što dovodi do oštećenja hepatocita, dok u bubrezima toksično djeluje na stanice tubula, što može rezultirati zatajenjem bubrega.<sup>20</sup> U nekim se vrstama mogu naći psihoaktivni alkaloidi kao što su muskarin, ibotenska kiselina i muscimol.<sup>21</sup>



Slika 5. Inhibitorni učinak amantina na RNA polimerazu II. RNA polimeraza II je enzim koji koristi jedan lanac DNA kao tzv. kalup-lanac za sintezu komplementarnog lanca mRNA u jezgri stanice. Amantin sprječava transkripciju DNA-a u mRNA te onemogućuje sintezu proteina (prema ref. 19).

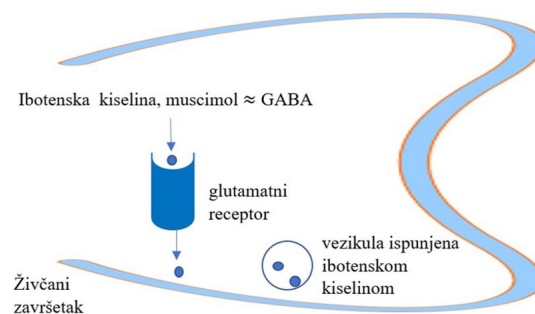
## 2.1. Zelena pupavka (*Amanita phalloides*)

Nakon ingestije zelene pupavke pojavljuju se simptomi koji prolaze kroz tri faze. U prvoj fazi nastupaju gastrointestinalne smetnje kao što su mučnina, povraćanje, jaki bolovi u želucu te proljevi nalik na rižinu vodu s latencijom od šest sati pa sve do 24 sata. U drugoj fazi zahvaćena je jetra i nastupa citolitički hepatitis koji se očituje porastom vrijednosti jetrenih enzima s latencijom od 12 do čak 48 sati. U posljednjoj odnosno trećoj fazi nastupa progresivno akutno zatajenje jetre i bubrega s razdobljem latencije od 24 do 72 sata, a očituje se encefalopatijom, nefropatijom, koagulopatijom, jetrenom komom, edemom mozga, a naposljetku može završiti i smrću. Kao antidoti najčešće se koriste silibinin, N-acetilcistein i penicilin G. Penicilin G i silibinin djeluju tako što inhibiraju preuzimanje amatoksina od strane hepatocita. N-acetilcistein posjeduje antioksidativno djelovanje i ubrzava obnovu glutaciona, snažnoga endogenog antioksidansa.<sup>19</sup> Kod teškoga faloidnog sindroma provodi se ortotopska transplantacija jetre.<sup>22</sup>

## 2.2. Muhara (*Amanita muscaria*)

Muhara (*Amanita muscaria*) je vrlo otrovna gljiva jer sadrži psihoaktivne alkaloidne kao što su muskarin, ibotenska kiselina i muscimol. Ibotenska kiselina i muscimol strukturno su vrlo slični gama-aminomaslačnoj kiselini i djeluju kao neurotransmiteri u središnjem živčevlju stimulirajući glutamatne receptore (slika 6). Nakon konzumacije muhare vrlo se brzo apsorbiraju ibotenska kiselina i muscimol u gastrointestinalnom traktu. Prolaze krvno-moždanu barijeru s pomoću aktivnoga transportnog sustava. Ibotenska kiselina spontano se dekarboksilira u muscimol, koji je odgovoran za većinu simptoma. Muscimol se pretvara u ibotensku kiselinu s pomoću glutamat dekarboksilaze. Upravo ta izmjena muscimola i ibotenske kiseline zaslužna je za izmjenjivanje simptoma središnjeg živčevlja. Aktivacija muskarinskih acetilkolinskih receptora muskarinom, koji djeluje kao parasimpatikomimetik, uzrokuje hiperaktivaciju parasimpatikusa koja se očituje miozom, bradikardijom, hipotenzijom i metaboličkom acidozom. Simptomi počinju vrlo brzo, unutar 30 minuta do dva sata nakon konzumacije. Primarni učinci obično djeluju stimulacijski na središnji živčani sustav, a ponekad dovode do depresije.<sup>21</sup> Kod liječenja otrovanih provodi se primarna dekontaminacija induciranim povraćanjem i ispiranjem želuca otopinom natrijeva permanganata (1 : 5000), a potom se želudac ispuni vodenom otopinom aktivnog ugljena. Preporučuje se primjena atropin sulfata intra-

venski, kao i hidratacija te sekundarna dekontaminacija simptomatskom i suportivnom terapijom.<sup>22</sup>



Slika 6. Ibotenska kiselina i muscimol koji su strukturno vrlo slični GABA-i podražuju glutamatne receptore te se pohranjuju u vezikule s pomoću vezikularnoga inhibitorynog transportera aminokiseline (prema ref. 21)

## 3. Mehanizmi djelovanja životinjskih toksina

Životinjski su toksini bitna odlika pojedinih vrsta koja se postupno razvijala kroz životinjsko evolucijsko stablo. Otrovi životinja koji mogu uzrokovati smrt sastoje se od peptidnih i proteinskih toksina. Toksini su nastali iz potrebe životinja za prilagodbom na različite uvjete u okolišu, odnosno kao rezultat njihove borbe za opstanak. Otrovnost se životinje dijele u dvije kategorije. Prvoj kategoriji pripadaju otrovne vrste koje same proizvode otrov i imaju razvijen visokospecijaliziran sustav otrova. U drugoj se kategoriji nalaze vrste koje akumuliraju otrovne toksine iz svoje okoline, a pritom razvijaju otpornost na njihov učinak. Životinjski toksini uglavnom djeluju na ionske kanale i receptore na staničnim membranama. Djeluju u izrazito malim koncentracijama, visokospecifični su prema pojedinim vrstama receptora i ionskih kanala i molekularni su vrlo raznoliki. Neke životinje proizvode različite neurotoksine koji sprječavaju neurotransmisiju u mišićima i živcima, što dovodi do poremećaja pokretljivosti i koordinacije. Također, pojedine vrste sadrže hemotoksine u svojim otrovima koji utječu na pojedine sastavnice u kaskadnom procesu zgrušavanja krvi. Naposljetku mogu dovesti do jakih imunoloških reakcija i snažne toksičnosti, što može završiti smrću.<sup>23</sup>

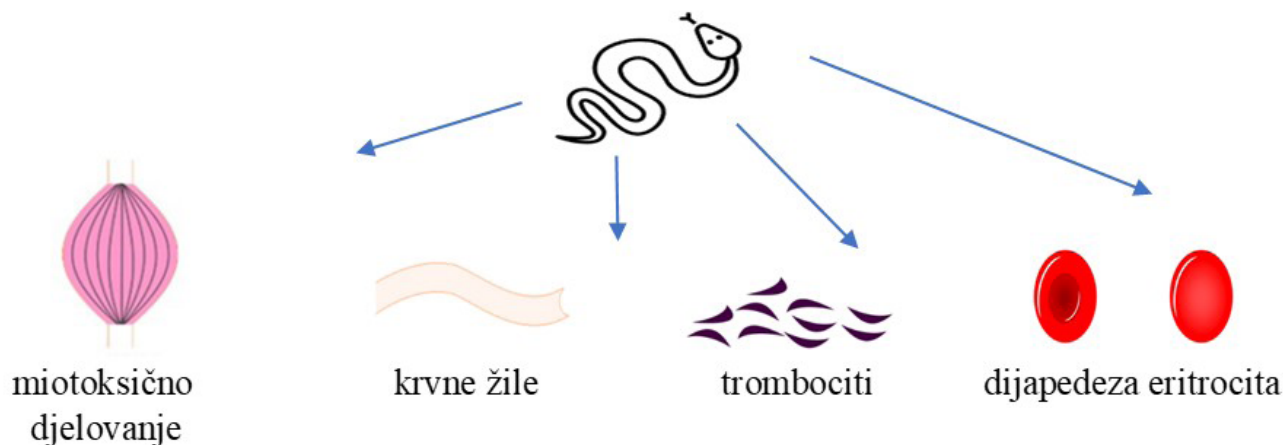
### 3.1. Zmijski toksini

Četiri porodice zmija pripadaju otrovnicama, a najrasprostranjenije su ljutice (*Viperidae*) i otrovni guževi (*Elapidae*). Ukupno je 600 zmijskih vrsta otrovno za ljude i životinje. Pojedine vrste unutar porodice *Viperidae* koje su rasprostranjene diljem Europe pripadaju zmijama ljuticama, lat. *Vipera*. Na Balkanskom poluotoku također obitavaju zmije otrovnice koje pripadaju rodu *Vipera* kao što su talijanska ljutica ili *Vipera aspis*, poskok ili *Vipera ammodytes*, žutokrug ili *Vipera ursinii* i riđovka ili *Vipera berus*. Žlijezde koje tvore toksine izmijenjene su žlijezde slinovnice koje se nalaze u području gornje usne te ispod i iznad očiju. Toksin se izbacuje pri ugrizu zbog pritiskanja mišića žvakača zmije. Otrovi porodice *Viperidae* bistra je, bezbojna tekućina nalik bjelanjku jajeta. Prema svojem sastavu to je smjesa bjelanjčevina koje imaju enzimatsko i toksično djelovanje. Također, otrov sadrži hidrolaze, hijaluronidazu, fosfodiesteraze, proteolitičke enzime, oksidaze L-aminokiselina, fosfolipazu A2, toksične polipeptide, metaloproteine, ugljikohidrate i aminokiseline. Hijaluronidaza je zaslužna za pojačanu reapsorpciju na mjestu ugriza i distribuciju samog otrova. Fosfolipaza A2, koja ima miotoksično djelovanje, dovodi do nekroze mišićnog tkiva. Metaloproteinaza, koja za svoju sastavnu komponentu ima cink, uzrokuje oštećenje bazalne membrane stijenki krvnih žila, agregaciju trombocita i inhibiciju aktivacije protrombina. Proteolitički enzimi uzrokuju oštećenje tkiva. Posebno oštećuju limfni sustav i endotel kapilara, zbog čega eritrociti procesom diapedeze izlaze iz kapilara

(slika 7). Kao posljedica oštećenja tkiva dolazi do otpuštanja endogenih tvari, u prvom redu histamina – uzročnika bronhospazma, bradikininu – uzročnika dilatacije perifernih arteriola te serotoninu i prostagladinu. Njihovim zajedničkim djelovanjem razvija se cirkulacijski šok koji uzrokuje smrt.<sup>24</sup>

#### 3.1.1. Prva pomoć i liječenje kod ugriza zmije

Kod ugriza zmije najčešće su vidljive dvije ranice od zuba na zahvaćenom ud, a rjeđe jedna ranica. Pri ugrizu zmija ne mora nužno ubrizgati otrov u svoju žrtvu. Neki su od karakterističnih znakova otrovanja mučnina, povraćanje, vrtoglavica, bol i otok na mjestu ugriza, otok limfnih čvorova na zahvaćenom ud i šok. Važno je imobilizirati ud na kojem se nalazi ubodna ranica te unesrećeni mora mirovati. Nikako ne isisavati otrov iz rane ili stavljati led, već osobu treba što prije dovesti u bolnicu.<sup>25</sup> Po dolasku u bolnicu unesrećeni ponekad ne znaju koja ih je zmija otrovnica ugrizla te se primjenjuje antiviperinum serum protiv ugriza naših najučestalijih otrovnica, a to su poskok (*Vipera ammodytes*) i riđovka (*Vipera berus*). Na temelju pretkliničkih ispitivanja i analiza, najkvalitetniji je protuotrov na europskom tržištu Viperfav zbog svojih fizikalno-kemijskih svojstava, ali i neutralizacijske snage koja je iznad standarda. Također važno je spomenuti i zagrebački protuotrov koji se prestao proizvoditi 2014., a pokazao je najveću specifičnu aktivnost te bi njegova ponovna proizvodnja omogućila svim javnozdravstvenim ustanovama dostupnost protuotrova čija je sigurnost i učinkovitost ispitana.<sup>26</sup>



Slika 7. Prikaz toksičnog djelovanja zmijskog otrova. Otrovi zmije pokazuju miotoksično djelovanje. Također oštećuju bazalne membrane stijenki krvnih žila, dovodi do agregacije trombocita i do oštećenja endotela kapilara, zbog čega eritrociti izlaze iz kapilara procesom diapedeze (prema ref. 24)

### 3.1.2. Otrovi poskoka

Poskok ili *Vipera ammodytes* najotrovnija je, a ujedno europska otrovnica.<sup>21</sup> Otrovi poskoka građeni su od mješavine enzimskih i neenzimskih tvari koje djeluju na kardiovaskularni i živčani sustav. Osobito je izraženo hemotoksično djelovanje otrova koje se lokalno očituje edemom, eritemom i hematomom, a nerijetko se pojavljuje hemoragični mjehur na mjestu ugriza poskoka. Sustavno se krvarenje pojavljuje na mahove i može rezultirati smrću. Koagulopatiju karakterizira produljeno protrombinsko vrijeme. Također, može se pojaviti trombocitopenija koja je posljedica primarnih koagulacijskih poremećaja. Nastala trombocitopenija praćena je purpustom, odnosno crvenim i ljubičastim mrljama na koži, zbog čega se još naziva i trombocitopeničnom purpustom. U većini slučajeva na mjestu gdje je došlo do ugriza poskoka nastaje upravo purpura koja se manifestira u vidu ekhimoze. Trombocitopenična purpura često je udružena s endotelnim poremećajem stijenki krvnih žila, što može dovesti do mikrovaskularne tromboze i posljedične ishemije. U kliničkoj se slici očituje i neuropatija te konvulzije koje su posljedica neurotoksičnog djelovanja otrova na središnje živčevlje. U konačnici može se razviti i generalizirana depresija središnjeg živčanog sustava.<sup>27</sup> Neurotoksičnost je posljedica djelovanja  $\beta$ -neurotoksina čije je ciljno mjesto presinaptička membrana motoneurona. Spomenuta presinaptička neurotoksičnost uzrokovana je fosfolipazama A2.  $\beta$ -neurotoksin izaziva disfunkciju neuromišićnog spojišta inhibicijom egzocitoze sinaptičkih vezikula, što se očituje mlohavom paralizom skeletnog mišićja. Također, ovaj neurotoksin uzrokuje smanjenje broja sinaptičkih vezikula na živčanim završecima, kao i degeneraciju mitohondrija.<sup>28</sup> Kod liječenja pacijentu se daje serum protiv zmijskog otrova, odnosno serum antiveninum. Serum se primjenjuje kada nastupi cirkulacijski šok, depresija središnjeg živčevlja praćena parezom, leukocitoza, hemoliza i metabolička acidoza. Serum se primjenjuje intramuskularno, a u osobito teškim slučajevima može se dati intravenozno. Preporučuje se primjena seruma unutar četiri sata od ugriza jer je tada njegova učinkovitost najveća.<sup>24</sup>

### 3.1.3. Otrovi ridovke

Otrovi ridovke žuta je tekućina. To je smjesa proteina visoke molekularne mase. U otrovu sadržajno prevladavaju fosfolipaze, peptidne hidrolaze, proteaze i hijaluronidaze koje imaju uglavnom citotoksično i hemoragično djelovanje.<sup>29</sup> Otrovi ridovke sadrže brojne citotoksične

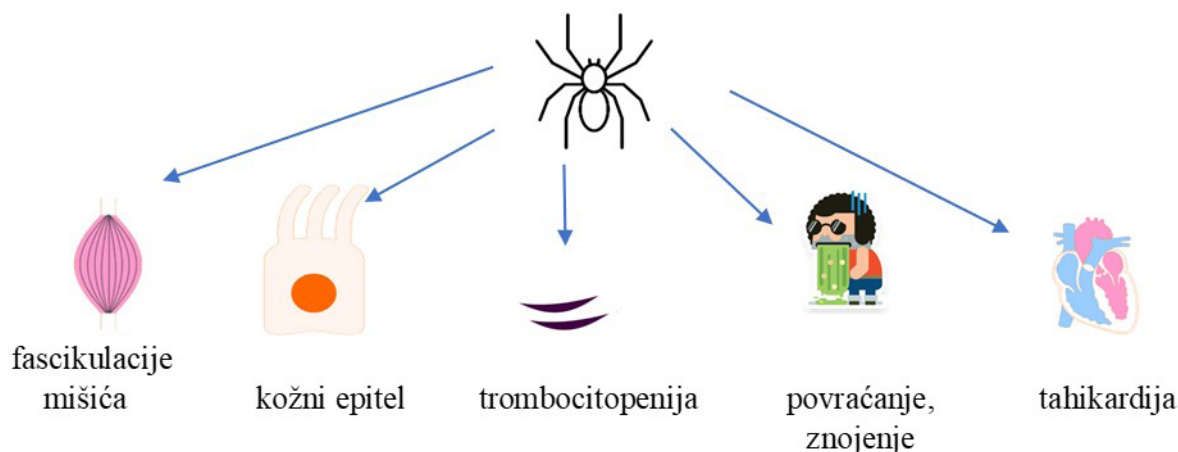
komponente čija je uloga indukcija lokalnog oštećenja tkiva. Citotoksični se proteini sastoje od fosfolipaza A2 i homologa Lys49 PLA2 koji nisu enzimski aktivni, ali dovode do poremećaja integriteta stanične membrane. Njihovim djelovanjem dolazi do enzimskog cijepanja fosfolipida na staničnoj membrani različitih stanica, a najčešće su to vlakna skeletnih mišića i živčani završetci u motornim neuronima, stoga se nazivaju i miotoksini. Miotoksini mogu uzrokovati brzu hiperkontrakciju kardiomiocita koja je povezana s povećanjem koncentracije kalcija u citosolu.<sup>30</sup> Također, komponente koje posjeduju citotoksično djelovanje razaraju endotel krvnih žila, što za posljedicu ima stvaranje opsežnih edema i hipovolemiju. Smatra se kako se u otrovu nalazi i kardiotoksična sastavnica koja dovodi do inverzije T-vala, oštećenja miokarda i srčanog bloka drugog stupnja. Otrovi uzrokuju lokalne i sistemske učinke na organizam. Lokalno se manifestira nastankom edema koji se pojavljuje unutar nekoliko minuta od ugriza i modrica koje su osobito izražene u području regionalnih limfnih čvorova. Unutar dva sata od ugriza javlja se hipotenzija koja upućuje na sustavno djelovanje otrova. Često se pojavljuje nesvjestica, kao i mučnina i povraćanje. Od sistemskih učinaka pojavljuju se još znojenje, vazokonstrikcija, trbušne kolike, inkontinencija urina i stolice, tahikardija te angioedem, urtikarija i bronhospazam. U rijetkim se slučajevima otrovanje manifestira defibrinogenacijom i posljedičnim krvarenjem u gastrointestinalnom traktu, cerebralnim edemom, respiratornim distres sindromom, infarkt miokarda i komom.<sup>29</sup> Ključna je primjena seruma antiveninuma u što kraćem razdoblju od samog ugriza.<sup>24</sup>

### 3.2. Toksini paukova

Do sada je poznato preko 46 000 vrsta paukova, od kojih većina sadrži otrovne žlijezde. Paukovi pripadaju člankonošcima (*Arthropoda*). Za čovjeka se smatraju najotrovnijima četiri roda - *Loxosceles*, *Phoneutria*, *Atrax* i *Latrodectus*. Otrovanje ugrizom pauka naziva se još i araneizam, a potječe od latinske riječi *aranea*, što znači pauk.<sup>24</sup> Toksini pronađeni u otrovu paukova važni su za shvaćanje fiziološke funkcije ionskih kanala jer učinke ostvaruju modulacijom njihove funkcije, bilo da ih stimuliraju bilo inhibiraju. Otrovi pauka sastoje se od malih molekula kao što su aminokiseline, monoamini i poliamini, te od većih molekula kao što su peptidi, proteini i enzimi. Monoamini iz otrova, koji su strukturno slični dopaminu, adrenalinu, histaminu i serotoninu, neselektivno aktiviraju njihove receptore, zbog čega djeluju proalgetski. Peptidi s ekscitatornim učincima

potiču osjet boli na način da se vežu za ciljane ionske kanale na senzornim neuronima zbog čega se pokreće nociceptivni odgovor. Inhibitori proteaza odgovorni su za produljeni osjećaj boli. Određeni enzimi, među kojima su hijaluronidaze, sfingomijelinaze i fosfolipaza A2, pokreću upalni odgovor otpuštanjem proupalnih citokina i lipidnih medijatora koji dovode do razvoja sekundarne boli. Nekrotizirajući araneizam najčešće se javlja kao posljedica ugriza pauka, a manifestira se u vidu kožnih lezija praćenih nekrozom i trombocitopenijom koja

uzrokuje krvarenje. Uobičajena klinička slika obuhvaća sljedeće simptome: bol na mjestu ugriza, mučninu, povraćanje, znojenje, tahikardiju, hipertenziju ili hipotenziju te fascikulaciju mišića (slika 8). U težim slučajevima otrovanja nastupa viscerokutani sindrom za koji je karakteristična groznica, hemolitička žutica i nefropatija. Otrov određenih vrsta paukova može uzrokovati neurotoksični araneizam praćen respiratornim, srčanim i probavnim simptomima.<sup>31</sup>



Slika 8. **Prikaz nekrotizirajućeg araneizma. Nekrotizirajući araneizam praćen je kožnim lezijama (nekroza), trombocitopenijom, povraćanjem, mučninom, znojenjem, tahikardijom te fascikulacijama mišića (prema ref. 31).**

### 3.2.1. Otrov crne udovice

Crna udovica ili *Latrodectus tredecimguttatus* široko je rasprostranjeni pauk koji obitava diljem Europe. Otrov je građen od mnogo toksičnih spojeva, uglavnom bjelancevina. Glavna su skupina toksina latrotoksini, dok je za čovjeka otrovan jedino  $\alpha$ -latrotoksin.  $\alpha$ -latrotoksin je neurotoksin koji uzrokuje povećanu propustljivost lipidnog sloja membrane stanica vezikula na živčanim završetcima. Kao posljedica toga dolazi do pojačanog otpuštanja neurotransmitera, prvenstveno acetilkolina na neuromuskularnim vezama, kao i acetilkolina i katekolamina na sinapsama središnjeg živčevlja i na živčanim završetcima simpatikusa i parasimpatikusa. Određena količina otrova koja ostaje na mjestu ugriza nakuplja se u lokalnim vlaknima živčanog sustava. Prvi znakovi otrovanja pojavljuju se unutar 10 do 60 minuta od ugriza, a podrazumijevaju bol i otečenost regionalnih limfnih čvorova te crvenilo i oteklinu na mjestu ugriza gdje se nakon nekoliko sati stvara modroljubičasti

prsten. Stanje se može naglo pogoršati uz pojavu konvulzija praćenih izrazito jakim bolovima. Stijenka trbuha napeta je i tvrda, pojavljuje se tremor i osoba se jako znoji. Tjelesna temperatura često je povišena, a razvija se i hipotenzija koja može napredovati do cirkulacijskog šoka. Bolesnik ima specifičan izgled lica koji se naziva *facies latrodectismica*. Lice je crveno, stegnuto u bolnu grimasu zbog grča žvačnih mišića, prekriveno znojem, oteklih kapaka i s izraženom midrijazom ili miozom. Pojavljuje se osjećaj suhoće usta. Budući da toksin remeti tonus obaju dijelova autonomnog živčanog sustava, na početku otrovanja obično nastaje hipertenzija, koja kasnije, ako se ne pristupi liječenju, prelazi u hipotenziju. Toksini otrova djeluju i na dišni sustav te uzrokuju bronhospazam i grčenje mišića trbuha i ošita, zbog čega je otežano disanje. Zahvaćen je i probavni sustav, što se očituje mučninom i povraćanjem, zbog čega dolazi do gubitka elektrolita. Mokrenje je često otežano zbog spazma sfinktera i potrebna je kateterizacija bolesnika, a može doći i do akutnog zatajenja bubrega. Također,

javljaju se sljedeći simptomi: vrtoglavica, artralgijska, tremor, fotofobija i psihičke smetnje. Preporučuje se primjena latrodektičnog seruma intramuskularno u što kraćem razdoblju od ugriza.<sup>24</sup> Po ugrizu crne udovice i pojavi simptoma treba se što prije javiti u bolnicu, gdje se provodi terapijska shema. Terapijska shema uključuje primjenu diazepama 2 ml / 10 mg, diklofenaka intramuskularno 3 ml / 75 mg i 10% kalcijeva glukonata intravenski. Kod slučajeva s težom kliničkom slikom intramuskularno primjenjuje se specifičan antitoksin (*Immunoserum contra venena Latrodectus tredecimguttatus*) preporučene doze od 2 ml. Kod osoba koje su primile serum zdravstveno stanje brže se poboljšavalo te su u prosjeku u bolnici provele jedan do četiri dana, dok su osobe koje nisu primile serum provele četiri do 12 dana u bolnici.<sup>32</sup>

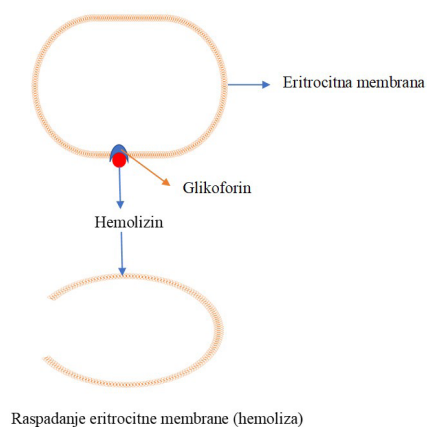
### 3.2.2. Smeđi primorski riječni pauk (smeđi pauk samotnjak)

Smeđi pauk samotnjak ili *Loxosceles rufescens* otrovni je pauk koji pripada rodu *Loxosceles*. Tipična je slika otrovanja dermatonekrotična lezija na koži. Nekrozu uzrokuje sfingomijelinaza D, prisutna u otrovu ovog pauka. To je enzim koji pripada obitelji fosfolipaza D. One pretvaraju sfingomijelin u ceramid-1-fosfat koji je dio stanične membrane. Ceramid-1-fosfat je metabolit koji svojom biološkom aktivnošću pokreće put arahidonske kiseline s pomoću fosfolipaze A2. Kao rezultat javlja se jaka upala. Uništenje tkiva uzrokovano je i drugim komponentama otrova – hijaluronidazom i alkalnom fosfatazom. Ugrizom smeđeg pauka samotnjaka (*Loxosceles rufescens*) nastupa stanje nazvano loksoceлизam. Stanje se može manifestirati kao kožni ili sistemski loksoceлизam. Kožna prezentacija ugriza već je spomenuta nekrotična lezija bolna na dodir koja je najučestalija. Lezije nestaju unutar nekoliko tjedana. Utvrđeno je da se teži slučajevi nekroze pojavljuju kod ugriza nastalih na koži koja prekriva veću količinu masnog tkiva. Sistem-ska prezentacija koja može biti opasna po život uključuje zatajenje bubrega, hemolitičku anemiju i diseminiranu intravaskularnu koagulaciju. Nakon ugriza javlja se jedan od četiri moguća oblika kliničke slike: neupadljiv – prisutne su male lezije koje same vrlo brzo zacjeljuju; blag – blaga lezija praćena eritemom; dermonekrotični – karakteristična lezija i nekroza kože te sustavni – oblik koji je vrlo rijedak. Postoji i antivenomski serum, no njegovo je djelovanje upitno zbog relativno dugog razdoblja između pojave samih simptoma i ugriza. Preporučuje se čišćenje mjesta ugriza i primjena hladnih obloga, kao i analgetika za ublažavanje boli. Također se propisuju antibiotici za sprječavanje infekcija, sistem-

ski kortikosteroidi za smanjenje upale i antihistaminici. Često su potrebne intervencije plastične kirurgije.<sup>33</sup>

### 3.3. Toksini riba

U Jadranskome moru najzastupljenije su ribe otrovnice sljedećih porodica: razolike ili *Rajiformes*, paukovke ili *Trachinidae* i škorpionke ili *Scorpaenidae*.<sup>21</sup> U otrovu riba nalaze se brojni enzimi poput proteaza, alkalnih i kiselih fosfataza, fosfodiesteraza i hijaluronidaza. Hijaluronidaza je prvenstveno odgovorna za distribuciju toksičnih komponenti otrova tako što razgrađuje hijaluronsku kiselinu vezivnog tkiva na mjestu uboda.<sup>34</sup> Proteinski toksini kao što su citolizini pokazuju kardiovaskularnu, neuromišićnu, citotoksičnu, upalnu i nociceptivnu aktivnost. Citolizini stvaraju i pore na staničnim membranama i tako uništavaju stanice. Iz ribljih su otrova izolirana dva različita citolizina, a to su verukotoksin (VTX) i neoverukotoksin (neoVTX). Citolitička aktivnost očituje se oštećenjem eritrocita, zbog čega se ovi toksini zajedničkim imenom nazivaju i hemolizinima. Hemolizini se vežu na proteinski receptor glikoforin koji se nalazi na površini eritrocita uzrokujući njihovu hemolizu, tj. raspadanje (slika 9). Stanice neuro-glioblastoma koje su izložene citolizinima za posljedicu imaju nepovratan poremećaj u propusnosti staničnih membrana. Uz to, verukotoksin može lizirati membrane trombocita u krvi.<sup>35</sup> Kardiotoksičnost otrova manifestira se dvofaznim padom arterijskog tlaka u prvoj fazi, kasnijim dvofaznim porastom i naposljetku padom venskog tlaka. Smatra se da su promjene krvnog tlaka povezane s oslobađanjem endogenog acetilkolina iz muskarinskih receptora kao odgovora našeg organizma na otrov, iako to nije sasvim razjašnjeno.<sup>34</sup>



Slika 9. **Mehanizam djelovanja hemolizina iz otrova riba. Hemolizini se vežu za glikoforin, proteinski receptor na membrani eritrocita, što za posljedicu**

**ima oštećenje same membrane. Višestruka oštećenja membrane uzrokuju hemolizu eritrocita (prema ref. 34).**

### 3.3.1. Prva pomoć i liječenje

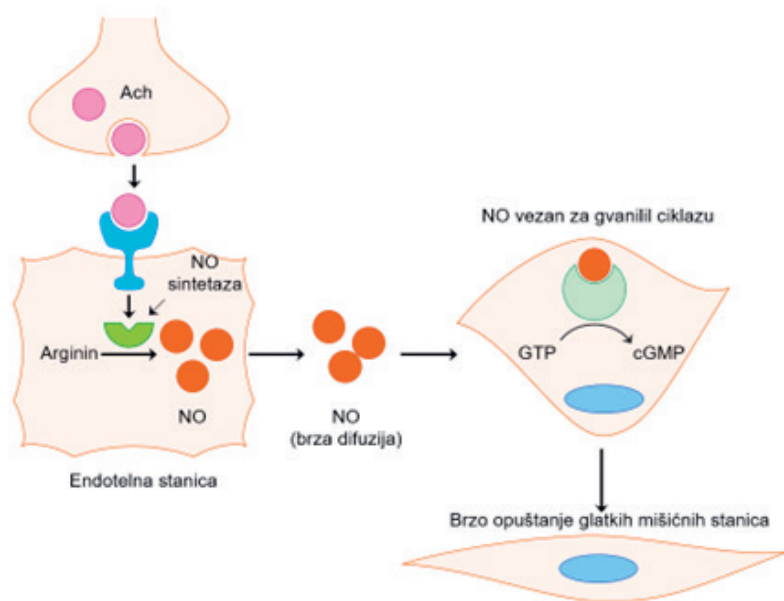
Zbog termolabilnosti otrova škrpine i morskog pauka ubodno mjesto na zahvaćenom udu treba uroniti u vruću vodu koja ne smije biti toplija od 45 °C kako ne bi nastale opekline. Ubodno mjesto treba detaljno pregledati kako ne bi zaostala bodlja, a ako zaostane, treba je ukloniti te mjesto uboda isprati toplom tekućinom. Kod vrlo dubokih rana profilaktički se primjenjuju antibiotici.<sup>36</sup>

### 3.3.2. Škrpina

Ribe iz porodice škrpina smatraju se nekima od najotrovnijih riba. U Jadranskom moru zastupljene su sljedeće vrste: velika crvena škrpina ili *Scorpanea scrofa*, škrpun, krpoč ili *S. porcus*, crvena škrpinica ili *S. notata* i bodečnjak mali ili *Sebastes mederenis*. Najučestalija je vrsta velika crvena škrpina koja može narasti do 50 cm i težiti do 4 kg.<sup>24</sup> Kad ubodu čovjeka, otrov uzrokuje brojne simptome. Općenito govoreći, simptomi se mogu podijeliti na lokalne i sistemske. Lokalni su simptomi bol, edem i vezikule na mjestu uboda i otrov koji se širi prema regionalnim limfnim čvorovima. Sistemski su

simptomi ishemija, grčevi mišića, nekroza tkiva, slabost, mučnina, paraliza zahvaćenog uda, halucinacije, gubitak percepcije, hipotenzija, tahikardija i naposljetku respiratorni distres.<sup>34</sup> Otrovi škrpine ima najizraženije kardiotoksično djelovanje. Međutim, mehanizmi koji su uključeni u kardiovaskularne učinke nisu razjašnjeni. Iz škrpine su izolirana četiri takozvana smrtonosna toksina: stonustoksin (SNTX), trahinilizin (TLY), verukotoksin (VTX) i neoverukotoksin (neoVTX). Otrovi pokazuje i hemolitičku, hemoragičnu i proteolitičku aktivnost. Može uzrokovati plućnu ozljedu koja za posljedicu ima nastanak alveolarnog edema i neutrofilnu upalu. Otrovi uzrokuje početno povećanje srednjega arterijskog tlaka, a zatim nagli pad ako se u organizmu nalaze veće koncentracije otrova. Dvofazni odgovor krvnog tlaka ima dva moguća mehanizma nastanka. Jedan od mehanizama podrazumijeva djelovanje otrova na muskarinske receptore pri čemu dolazi do oslobađanja dušikova oksida. Utvrđeno je kako je upravo dušikov oksid odgovoran za relaksacijski odgovor glatkih mišića krvožilja.

Djelovanjem acetilkolina na stanice endotela i kao posljedica pretrpljenog stresa krvnih žila dolazi do sinteze dušikova oksida.<sup>39</sup> Gvanilil ciklaza za koju se veže NO pretvara GTP (gvanozin trifosfat) u ciklički gvanozin monofosfat (cGMP) koji izravno dovodi do relaksacije glatkih mišića (slika 10).<sup>40</sup>



Slika 10. Relaksacijsko djelovanje dušikova oksida na glatke mišićne krvnih žila. NO se sintetizira oksidacijom arginina djelovanjem enzima sintetaze dušikova oksida (NOS). NO aktivira gvanilil ciklazu tako što se veže za njezinu hem skupinu. Kao rezultat javlja se povećanje razine cGMP-a (ciklički gvanozin monofosfat) (prema ref. 38 i 39).

Smrtni ishodi najčešće su posljedica nastanka cirkulacijskog šoka.

### 3.3.3. Morski pauk

Morski pauk pripada porodici paukovki ili *Trachinidae*. Ribe iz ove porodice smatraju se najotrovnijim ribama u Jadranskom moru. Najrasprostranjeniji je pauk našeg područja pauk bijelac ili *Trachinus draco*. Otrovnost morskog pauka modra je prozirna tekućina, smjesa termolabilnih bjelančevina koja ima miris po amonijaku. Termolabilne bjelančevine uzrokuju lokalna oštećenja tkiva, no ne djeluju na neuromuskularne receptore. Upravo zbog termolabilnosti otrova preporučuje se što prije uroniti mjesto uboda u vruću vodu.<sup>24</sup> Na mjestu ugriza morskog pauka nastupa intenzivna bol, edem i vrlo često nekroza okolnog tkiva. Javljaju se bolovi u trbuhu, mučnina i povraćanje. Sustavno nakupljanje otrova manifestira se poremećajem srčanog ritma odnosno tahikardijom, zatajenjem miokarda i respiratornim distresom. Osim navedenih simptoma može se pojaviti dermalna fibroza, hiperalgezija i Raynaudov fenomen. Raynaudov fenomen očituje se vazokonstrikcijom arterija, zbog čega se smanjuje protok krvi. Iz toga razloga zahvaćeni ekstremitet poprima plavobijelu boju uz pojavu osjećaja utrnulosti. Iz otrova pauka bijelca izolirani su drakotoksin i trahinin koji pokazuju citolitičku i hemolitičku aktivnost zbog stvaranja pora u staničnim membranama, što može rezultirati apoptozom. Drakotoksin se veže na glikoforin, sijaloglikoprotein membrane eritrocita i tako dovodi do hemolize. Smatra se da su trahinin i drakotoksin iz otrova pauka bijelca povezani s citolizinima iz otrova škrpina zbog sličnog djelovanja na organizam.<sup>41</sup> Drakotoksin sadrži mnogobrojne komponente, a najvažnije su među njima: 5-hidroksitriptamin, adrenalin, noradrenalin i histamin. Ove komponente uzrokuju rupture stanične membrane i degranulaciju lizosomskog sadržaja, što za posljedicu ima pojavu vazokonstrikcije, lokalnog edema i alergijske reakcije.<sup>42</sup>

## 4. Zaključak

Mnoge biljke i životinje sadrže biološki aktivne tvari koje mogu različitim mehanizmima djelovati toksično na ljudski organizam. Upravo razumijevanje mehanizama kojima toksini remete fiziološke funkcije omogućuje pravodobno prepoznavanje i učinkovito liječenje otrovanja, što najčešće podrazumijeva primjenu antidota i suportivnu terapiju. Iz godine u godinu raste broj prijavljenih slučajeva otrovanja različitim otrovnim biljkama i životinjama. Razlog je otrovanja prvenstveno nepozna-

vanje toksičnih vrsta. Stoga je, u cilju smanjenja otrovanja, nužna edukacija sveukupnog pučanstva. Također, potrebno je stalno praćenje pojave novih vrsta otrovnih biljaka i životinja na određenom području koja je, zbog izmjene staništa uslijed klimatskih promjena i globalizacije, sve učestalija. Otrovnost biljke i životinje utječu na strukturu čitavog ekosustava. Poznato je kako su se otrovne biljke i životinje razvile zbog evolucijske potrebe za obranom od različitih nametnika i grabežljivaca. To nerijetko dovodi do otrovanja, pa čak i smrti drugih životinja koje su s njima u doticaju u određenom ekosustavu, što u slučaju alohtonih i/ili invazivnih toksičnih vrsta može znatno narušiti međuvrste odnose. Sve navedeno naglašava važnost poznavanja otrovnih vrsta i nužnost sustavne edukacije pučanstva kao sastavnog dijela ekosustava.

## Referencije

1. Van Arsdall A, Klug HW, Blanz P. The mandrake plant and its legend, Proceedings of the 2<sup>nd</sup> ASPNS Conference [Internet], University of Graz, Austria, 6 - 10 June 2007. Graz: University of Graz; 2008 September. 291. Dostupno na: [https://www.academia.edu/382037/The\\_Mandrake\\_Plant\\_and\\_Its\\_Legend](https://www.academia.edu/382037/The_Mandrake_Plant_and_Its_Legend)
2. Waniakowa J. Mandragora and Belladonna – the Names of Two Magic Plants. *Studia Linguistica Universitatis Iagelloonicae Cracoviensis*, 2007 January 01: VL:124, 161-172. Dostupno na: [https://www.researchgate.net/publication/278965592\\_Mandragora\\_and\\_Belladonna\\_-\\_the\\_Names\\_of\\_Two\\_Magic\\_Plants](https://www.researchgate.net/publication/278965592_Mandragora_and_Belladonna_-_the_Names_of_Two_Magic_Plants)
3. Muller JL. Love Potions and the Ointment of Witches: Historical Aspects of the Nightshade Alkaloids, *Journal of toxicology: Clinical toxicology*, 1998, Volume: 36, 621-627. Dostupno na: [https://www.researchgate.net/profile/Juergen-Mueller-11/publication/13509181\\_Love\\_Potions\\_and\\_the\\_Ointment\\_of\\_Witches\\_Historical\\_Aspects\\_of\\_the\\_Nightshade\\_Alkaloids/links/595b7ee0458515117741a0d2/Love-Potions-and-the-Ointment-of-Witches-Historical-Aspects-of-the-Nightshade-Alkaloids.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Juergen-Mueller-11/publication/13509181_Love_Potions_and_the_Ointment_of_Witches_Historical_Aspects_of_the_Nightshade_Alkaloids/links/595b7ee0458515117741a0d2/Love-Potions-and-the-Ointment-of-Witches-Historical-Aspects-of-the-Nightshade-Alkaloids.pdf)
4. Miličević Bradač A. Wine and Oil – Kykeon and Istrian Supa, *Histria Antiqua (Pula), Histria antiqua: journal of International Research Centre for Archeology*, 2007, 15, 117-124.
5. Babić Ž, Turk R. Report of the Poison Control Centre for 2020, *Arh Hig Rada Toksikol* 2021; 72: 88-92
6. Forenbacher S. Otrovnost biljke i biljna otrovanja životinja, Zagreb, Školska knjiga, 1997. XI, 435 str.

7. Fatur K, Kreft S. Nixing the nightshades: Traditional knowledge of intoxicating members of the Solanaceae among hallucinogenic plant and mushroom users in Slovenia. *PLoS One*. 2021; 16(2):e0247688. Published 2021 Feb 22. doi: 10.1371/journal.pone.0247688. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33617573/>
8. Bedewitz MA, Góngora-Castillo E, Uebler JB i sur. A rot-expressed L-phenylalanine:4-hydroxyphenylpyruvate aminotransferase is required for tropane alkaloid biosynthesis in *Atropa belladonna*. *The Plant Cell*. September 2014; Oxford Academic Volumen 26, Issue 9: 3745–3762.
9. Meriney SD, Fanselow EE. *Acetylcholine, Synaptic Transmission*, Academic Press. 2019. 345–367. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815320-8.00016-8>
10. Furbree B. Neurotoxic Plants, Ur.: Dobbs MR, *Clinical Neurotoxicology*, W. B. Saunders, 2009. 523–542. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323052603500538>
11. Vojvodić V, Kičić Z. Trovanje biljkama – prva pomoć i lečenje. *Arh. hig. rada toksikol. Vojnomedicinska akademija*, Beograd. Vol 32, Br. 2, 1981, 191–209. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/234651>
12. Soukup O, Winder M, Killi UK, Wsol V, Jun D, Kuca K, Tobin G. Acetylcholinesterase Inhibitors and Drugs Acting on Muscarinic Receptors- Potential Crosstalk of Cholinergic Mechanisms During Pharmacological Treatment. *Curr Neuropharmacol*. 2017 May; Volume 15, Issue 4: 637–653. doi: 10.2174/1570159X14666160607212615. PMID: 27281175; PMCID: PMC5543679. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5543679/>
13. Zorc B, Šoronda S. Parasimpatolitici i drugi spazmolitici, *Farmaceutski glasnik, Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*, Zagreb, volumen 55 (1999), 7-8; 281–290. urn:nbn:hr:163:249084. Dostupno na: <https://core.ac.uk/download/pdf/197900095.pdf>
14. Goldstein IJ, Winter HC, Poretz RD. Plant lectins: tools for the study of complex carbohydrates, Ur.: J. Montreuil, J.F.G. Vliegthart, H. Schachter, *New Comprehensive Biochemistry*, Elsevier, Volume 29, Part B, 1997, Pages 403–474, ISSN 0167-7306, ISBN 9780444823939, Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/S0167-7306\(08\)60625-0](https://doi.org/10.1016/S0167-7306(08)60625-0)
15. Gupta PK. *Drugs of use, dependence, and abuse*, Ur.: Gupta PK., *Illustrated Toxicology*, Academic Press, 2018, 331–356, ISBN 9780128132135. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813213-5.00012-2>
16. Hassanein EHM, Sayed AM, Hussein OE, Mahmoud AM. Coumarins as Modulators of the Keap1/Nrf2/ARE Signaling Pathway, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, Hindwai Volume 2020. Published 2020 Apr 22. doi: 10.1155/2020/1675957. Dostupno na: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2020/1675957/>
17. Da-Cheng H. *Anticancer Chemodiversity of Ranunculaceae Medicinal Plants*, Ur.: Da-Cheng H, *Ranunculaceae Medicinal Plants*, Academic Press, 2019, 223–259, ISBN 9780128142325. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814232-5.00006-X>
18. Brvar M., Ploj T., Kozelj G., Mozina M., Noc M., Bunc M. Case report: fatal poisoning with *Colchicum autumnale*. *Crit Care*. 2004 Jan 2; volume 8(1):R56-R59. doi: 10.1186/cc2427. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC420069/>
19. Wennig R., Eyer F., Schaper A., Zilker T., Andresen-Streichert H. Mushroom Poisoning. *Dtsch Arztebl Int*. 2020 Oct. 16; volume 117(42): 701–708. doi: 10.3238/arztebl.2020.0701. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7868946/>
20. Saltsman K, Berg J, Tomaselli G. *A Clinical Companion to Accompany Biochemistry*, Fifth Edition; Freeman and Company, 2002, 245–250. Dostupno na: [https://neuron.mefst.hr/docs/katedre/biologija/Prikaz%20slucaja\\_Trovanje%20gljivama.pdf](https://neuron.mefst.hr/docs/katedre/biologija/Prikaz%20slucaja_Trovanje%20gljivama.pdf)
21. Rampolli FI, Kamler P., Carnevale Carlino C., Bedussi F. The Deceptive Mushroom: Accidental *Amanita muscaria* Poisoning. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2021; 8(3): 002212. Published 2021 Feb 2. doi: 10.12890/2021\_002212. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7977045/>
22. Köppel C. Clinical symptomatology and management of mushroom poisoning. *Toxicon*. 1993 Dec;31(12):1513–40. doi: 10.1016/0041-0101(93)90337-i. PMID: 8146866. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8146866/>
23. Zhang Y. Why do we study animal toxins? *Dongwuxue Yanjiu*. 2015 Jul 18;36(4):183–222. doi: 10.13918/j.issn.2095-8137.2015.4.183. PMID: 26228472; PMCID: PMC4790257. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4790257/>
24. Duraković Z. i sur. *Klinička toksikologija / Duraković, Zijad (ur.)*. Zagreb: Grafos, 2000. 545 str.
25. Nastavni zavod za hitnu medicinu grada Zagreba [Internet]. *Zmijski ugriz. Postupci kod ugriza zmiije*. Dostupno na: <https://www.hitnazg.hr/prva-pomoc/zmijski-ugriz/57> (pristupljeno 29. travnja 2022.)
26. Kurtović T, Lang Balija M, Brvar M, Dobaja Borak M, Mateljak Lukačević S, Halassy B. Comparison of Preclinical Properties of Several Available Antivenoms in the Search for Effective Treatment of *Vipera ammodytes* and *Vipera berus* Envenoming. *Toxins (Basel)*. 2021 Mar 13; 13(3): 211. doi: 10.3390/toxins13030211. PMID: 33805701; PMCID: PMC8001446. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33805701/>
27. Lukšić B, Karabuvu 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 (Baltimore)*. 2018 Dec; 97(52): e13737. doi: 10.1097/MD.00000000000013737. PMID: 30593149; PMCID: PMC6314653. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6314653/>
28. Šribar J, Kovačić L, Oberčkal J i sur. The neurotoxic secreted phospholipase A2 from the *Vipera a. ammodytes* venom targets cytochrome c oxidase in neuronal mitochondria. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 283. Published 2019

- Jan 22. doi: 10.1038/s41598-018-36461-6. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-36461-6>
29. Reading CJ. Incidence, pathology, and treatment of adder (*Vipera berus* L.) bites in man. *J Accid Emerg Med.* 1996;13(5):346-351. doi: 10.1136/emj.13.5.346. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1342773/>
  30. López-Dávila AJ, Weber N, Kraft T i sur. Cytotoxicity of snake venom Lys49 PLA2-like myotoxin on rat cardiomyocytes ex vivo does not involve a direct action on the contractile apparatus. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 19452. Published 2021 Sep 30. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34593882/>
  31. Diocot S. Pain-related toxins in scorpion and spider venoms: a face to face with ion channels. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2021;27:e20210026. Published 2021 Dec 6. doi: 10.1590/1678-9199-JVATID-2021-0026. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8667759/>
  32. Dzelalija B, Medic A. Latrodectus bites in northern Dalmatia, Croatia: clinical, laboratory, epidemiological, and therapeutical aspects. *Croat Med J.* 2003 Apr; 44(2): 135–138. PMID: 12698502. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12698502/>
  33. Abbott DM, Brunetti E., Barruscotti S., Brazzelli V. Brown recluse (*L. rufescens*) can bite in Northern Italy, too: first case report and review of the literature. *BMJ Case Rep.* 2019;12(8):e230000. Published 2019 Aug 9. doi: 10.1136/bcr-2019-230000. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6700589/>
  34. Ziegman R, Alewood P. Bioactive components in fish venoms. *Toxins (Basel).* 2015 Apr 30; 7(5): 1497-1531. doi: 10.3390/toxins7051497. PMID: 25941767; PMCID: PMC4448160. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4448160/>
  35. Campos FV, Fiorotti HB, Coitinho JB, Figueiredo SG. Fish Cytolysins in All Their Complexity. *Toxins (Basel).* 2021; 13(12): 877. Published 2021 Dec 9. doi: 10.3390/toxins13120877. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8704401/>
  36. Auerbach P, Cushing T, Harris N. Auerbach's wilderness medicine. 7<sup>th</sup> ed. Saint Louis: Elsevier; 2016.
  37. Gomes HL, Andrich F., Mauad H., Sampaio KN, De Lima ME, Figueiredo SG, Moysés MR. Cardiovascular effects of scorpionfish (*Scorpaena plumieri*) venom. *Toxicon.* 2010 Feb-Mar; 55(2-3): 580–589. doi: 10.1016/j.toxicon.2009.10.012. Epub 2009 Oct 29. PMID: 19879286. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19879286/>
  38. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002–2012.
  39. Čavka A, Tadžić R, Grizelj I, Unfirer S, Mihaljević Z, Mihalj M, Manojlović D, Drenjančević I. Endotelna funkcija – funkcionalni pokazatelj kardiovaskularnih rizičnih čimbenika, Medicinski vjesnik, Znanstvena jedinica za kliničko-medicinska istraživanja, Klinička bolnica Osijek. Vol. 44 No. (1-4), 2012. 135–146.
  40. Grzešk G, Nowaczyk A. Current Modulation of Guanylate Cyclase Pathway Activity-Mechanism and Clinical Implications. *Molecules.* Ur.: Jan Brezovsky. 2021 Jun 4; Vol. 26(11): 3418. doi: 10.3390/molecules26113418. PMID: 34200064; PMCID: PMC8200204. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34200064/>
  41. Gorman LM, Judge SJ, Fezai M, Jemaà M, Harris JB, Caldwell GS. The venoms of the lesser (*Echiichthys vipera*) and greater (*Trachinus draco*) weever fish– A review, *Toxicon: X*, Volume 6, 2020 Jun, 100025, ISSN 2590-1710. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.toxcx.2020.100025>.
  42. Josiassen M, Partoft S, Leicht P, Astrup J. [Partial finger amputation after weever sting and second-degree burn]. *Ugeskr Laeger.* 2017 Jul 3; 179(27): V01170064. Danish. PMID: 28689545. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28689545/>



## Pathophysiological mechanisms of animal and plant toxins actions

<sup>1</sup> Laura Manin

<sup>2</sup> Hrvoje Jakovac

<sup>1</sup> Faculty of Medicine, University of Rijeka

<sup>2</sup> Department of physiology, immunology and pathophysiology, Faculty of Medicine, University of Rijeka

### Abstract

The increasing incidence of plant and animal toxins poisoning during recent years has shown the importance of knowing poisonous species in the territory of the Republic of Croatia. In the Republic of Croatia, one can find belladonna or deadly nightshade (*Atropa belladonna*), European scopolia or henbane bell (*Scopolia carniolica*), nicotiana (*Nicotiana glauca*), mandrake (*Mandragora officinarum*), jimson weed (*Datura stramonium*), Christmas rose or black hellebore, (*Helleborus niger*) and autumn crocus or meadow saffron (*Colchicum autumnale*) as poisonous plant species. The majority of dangerous plants are a part of the family of nightshades (*Solanaceae*). They are rich in tropane alkaloids, which serve as anticholinergic substances. They have an antagonistic effect on the muscarinic acetylcholine receptors. Considering the fact that the muscarinic acetylcholine receptors are widespread in the human body, during the intoxication with these plants the following symptoms occur: disturbance in the heart rate and rhythm, inhibition or stimulation of secretion of glands and disorders of intestinal motility. One of the most well-known effects is the occurrence of delirium and hallucinations due to the inhibition of the muscarinic acetylcholine receptors in the brain. Poisonous mushrooms are described as well. In Croatia, the most significant ones are

death cap (*Amanita phalloides*) and fly agaric (*Amanita muscaria*). They belong to the *Amanita* genus, in which we can find two different toxin groups: phallotoxins and amatoxins, which inhibit RNA polymerase II and thus disable the synthesis of vitally important proteins. From animal toxins, snake, spider and fish toxins have been described. In the Republic of Croatia, the majority of venomous snakes belong to the *Viperidae* family. Our best known poisonous snakes are the horned viper (*Vipera ammodytes*) and the common European adder (*Vipera berus*). Their venom contains hyaluronidases, phospholipase A2, and metalloproteinases. Among the spiders, the black widow and the brown coastal river spider are described. Spider venom is a mixture of monoamines, with analgesic effect, peptides with excitatory effects that cause a nociceptive response. Our most famous poisonous fish are the scorpionfish (*Scorpaenopsis scrofa*) and the greater weever (*Trachinus draco*).

**Keywords:** toxins, plants, animals, tropane alkaloids, proteolytic enzymes

### Correspondence address

Hrvoje Jakovac, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci  
E-mail: hrvoje.jakovac@medri.uniri.hr