

# Patofiziološki mehanizmi djelovanja životinjskih i biljnih toksina

---

**Manin, Laura**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:929585>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-23**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
SANITARNOG INŽENJERSTVA

Laura Manin

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI DJELOVANJA ŽIVOTINJSKIH I BILJNIH  
TOKSINA

Završni rad

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
SANITARNOG INŽENJERSTVA

Laura Manin

PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI DJELOVANJA ŽIVOTINJSKIH I BILJNIH  
TOKSINA

Završni rad

Rijeka, 2022.

Mentor: Izv. prof. dr. sc. Hrvoje Jakovac, dr. med.

Preddiplomski rad obranjen je dana 06.07.2022. , na Sveučilištu u Rijeci, Medicinski fakultet,  
pred povjerenstvom u sastavu :

1. prof. dr. sc. Zlatko Trobonjača, dr. med.
2. izv. prof. dr. sc. Lara Batičić, dpl. sanit. ing.
3. izv. prof. dr. sc. Hrvoje Jakovac, dr. med.

Rad ima 31 stranicu, 19 slika i 36 literaturnih navoda.

## SAŽETAK

U ovome radu navedene su i opisane otrovne biljke i životinje zastupljene u našem geografskom području. Najznačajnije otrovne biljke našeg podneblja su 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. Oni imaju antagonističko djelovanje na muskarinske acetilkolinske receptore. S obzirom na široku rasprostranjenost muskarinskih acetilkolinskih receptora u tijelu pri intoksikaciji tim biljkama prisutni su mnogobrojni simptomi. Oni uključuju poremećaje rada srca, inhibiciju ili stimulaciju lučenja pojedinih žlijezda kao i poremećaje 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 najznačajnije su zelena pupavka i muhara. Ove gljive pripadaju rodu *Amanita* koji se smatra najotrovnijim. Za većinu smrtnih slučajeva od posljedica trovanja gljivama odgovorna je zelena pupavka (*Amanita phalloides*). U gljivama roda *Amanita* nalazimo dvije grupe toksina. Falotoksini uzrokuju probavne smetnje, a amatoksini inhibiraju RNA polimerazu II i time onemogućuju sintezu vitalno važnih bjelančevina.

Životinje čine najveće carstvo. Od životinjskih toksina opisani su toksini zmija, paukova i riba. Većina zmija otrovnica pripada porodici *Viperidae*. Naše najpoznatije otrovnice su poskok i riđovka. Njihov otrov sadrži hijaluronidaze, koje pojačavaju reapsorpciju ostalih tvari na mjestu ugriza, fosfolipazu A<sub>2</sub>, koja uzrokuje nekrozu mišićnog tkiva, metaloproteinaze, odgovorne za razgradnju bazalne membrane i proteolitičke enzime, koji oštećuju endotel kapilara i okolno tkivo. Od paukova opisani su crna udovica i smeđi primorski riječni pauk. Otrovnost pauka smjesa je monoamina, koji djeluju proalgetski, peptida s ekscitatornim učincima koji izazivaju nociceptivni odgovor i enzima, kao što su sfingomijelinaze, fosfolipaza A<sub>2</sub> i hijaluronidaze koji pokreću upalnu reakciju. Završni dio rada osvrće se na otrovne ribe. Naše najpoznatije ribe otrovnice su škrpina i morski pauk.

Ključne riječi: toksini, biljke, životinje, tropanski alkaliodi, proteolitički enzimi

## SUMMARY

In this paper, poisonous plants and animals which live in our geographical area are listed and described. The most significant poisonous plants in our area are 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*). The majority of dangerous plants are a part of the family of nightshades (*Solanaceae*). They are rich with tropane alkaloids, which serve as anticholinergic substance. They have antagonistic effect on muscarinic acetylcholine receptors. Considering the fact that the muscarinic acetylcholine receptors are widespread in the body during the intoxication with these plants, multiple symptoms are present. They include the disturbance in heart rate and rhythm, inhibition or stimulation of secretion of glands and disorders of intestinal motility. One of the most famous 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, even though they belong to a separate kingdom. In our area, the most significant ones are death cap (*Amanita phalloides*) and fly agaric (*Amanita muscaria*). They belong to the *Amanita* genus, which are considered the most poisonous. In most cases of mushroom poisoning, death cap (*Amanita phalloides*) is responsible. In *Amanita* genus, we can find two different toxin groups: phallotoxins, which causes gastrointestinal issues and amatoxins, which inhibit RNA polymerase II and thus disable the synthesis of vitally important proteins.

Animals make the biggest kingdom. From animal toxins, snake toxins, spider toxin and fish toxins are described. The majority of poisonous snakes belong to the family *Viperidae*. Our most famous poisonous snakes are horned viper (*Vipera ammodytes*) and common European adder (*Vipera berus*). Their toxin contains hyaluronidase, which increases reabsorption of substances on the bitten area, phospholipases A<sub>2</sub>, which causes necrosis of muscle tissue, metalloproteinase, responsible for the decomposition of basilar membrane and proteolytic enzymes which damages capillary endothelium and surrounding tissue. From spiders, black widow (*Latrodectus tenebrosus*) and Mediterranean recluse spider (*Loxosceles rufescens*) are described. Spider poison is a mixture of monoamines which act proalgetically, peptides with excitatory effects which elicit a nociceptive response and initiate an inflammatory reaction from enzymes sphingomyelins, phospholipases A<sub>2</sub> and hyaluronidase. Our most famous poisonous fish are scorpionfish (*Scorpaenopsis scrofa*) and greater weever (*Trachinus draco*).

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

## SADRŽAJ

SAŽETAK.....	III
SUMMARY.....	IV
<b>UVOD.....</b>	<b>1</b>
<b>1. Mehanizmi djelovanja biljnih toksina .....</b>	<b>1</b>
1.1. Toksini biljaka iz porodice pomoćnica (Solanaceae) .....	1
1.1.1. Velebilje .....	2
1.1.2. Duhan.....	4
1.1.3. Crna bunika.....	5
1.1.4. Bijeli kužnjak.....	6
1.1.5. Bunovina (Mandragora).....	7
1.1.6. Kranjski bijeli bun.....	9
1.2. Crni kukurijek.....	10
1.3. Jesenski mrazovac.....	11
<b>2. Mehanizam djelovanja toksina iz gljiva .....</b>	<b>12</b>
2.1. Zelena pupavka.....	13
2.2. Muhara.....	15
<b>3. Mehanizam djelovanja životinjskih toksina.....</b>	<b>16</b>
3.1. Zmijski toksini.....	16
3.1.1. Otrovnost poskoka.....	17
3.1.2. Otrovnost riđovke.....	18
3.2. Toksini paukova.....	19
3.2.1. Otrovnost crne udovice.....	21
3.2.2. Smeđi primorski riječni pauk (smeđi pauk samotnjak).....	22
3.3. Toksini riba.....	23
3.3.1. Škrpina.....	24
3.3.2. Morski pauk.....	25
<b>4. Zaključak.....</b>	<b>26</b>
<b>5. Literatura.....</b>	<b>27</b>
<b>6. ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>31</b>

## UVOD

Još od prapovijesti 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 (1). Upravo je to opisano u Homerovoj Odiseji kada čarobnica Kirka pretvara Odiseja i družbu u svinje pomoću „čarobnog“ napitka. Smatra se da je Kirka spravila napitak od korijena mandragore (2). Postoje također vjerovanja kako je umjesto mandragore koristila crnu buniku (*Hyoscyamus niger*) zato što ih je pretvorila u svinje, što na grčkom glasi *hyos* (3). Još uvijek nije utvrđeno od koje je biljke Kirka pripremila napitak koji je poznat i pod nazivom *kykeon* (4). Svi poznati biljni i životinjski toksini ostvaruju svoje učinke tako da zaustavljaju ili prekomjerno pojačavaju određeni fiziološki proces, a ne stvaraju novi. Danas je poznat izuzetno velik broj toksičnih tvari kao i biljaka i životinja koje ih stvaraju. U ovome radu opisane su one koje su prisutne u našem kraju.

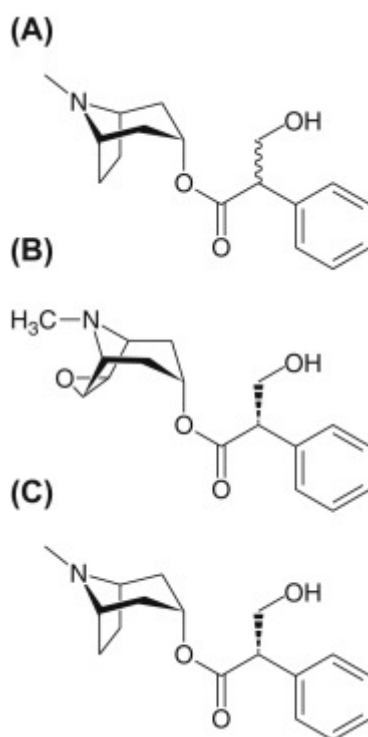
### 1. Mehanizmi djelovanja biljnih toksina

#### 1.1 Toksini biljaka iz porodice pomoćnica (*Solanaceae*)

Biljke iz porodice pomoćnica (*Solanaceae*) pripadaju odjelu kritosjemenjača, razred dvosupnice (5). Napoznatije su biljke iz ove porodice one koje daju korisne usjeve kao što su krumpir, patlidžan, rajčica i paprika. No, u ovome radu 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 hiosciamin 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, motilitet probavnog sustava, a zbog inhibicije spomenutih receptora u mozgu dovode osobu u stanje delirija koje je često praćeno izrazito jakim halucinacijama (6). Osim svojih negativnih učinaka koji dovode do trovanja, hiosciamin, skopolamin i atropin, koji je ricemična smjesa d- i l- hiosciamina, od davnina se koriste i kao lijekovi, u terapijske svrhe. Tropanski alkaloidi građeni su od bicikličkog dušikovog 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 hiosciamina i skopolamina litorin koji nastaje kao produkt kondenzacije tropina i fenilmlječne kiseline. Tako nastali litorin prolazi kroz sustav enzima, citokrom P450 koji su posrednici u nastanku hioscijamin aldehyda. Djelovanjem alkoholne dehidrogenze hioscijamin aldehyd prelazi u hioscijamin. Reakcijom epoksidacije, koje su katalizirane hioscijamin 6-hidroksilazom, iz hiosciamina nastaje skopolamin (7).



Slika 1. Tropanski alkaloidi. (A) Atropin; (B) Skopolamin; (C) Hioscijamin

Preuzeto s: <https://ars.els-cdn.com/content/image/3-s2.0-B9780128014752000014-f01-06-9780128014752.sml>

### 1.1.1. Velebilje

Velebilje ili *Atropa belladonna* L. pripada *Spermatophytama*, odjel *Angiospermae*, razred *Dicotyledonae*, porodica *Solanaceae*. To je zeljasta trajnica koja raste kao grm, visine do dva metra, razgranatog podanka i izdanka. Za izdanak je karakteristično da u jesen odumire. Stabljika je izrazito snažna i razgranata. Listovi su veliki, jajasta oblika, kopljasti s cjelovitim rubom, tamnozeleno boje, dolaze u parovima, jedan manji i jedan veći list. Cvjetovi vise na stapkama, pojedinačno rastu u pazušcu lista, zvonasta su oblika, smeđeljubičaste boje. Plodovi su okrugle i crne bobice s podosta sjemenki koje također vise na stapkama. Velebilje uobičajeno cvate od lipnja do kolovoza. Rasprostranjeno je po čitavoj Europi. Raste po šumskim čistinama, uz putove, raštrkano u šumama i karakteristično je za gorska područja i aluvijalna tla. Velebilje je vrlo toksična biljka, sadrži tropanske alkaloidne u svim svojim dijelovima. Najviše L-

hiosciamina ima u listovima, u manjoj su mjeri zastupljeni atropin, L-skopolamin, atropamin i beladonin. Količina stvorenih alkaloida prvenstveno ovisi o klimatskim uvjetima. U toplijim geografskim područjima količina alkaloida je manja. Kao što je već spomenuto, najzastupljeniji alkaloidi su L-hiosciamin i atropin, a oni podražuju produženu moždinu, posebice dišni sustav, koru velikog mozga i međumozak koji regulira tjelesnu temperaturu (5). Već spomenuti alkaloidi djeluju kao kompetitivni inhibitori muskarinskih acetilkolinških receptora. Smanjuje parasimpatičku aktivnost glatkih i srčanih mišića, što za rezultat ima sedaciju. Alkaloidi mogu prijeći krvno-moždanu barijeru i djelovati na središnje kolinergičke sinapse uzrokujući ataksiju, dezorijentaciju, kratkotrajni gubitak pamćenja (8). Kao posljedica otrovanja javlja se pretjerana uznemirenost, povećanje tjelesne temperature, hiperventilacija i halucinacije. U početnom stadiju otrovanja javlja se ošamućenost, a kasnije obamrlost odnosno stupor koji nastaje kao posljedica oštećenja obje moždane hemisfere. Hiosciamin i atropin djeluju na autonomni živčani sustav, s tim da je učinak atropina slabije izražen. Oni dovode do paralize parasimpatikusa, što se naziva parasimpatikolitički učinak, a zbog čega se javlja midrijaza, poremećaj oštine vida, suhoća usta zbog nedostatka proizvedene sline, otežano gutanje, proširenje bronha, zastoj u crijevnoj peristaltici i ubrzani otkucaji srca. L-skopolamin ima zanemarivo i kratkotrajano djelovanje, dovodi do depresije središnjeg živčanog sustava. Njegovim otrovanjem u većim količinama dolazi do smrti zbog paralize dišnog centra. Hiosciamin i atropin brzo se reasorbiraju u organizmu, djelomično odmah u krvi, naposljetku i u jetri gdje prolazi reakcije detoksikacije (5).



Slika 2. *Atropa belladonna*

Preuzeto s: <https://ars.els-cdn.com/content/image/3-s2.0-B9780128153208000168-f16-14-9780128153208.sml>

### 1.1.2. Duhan

Duhan ili *Nicotiana tabacum L.* pripada *Spermatophytama*, odjel *Angiospermae*, razred *Dicotyledonae*, porodica *Solanaceae*. To je grmolika, jednogodišnja biljka koja može rasti do visine od dva metra. Sadrži uspravnu stabljiku, neznatno razgranatu, prekrivenu žljezdanim dlakama koje su prisutne i na listovima. Donji su listovi duguljasti, veliki i ovalna oblika, za razliku od gornjih koji se smanjuju do listića u obliku koplja. Listovi imaju plojku koja se spušta stabljikom. Cvjetovi tvore grozdast i račvast cvat, paštitaš. Čaška ima pet krajnjih dijelova. Vjenčić je ljevkaasta oblika ružičastocrvene boje, jedino je uz samu stapku zelene boje. Plod je tobolac jajasta oblika koji sadrži mnogo sjemenki smeđe boje. Cvate od lipnja do listopada. Duhan potječe iz suptropske Amerike, a Europom se proširio u većoj mjeri nakon otkrića Amerike. Ima višestruku ulogu. Koristi se u izradi različitih lijekova, u poljoprivredi sve češće kao insekticid, a njegova primarna uloga je pušenje. Kod nas se uzgaja poglavito na plantažama u Dalmaciji i u Hercegovini. Najviše mu odgovara iluvijalno tlo s humusnim naslagama. U svim biljnim organima i tkivima kao aktivna tvar pojavljuje se alkaloid nikotin odnosno L-beta piridil-alfa-N-metilpirolidin. Osim nikotina duhan sadrži nikotein, pirolidin, nikotinin, N-metilpirolin i nikotelin. Smatra se kako se najviše nikotina proizvede u korijenu. 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 centralnom živčanom sustavu, perifernom živčevlju i na postganglijskim neuronima simpatičkog i parasimpatičkog autonomnog živčanog sustava. Nikotin stoga ima višestruke učinke na mnoge organske sustave. Na središnji živčani sustav prvotno djeluje stimulacijski, ali kratkotrajno. Nakon trovanja 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, što je odgovorno za karakteristične simptome pri akutnom trovanju. Na početku je rad srca usporen, zatim postaje slabiji sve dok ne dođe do zastoja srca u dijastoli. 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 opskrblju 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 znojnica i slinovnica. Ubrzana je peristaltika crijeva koja je praćena proljevom i povraćanjem (5).



Slika 3. *Nicotina tabacum* L.

Preuzeto s: <https://ars.els-cdn.com/content/image/3-s2.0-B9780124192393500436-f06-01-9780124192393.jpg>

### 1.1.3. Crna bunika

Crna bunika ili *Hyoscyamus niger* L. pripada *Spermatophytama*, odjel *Angiospermae*, razred *Dicotyledonae*, porodica *Solanaceae*. To je jednogodišnja ili dvogodišnja grmolika biljka. Korijen ima oblik vretena zbog čega sličí repi. Stabljika seže u visinu do pola metra, često razgranata. Posjeduje duguljaste, nazubljene listove tamnozeleno boje prekrivene dlakama. Cvjetovi su skupljeni u klupčasti cvat. Čaška ima oblik vrča i zelene je boje. Vjenčić je nepravilan, ljevkasta oblika i sastoji se od pet ražnjeva, najčešće mutnožute boje s plavoljubičastim žilama. Plod, tobolac, smješten je u čaški i obuhvaća veliku količinu svjetlosmeđih sjemenki koje su bubrežasta oblika. Uobičajeno cvatu od lipnja do rujna. Nastanjuje skoro cijelu Europu, posebice geografsko područje umjerene klime. U listovima crne bunike ima najviše L-hioscijamina i izrazito malo atropina, dok se u sjemenkama kao najbrojniji alkaloid nalazi atroscin uz L-hioscijamin, atropin i L-skopolamin. Najveća koncentracija alkaloida u korijenu je biljke. Atroscin ima učinak na središnji živčani sustav identičan L-skopolaminu (5). Najzastupljeniji alkaloidi, atropin i skopolamin, kompetitivni su

antagonisti muskarinskih acetilkolinskih receptora. Skopolamin je najučinkovitije profilaktično sredstvo koje se koristi za sprječavanje putničke mučnine. Atropin se koristi tijekom anestezije zbog svog stimulativnog djelovanja na kardiovaskularni i dišni sustav (9). Atropin i skopolamin blokiraju parasimpatičku aktivnost natječući se s acetilkolinom na efektornim stanicama sfinktera šarenice i cilijarnog mišića i na taj način onemogućuju depolarizaciju. Nakon ukapavanja otopine atropina na konjunktivu midrijaza započinje u roku od 10 minuta i potpuno se razvija za 45 minuta. Unutar najviše jednoga sata razvija se cikloplegija koja nastaje zbog paralize cilijarnog mišića. Zjenica može ostati proširena nekoliko dana, dok se akomodacija obično vraća unutar 48 sati. Skopolamin (0,2 %) uzrokuje midrijazu koja traje dva dana. Manje je učinkovit cikloplegik od atropina (10).



Slika 4. *Hyoscyamus niger*

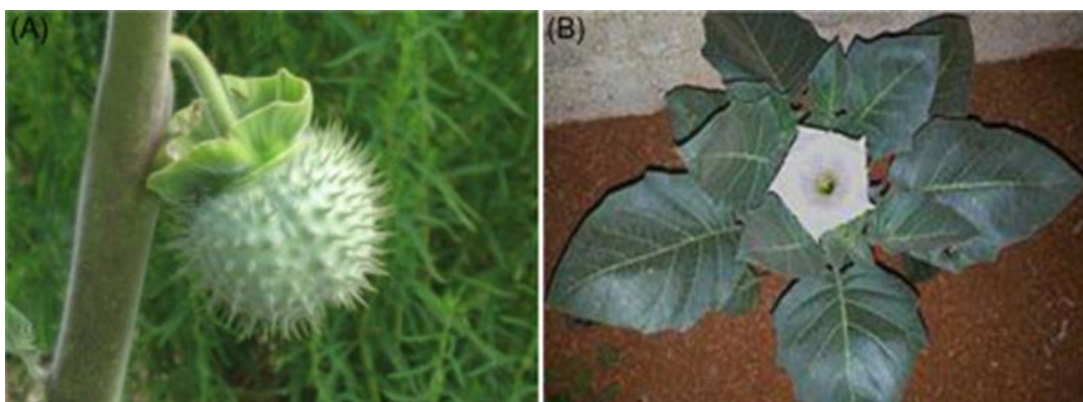
Preuzeto s: <https://ars.els-cdn.com/content/image/3-s2.0-B9780128002124000716-f71-17-9780128002124.sml>

#### 1.1.4. Bijeli kužnjak

Bijeli kužnjak ili *Datura stramonium* L. pripada *Spermatophytama*, odjel *Angiospermae*, razred *Dicotyledonae*, porodica *Solanaceae*. To je grmolika, jednogodišnja biljka koja raste u visinu od 30 do 100 cm. Neugodna je mirisa. Stabljika je razgranata, dok se listovi nalaze na peteljicama, ogoljeni, šiljasti i jajasta oblika. Cvjetovi stoje svaki za sebe, uspravni, nalaze se između razgranatih dijelova stabljike na stapkama. Čaška im je cjevasta, dugačka, zelene boje



i sastoji se od pet krajeva. Vjenčić je bijel s pet režnjeva. Cvjetovi su dugi od 5 do 7 cm, no vrlo brzo uvenu. Plod sadrži bodljikavi tobolac koji je na početku zelen, a sazrijevanjem prelazi u smeđu boju, nalik orahu. Građen je od četiri poklopca i posjeduje mnogo malih i crnih sjemenki. Najčešće cvate od srpnja do listopada. U današnje se vrijeme bijeli kužnjak smatra kozmopolitanskom biljkom koja je proširena po čitavoj Europi. Pogoduje mu tlo bogato dušikom, često raste u vrtovima, vinogradima i uz rubove polja. Čitava je biljka otrovna. Sadrži iste aktivne tvari kao i *Atropa belladonna*. U listovima ima najviše L-hiosciamina i u manjim količinama atropina i L-skopolamina. U korijenu se nalazi samo L-skopolamin, dok se u sjemenkama u znatnijoj mjeri nalazi L-hiosciamin. Ukupna količina prisutnih alkaloida u listovima se kreće od 0,2 do 0,3 %, u sjemenkama od 0,3 do 0,5 %, u cvjetovima oko 0,4 %, dok se u stabljici i korijenu nalazi samo oko 0,1 % alkaloida (5). *Datura stramonium* karakteristično uzrokuje delirij, hipertermiju (povišenje tjelesne temperature), tahikardiju, tešku midrijazu (proširenje zjenica) koja za posljedicu ima bolnu fotofobiju i može trajati nekoliko dana. Izražena je amnezija. Simptomi otrovanja javljaju se unutar 30 minuta do 1 sata nakon pušenja biljke. Simptomi otrovanja mogu trajati od 24 do 48 h, dok je u nekim slučajevima zabilježeno da traju i do dva tjedna. Kao i kod drugih slučajeva trovanja antikolinergicima kao antidot se intravenski primjenjuje fizostigmin (11). Sjemenke *Datura stramonium* sadrže lektin koji veže hitin koji pak nespecifično aglutinira ljudske eritrocite (12). Kod otrovanja bijelim kužnjakom nastaju karakteristični simptomi otrovanja antikolinergicima, a oni su sljedeći: 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 (13).



Slika 5. A) stabljika s plodom B) i cvijet *Datura stramonium*

Preuzeto s: <https://ars.els-cdn.com/content/image/3-s2.0-B9780128132135000122-f12-10-9780128132135.jpg>

#### 1.1.5. Bunovina (Mandragora)

Biljka *Mandragora officinarum* L. pripada porodici *Solanaceae*. Široko je rasprostranjena po čitavoj mediteranskoj regiji, unesena je u srednju i zapadnu Europu kao i u Sjevernu Ameriku. Višegodišnja biljka s listovima duguljasta i jajasta oblika. Cvjetovi su blijedoplave boje, dok su bobice žute i okrugle. Korijen je mesnat, debeo i račvast. Smatra se da morfološki podsjeća na ljudsko lice. Naziv *Mandragora* potječe od riječi čovjek („man“) i onaj koji ima magične moći („drake“) zbog svojih halucinogenih svojstava. Čitava je biljka otrovna i uključuje sljedeće alkaloide: skopolamin, atropin i hiosciamin. Biljka se od davnina koristila kao anestetik i analgetik za umirenje. Također, postoje podatci o slučajnim trovanjima zbog svoje sličnosti sa zelenom salatnom odnosno *Bogaro officinalis* (14). Tropanski alkaloidi koji se nalaze u Mandragori imaju snažno antikolinergičko djelovanje. Mogu uzrokovati simptome perifernog živčanog sustava (zamagljen vid i suha usta) i središnjeg živčanog sustava (pospanost i delirij). Korištenjem lijekova sa sličnim djelovanjem može doći do pojačanog učinka aktivne tvari lijeka, a to je zapravo potencirajuća interakcija između lijeka i tropanskih alkaloida *Mandragore officinarum* L.. Nakon ingestije mandragore slijedi latencija koja traje od 1 do 4 sata. Simptomi koji se pojavljuju su zamagljen vid, suhoća usta zbog djelovanja atropina, disurija (otežano mokrenje), vrtoglavica, glavobolja, povraćanje, bolovi u trbuhu, crvenilo, midrijaza i tahikardija. Koža je izrazito suha, pojavljuje se hiperaktivnost i agitacija odnosno delirij, a moguće su i jake halucinacije praćene psihotičnim epizodama. U liječenju ovih simptoma koristi se prostigmin i fizostigmin. Vrijeme potrebno za njihovo djelovanje iznosi od 3 pa sve do 36 sati od primjene. Utvrđeno je kako fizostigmin daje bolje rezultate, odnosno dovodi do bržeg i efikasnijeg poboljšanja neuroloških simptoma (15).



Slika 6. *Mandragore officinarum* L.

Preuzeto s: <https://ars.els-cdn.com/content/image/3-s2.0-B9780128002124000716-f71-13-9780128002124.jpg>

### 1.1.6. Kranjski bijeli bun

Kranjski bijeli bun ili *Scopolia carniolica Jacq.* pripada porodici *Solanaceae*. To je trajna grmolika biljka. Građena je od uspravne stabljike prekrivene dlačicama, razgranata je prema vrhu i mesnata. Raste u visinu do 60 cm. Podanak je također dobro razgranat. Listovi su smješteni na peteljci, pojavljuju se naizmjenično, tamnozeleno su boje, duguljasti, sjajni i čitavih rubova. Pojedinačni cvjetovi stoje na stapkama u pazušcu lista. Cvate najčešće od svibnja do srpnja. Sastavljenog su ocvijeća. Čaška je zvonasta oblika, dugačka oko jedan centimetar. Sastoji se od pet zubaca. Vjenčić je građen od vrlo kratkih i nedefiniranih ražnjeva, zvonasta oblika. Unutrašnjost mu je maslinastozelene boje, dok je vanjska strana tamnoljubičasta. Kranjski bijeli bun posjeduje velike i žute prašnike. Plod je u obliku tobolca koji ima mnogo malih, svjetlosmeđih sjemenki. Raste u listopadnim šumama. Pogoduje mu vlažno, rahlo tlo koje sadrži dušik. Kod nas raste na Velebitu i u Gorskom kotaru. Vrlo je rijetka zbog čega se svrstava u ugrožene i zaštićene vrste (16). Ova biljka sadrži atropin i skopolamin. I jedan i drugi snažni su antagonisti muskarinskih acetilkolinskih receptora koji sprječavaju vezanje acetilkolina uzrokujući niz učinaka povezanih s radom srca, znojenjem, disanjem, kontrakcijom glatkih mišića i funkcijom središnjeg živčanog sustava. Kao rezultat toga, ova se biljka uvelike koristila u medicini, prvenstveno zbog svojih anestetičkih i analgetskih učinaka. Danas se upotrebljava za liječenje astme i drugih respiratornih bolesti. Atropin i skopolamin prolaze kroz krvno-moždanu barijeru i uzrokuju živopisne halucinacije i promjene u mentalnom stanju koje su praćene ozbiljnim neurološkim posljedicama. Upravo zbog njihova složena djelovanja na živčani sustav ovi se alkaloidi klasificiraju u halucinogene (17). *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 (18). Dokazano je i njegovo antihiperглиkemijsko 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 GLUT4 prijenosnika i aktivnost PI3K i AMPK kinaza u adipocitima (18). Štiti od oksidativnog stresa, a istražuje se i njegovo moguće usporavanje napredovanja Parkinsonove bolesti (18).





Slika 7. *Scopolia carniolica* Jacq.

Preuzeto s: <https://www.plantea.com.hr/wp-content/uploads/2015/12/bijeli-bun-1.jpg>

## 1.2. Crni kukurijek

Crni kukurijek ili *Helleborus niger* L. pripada *Spermatophytama*, odjel *Angiospermae*, razred *Dicotyledonae*, porodica *Ranunculaceae*. To je višegodišnja biljka izrazito snažna podanka iz kojeg raste jedna ili čak više stabljika. Niže smješteni listovi podijeljeni su na 7 odnosno 9 tamnozelenih, nazubljenih ogranaka. Cvjetna je stapka snažna, ne posjeduje listove, a zimi vene. Cvjetovi su promjera od 3 do 10 cm koji su obavijeni s pet bijelih ili ružičastoljubičastih listova. Nektariji su organi s posebnim žlijezdama koji izlučuju nektar, nalik su tuljcu žutozelene boje. Najčešće cvate od veljače do travnja. Crni kukurijek raste u dijelovima Austrije, Slovenije i Hrvatske te na Apeninskom poluotoku. Pogoduje mu vapnenačko tlo, osvjetljene šume i šikare, čistine šuma i livade. Čitava biljka, a najviše korijen, sadrži velike količine glikozida heleboreina. Heleborein je smjesa glikozida helebrina, saponina heleborina, akonitne kiseline i eteričnih ulja, pri čemu je helebrin najzastupljeniji. 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. Pored toga, heleborein djeluje na srčani mišić kao i digitalis, inhibirajući rad  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  crpke na kardiomiocitima. Pri unosu preko usta u želucu i crijevima najvećim se dijelom razgrađuje zbog čega mu je učinak manji. No, u probavnom sustavu djeluje kao iritans i može uzrokovati hemoragičnu upalu želuca i crijeva uz čireve. Dovodi i do promjena uzrokovanih disfunkcijom autonomnog živčevlja, kao što su pretjerano lučenje sline, proljevi, abdominalne kolike, tahikardija, aritmija, palpitacije, a u velikim dozama može uzrokovati i zastoj srca. Saponinski heleborin uzrokuje paralizu ekstremiteta, smušenost i

neosjetljivost uz povraćanje i proljev. Smrt nastupa kao posljedica sustavne depresije središnjeg živčanog sustava i vitalnih centara u mozgu (5). Helebrigenin, jedan od bufadienolida koji pripadaju kardioaktivnim steroidima prisutnima u ovoj biljci, snažno smanjuje stvaranje kolonija stanica hepatocelularnog karcinoma i njihovu proliferaciju *in vitro* (19). Ovaj učinak temelji se na indukciji oštećenja DNA, što za posljedicu ima zaustavljanje staničnog ciklusa preko bjelančevina p-ATM, p-Chk2, p-CDK1 i ciklina B1. Helebrigenin također može potaknuti mitohondrijsku apoptozu i inhibirati izražaj i fosforilaciju (19).



Slika 8. *Helleborus niger* L.

Preuzeto s: <https://plantsam.com/wp-content/uploads/2021/11/Helleborus-niger.jpg>

### 1.3. Jesenski mrazovac

Jesenski mrazovac ili *Colchicum autumnale* L. pripada *Spermatophytama*, odjel *Angiospermae*, razred *Monocotyledone*, porodica *Liliaceae*. Zeljasta je trajnica koja najčešće cvate od kolovoza do studenog. Za listove je karakteristično da sazriju iduće proljeće. Gomolj se nalazi duboko u tlu, iz njega naraste kratka podzemna stabljika na kojoj se pojavljuju niže smješteni listovi. Listovi su u obliku koplja, dugački i između njih su plodovi također duguljasti, šiljasti te jajasta tobolca. Tobolci su građeni od tri džepa u kojima se nalazi mnogo sjemenki. Plodovi i listovi *Colchicum autumnale* nestaju nakon ljeta. Cvjetovi dolaze u paru, građeni su od šest krajeva eliptična oblika. Oni su srasli u cijev, protežu se sve do podzemne stabljike. Cvijet je bijele boje. Mrazovac se prostire Europom sve do Kavkaza. Raste u skupinama većinom u nizinama i to na vlažnim livadama. Sličan je medvjedem luku, samonikloj biljci koja se koristi za konzumaciju, pa zabunom može doći do trovanja. Aktivna tvar mrazovca je kolhicin. Kolhicin je derivat fenantrena građenog od dušika (5). Alkaloid kolhicin blokira mitozu tako što sprječava sintezu DNK i polimerizaciju tubulina, što je neophodno za stvaranje diobenog

vretena. Kliničko očitovanje otrovanja kolhicinom prisutno je kroz tri faze nakon razdoblja latencije koje traje od 4 do 12 sati. U prvoj fazi pojavljuje se gastrointestinalni simptomi s gubitkom tekućine, hipovolemijski šok i periferna leukocitoza. Nakon 24 do 72 sata pojavljaju se po život opasne komplikacije. Neke od njih su aritmije, zatajenje srca, zatajenje bubrega, ozljeda jetre, respiratorni distres, koagulopatije, depresija koštane srži i paraliza mišića. Druga faza najčešće traje do 7 dana. Nakon toga nastupa treća faza koja je praćena leukocitozom i alopecijom. Nakon konzumacije mrazovca on se vrlo brzo apsorbira iz probavnog sustava i dolazi do prvog prolaza kroz jetru gdje se djelomično metabolizira. Kolhicin se značajno izlučuje preko žuči i enterohepatičnom recirkulacijom. Izlučivanje preko bubrega u manjem je postotku iako taj postotak može biti veći kod jetrenih bolesnika (20).



Slika 9. *Colchicum autumnale* L.

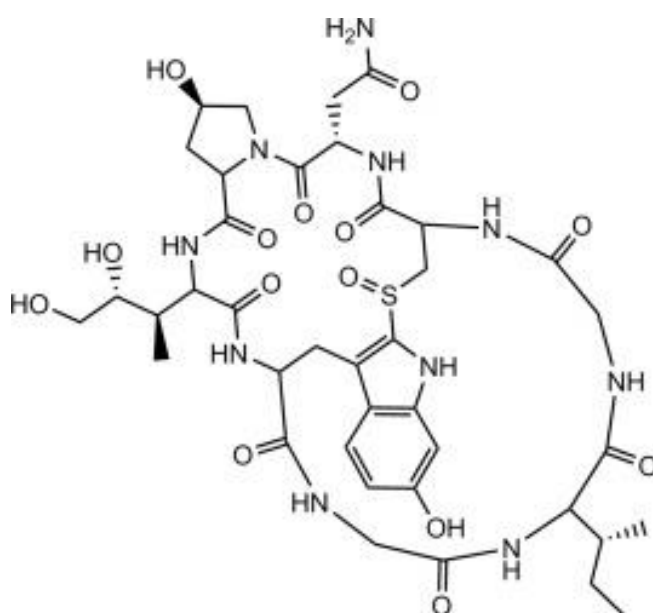
Preuzeto s:

[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e2/Colchicum\\_autumnale\\_%E2%80%94\\_Flora\\_Batava\\_%E2%80%94\\_Volume\\_v10.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/e/e2/Colchicum_autumnale_%E2%80%94_Flora_Batava_%E2%80%94_Volume_v10.jpg)

## 2. Mehanizmi djelovanja toksina iz gljiva

Micetizam ili trovanje gljivama posljedica je unošenja u organizam otrovnih substanci koje se nalaze u nekim gljivama. Ovisno o unesenim količinama ponekad mogu dovesti do akutnog zatajenja jetre koje zahtijeva hospitalizaciju. Danas znamo da postoji nešto više od 5000 različitih vrsta gljiva, s tim da je njih manje od 100 otrovno za ljude. Vrste roda *Amanita* smatraju se najotrovnijim gljivama, od kojih su najpoznatije zelena pupavka, bijela pupavka i crvena muhara. Tom rodu pripadaju i neke jestive gljive kao što su biserka i blagva. Utvrđeno je da *Amanita phalloides* uzrokuje čak 90 % smrtnih slučajeva trovanja gljivama. Najveći je problem što se otrovne gljive roda *Amanita* vrlo lako mogu zamijeniti s onim jestivima jer se bitno 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 falioid 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 na taj način sprječavaju transkripciju DNA u mRNA i blokiraju sintezu mnogih proteina kao što su enzimi, strukturni proteini, peptidni hormoni i membranski receptori (21). Smatra se da toksični učinici amantina nastaju zbog onemogućavanja translacije kao posljedica nedostatne količine mRNA molekula, što naposljetku znači kako se neće sintetizirati proteini potrebni za preživljavanje stanica. Takve stanice umiru. Najzahvaćeniji su upravo organi za metaboliziranje i izlučivanje, odnosno jetra i bubrezi. Amanitin se u jetri nakuplja i taloži, što dovodi do oštećenja hepatocita, dok u bubrezima toksično djeluje na stanice tubula, što može rezultirati zatajenjem bubrega (22). U nekim se vrstama mogu naći psihoaktivni alkaloidi kao što su muskarin, ibotenska kiselina i muscimol (23).



Slika 10.  $\alpha$ -amanitin

Preuzeto s: <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0065774317300052-f12-12-9780128130698.jpg>

## 2.1. Zelena pupavka

Zelena pupavka ili *Amanita phalloides* pripada *Thallophytama*, *Fungi*, razred *Basidiomycetes*, porodica *Amanitaceae*. To je stapčara visine od oko 15 cm. Klobuk je širok od 6 do 15 cm, na početku je zvonasta oblika, a kasnije postaje plosnat. Maslinastozelene je boje, katkad smečkast i gladak. Stručak je prema dnu korjenasto zadebljan, a prema klobuku je tanji. Bijele je boje sa zelenim ili smečkastim crtežom. Ima opnast, rastrgan i viseći vjenčić. Zelenoj pupavki pogoduju bjelogorične šume, posebice bukve i hrasta. Rjeđe raste u crnogoričnim šumama. Vrijeme rasta je od kolovoza do

listopada. *Amanita phalloides* sadrži amatoksine, a to su  $\alpha$ -amantin,  $\beta$ -amantin, amaninamid, amanulička kiselina, amanin i proamanulin. Sadrži i falotoksine kao što su faloidin, falizin, faloin, falacin, profaloin i falicidin. Ne čudi, stoga, kako je zelena pupavka jedna od najotrovnijih gljiva (5). Amanitin se nekompetitivno veže na najveću podjedinicu RNA polimeraze II koja je posrednik u sintezi pre-mRNA. Utvrđeno je da amanitin inhibira translokaciju DNA i RNA preko holoenzima i tako onemogućuje vezivanje nukleotida na rastući RNA lanac (22). Pokusima na miševima utvrđena je smrtonosna doza  $\alpha$ - amanitina. Ekstrapolacijom dobivenih podataka na ljude pretpostavlja se da već 0,1 mg amantina po kg tjelesne mase može izazvati smrt, odnosno to je od 50 do 100 g gljive koja prosječno sadrži od 0,02 % do 0,04 %  $\alpha$ -amanitina. 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 6 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 posljednoj 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. Liječenje trovanja amanitinom temelji se na volumenskoj nadomjesnoj terapiji, vezanju toksina, antidot terapiji i na liječenju zatajenja jetre što podrazumijeva i transplataciju jetre. 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 glutationa, snažnog endogenog antioksidansa (21).



Slika 11. *Amanita phalloides*

Preuzeto s: <https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0041010113003942-gr1.jpg>



## 2.2. Muhara

Muhara ili *Amanita muscaria* pripada *Thallophytama*, *Fungi*, razred *Basidiomycetes*, porodica *Amanitaceae*. To je gljiva visine od 15 do 25 cm, a klobuk je širine od 5 do 20 cm. Na početku je zvonasta ili jajasta oblika, a kasnije postaje plosnat. Crvene je boje s karakterističnim bijelim, bradavičastim ostatcima omotača. Građena je od stručka bijele boje i valjkasta oblika. Dno muhare zadebljano je s nekoliko koncentričnih prstena. U gornjem dijelu ima ispupčen rukavac. Rasprostranjena je po čitavoj Europi. Pogoduju joj šume bukve i hrasta. Također, raste pod brezama i vrlo rijetko ispod crnogorice od kolovoza do studenog (5). Može se izgledom zamijeniti s jestivom gljivom, blagvom, što rezultira trovanjem. *Amanita muscaria* vrlo je otrovna gljiva jer sadrži psihoaktivne alkaloide kao što su muskarin, ibotenska kiselina i muscimol. Ibotenska kiselina i muscimol strukturno su vrlo slične gama-aminomaslačnoj kiselini i djeluju kao neurotransmiteri u središnjem živčevlju stimulirajući glutamatne receptore. Nakon konzumacije muhare vrlo se brzo apsorbiraju ibotenska kiselina i muscimol u gastrointestinalnom traktu. Oni prolaze krvno-moždanu barijeru pomoću aktivnog transportnog sustava. Ibotenska kiselina spontano se dekarboksilira u muscimol koji je odgovoran za većinu simptoma. Muscimol se pretvara u ibotensku kiselinu 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 2 sata nakon konzumacije. Primarni učinci obično djeluju stimulacijski na središnji živčani sustav, a ponekad dovode do depresije. Započinju zbunjenošću, vrtoglavicom, agitacijom, ataksijom, vizualnim i slušnim promjenama u percepciji. Klasični znaci trovanja (mučnina, povraćanje i proljev) izostaju. Kod trovanja većim količinama može nastupiti koma i naposljetku smrt. Kod liječenja primjenjuje se, što je prije moguće, ispiranje želuca i simptomatsko liječenje (23).



Slika 12. *Amanita muscaria*

Preuzeto s: <https://ars.els-cdn.com/content/image/3-s2.0-B9780080454054000355-gr5.jpg>

### 3. Mehanizmi djelovanja životinjskih toksina

Životinjski su toksini bitna odlika pojedinih vrsta koja se postepeno razvijala kroz životinjsko evolucijsko stablo. Otrovi životinja koji mogu uzrokovati smrt sastoje se od peptidnih i proteinskih toksina, a organizmi koji ih stvaraju rasprostranjeni su širom svijeta. Različite studije koje su provedene sa svrhom boljeg razumijevanja mogućih patofizioloških učinaka životinjskih toksina na ljudski organizam ukazale su na njihovo kako toksično tako i terapijsko djelovanje. Upravo je ovo terapijsko djelovanje ključno za liječenje nekih bolesti. 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 visoko specijaliziran sustav otrova. U drugoj se kategoriji nalaze vrste koje akumuliraju otrovne toksine iz svoje okoline, a pritom razvijaju otpornost na učinak istih. Životinjski toksini uglavnom djeluju na ionske kanale i receptore na staničnim membranama. Djeluju u izrazito malim koncentracijama, visoko su specifični 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 (24).

#### 3.1. Zmijski toksini

Do sada su otkrivene dvije porodice zmijske otrovnice, a to su *Viperidae* i *Elapidae*. Poznato je oko 3000 vrsta od čega je njih oko 300 otrovno za ljude i životinje. Pojedine vrste unutar porodice *Viperidae* koje su rasprostranjene diljem Europe pripadaju zmijskim ljuticama, lat. *vipera*. Na Balkanskom poluotoku također obitavaju zmijske 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*. Zmijske posjeduju otrovni aparat koji je građen od dva dijela. Prvi dio građen je od para žlijezda za proizvodnju toksina čija je uloga uzrokovati smrt mogućeg plijena kojim se zmijska hrani. Drugi je dio otrovnog aparata par zuba otrovnjaka cjevasta oblika koji služe za ugriz žrtve i uštrcavanje toksina. Žlijezde koje tvore toksine izmijenjene su žlijezde slinovnice koje se nalaze u području gornje usne te ispod i iznad očiju. Toksin se izbacuje prilikom ugriza zbog pritiskanja mišića žvakača zmijske. Zubi otrovnjaci kod ljutica našeg područja dugi su od oko 6 odnosno 7 mm. Otrovnost 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 A<sub>2</sub>,

toksične polipeptide, metaloproteine, ugljikohidrate i aminokiseline. Hijaluronidaza je zaslužna za pojačanu reasorpciju na mjestu ugriza i distribuciju samog otrova. Fosfolipaza A<sub>2</sub>, 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 dijapedeze izlaze iz kapilara. Kao posljedica oštećenja tkiva dolazi do otpuštanja endogenih tvari, u prvom redu histamina-uzročnika bronhospazma, bradikinin-uzročnika dilatacije perifernih arteriola te serotonina i prostagladina. Njihovim zajedničkim djelovanjem razvija se cirkulacijski šok koji uzrokuje smrt. Važno je napomenuti kako se otrov zmije ne reasorbira kroz kožu bez povreda, ali prolazi placentu, što dovodi do izraženog toksičnog djelovanja na sam plod (25).

### 3.1.1. Otrovnost poskoka

Poskok ili *Vipera ammodytes* najotrovnija je, a ujedno i najveća od svih europskih otrovnica. Široko je rasprostranjen, a osobito mu pogoduje krško područje. Doseže visinu od 1 m. Građen je od srcolike glave i nosa na čijem se vrhu nalazi maleni rog po čemu je vrlo lako prepoznatljiv. Njegova se boja prilagođava okolišu u kojem obitava, a najčešće je pepeljaste boje iako može biti sivozelene ili čak crvenkastosmeđe boje. Trbuh mu je uvijek sive boje. Na hrptu je vidljiva specifična izvijugana „cik-cak“ šara po kojoj je poskok poznat. Ljutice našeg područja imaju kratak rep (25). Otrovnost poskoka građen je od mješavine enzimskih i neenzimskih supstanci koje djeluju na kardiovaskularni i živčani sustav. Osobito je izraženo hemotoksično djelovanje otrova koje se lokalno očituje edemom, eritremom 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 protombinsko 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 se purpura često manifestira kao endotelni poremećaj stijenki krvnih žila, što dovodi do mikrovaskularne tromboze. U kliničkoj se slici očituje i neuropatija te konvulzije koje su posljedica neurotoksičnog djelovanja otrova na središnje živčevlje. Naposljetku se može razviti depresija središnjeg živčanog sustava (26). Neurotoksičnost je posljedica djelovanja  $\beta$ -neurotoksina čije je ciljano mjesto presinaptička membrana motoneurona. Spomenuta presinaptička neurotoksičnost uzrokovana je fosfolipazama A<sub>2</sub>.  $\beta$ -neurotoksin izaziva trovanje neuromišićnog spoja zbog čega dolazi do mlohove paralize koja uzrokuje blokadu egzocitoze sinaptičkih vezikula čija je unutrašnjost ispunjena neurotransmiterima. Također, ovaj neurotoksin



uzrokuje smanjenje broja sinaptičkih vezikula na živčanim završecima kao i degeneraciju mitohondrija (27). Kod liječenja pacijentu se daje serum protiv zmijskog otrova odnosno serum antiveprinum. 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 intravenski. Preporučuje se primjena seruma unutar četiri sata od ugriza jer je tada njegova učinkovitost najveća (25).



Slika 13. *Vipera ammodytes*

Preuzeto s: <https://www.plantea.com.hr/wp-content/uploads/2016/01/poskok-2.jpg>

### 3.1.2. Otrov riđovke

Riđovka ili *Vipera berus* najučestalija je zmiya na području Europe. Rasprostranjena je od Engleske do Švedske, srednje Europe pa sve do Azije. U našim područjima prevladava u nizinama, najčešće u vlažnim šumama. Doseže visinu od 75 cm, a za razliku od poskoka, glava mu je šira i okrugla. Uz rub donje čeljusti proteže se bijela pruga. Ima velike oči crvenog odsjaja. Razlikuje se od drugih zmiya otrovnica zbog tri rožnate ploče na samom tjemenu. Srebrnosive je boje, ali može biti i bakrene boje. Na hrptu, poput poskoka, ima vijugavu „cik-cak“ šaru (25). Otrov riđovke 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 (28). Otrov riđovke sadrži 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 miotoksinima. Miotoksini mogu uzrokovati brzu hiperkontrakciju kardiomiocita koja je povezana s povećanjem koncentracije kalcija u citosolu (29). Također, komponente koje posjeduju citotoksično djelovanje razaraju endotel krvnih žila, što za posljedicu ima stvaranje opsežnih edema i hipovolemiju. Sustavno krvarenje i koagulopatija rijetko nastaju zbog male isporučene doze otrova. Smatra se kako se u otrovu nalazi i kardiotoksična sastavnica koja dovodi do inverzije T vala, oštećenja miokarda i srčanog bloka drugog stupnja. Otrov uzrokuje 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. Može biti prolazna, ali i smrtonosna. Često se pojavljuje nesvjestica kao i mučnina i povraćanje. Od sistemskih učinaka pojavljuju se još znojenje, vazokonstrikcija, trbušne kolike, inkontinencija urina i fecesa, tahikardija i angioedem lica, jezika, grla te urtikarija i bronhospazam. U rijetkim se slučajevima otrovanje manifestira defibrinogencijom, krvarenjem u gastrointestinalnom traktu, cerebralnim edemom, respiratornim distress sindromom, plućnim edemom, infarktom miokarda i komom (28). Ključna je primjena seruma antiveprinuma u što kraćem razdoblju od samog ugriza (25).



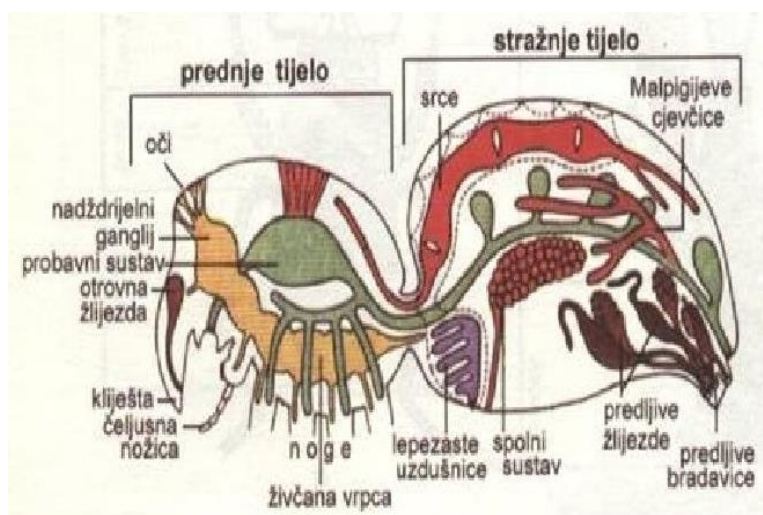
Slika 14. *Vipera berus*

Preuzeto s: <https://www.plantea.com.hr/wp-content/uploads/2016/01/ridovka-2.jpg>

### 3.2. Toksini paukova

Do sada je poznato preko 30 000 vrsta paukova od kojih većina sadrži otrovne žlijezde. Paukovi pripadaju *Arthropodama*. Za čovjeka se smatraju otrovnima samo četiri roda, a to su sljedeći:

*Loxosceles*, *Phoneutria*, *Atrax* i *Latrodectus*. Otrovanje ugrizom pauka naziva se još i araneizam, a potječe od latinske riječi *aranea* što znači pauk. Na mjestu ugriza pauka javlja se bol uzrokovana otrovom (25). Toksini pronađeni u otrovu paukova važni su za shvaćanje fiziološke funkcije ionskih kanala jer učinke ostvaruju modulacijom njihove funkcije, bilo da ih stimuliraju ili inhibiraju. Svi toksini sadržani u otrovu posjeduju visoku specifičnost i afinitet prema pojedinim tkivima. Ovisno o dozi otrova može nastupiti paraliza. Otrovanje pauka sastoji se od malih molekula kao što su aminokiseline, monoamini i poliamini te od većih molekula kao što su peptidi, proteini i enzimi. Monoamini, poput dopamina, epinefrina, histamina, serotonina i drugih, aktiviraju specifične 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 osećaj 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. U većoj se koncentraciji u otrovu nalaze neuroaktivni peptidi kao i nekolicina kardiotoksičnih i antimikrobnih peptida. Pojedini enzimi iz toksina mogu uzrokovati smrt. Nekrotizirajući araneizam najčešće se javlja kao posljedica ugriza pauka, a manifestira se u vidu kožnih lezija praćenih nekrozom i trombocitopenijom koja uzrokuje krvarenje. U težim slučajevima otrovanja nastupa viscerokutani sindrom za koji je karakteristična groznica, hemolitička žutica i nefropatija. Otrovanje određenih vrsta paukova može uzrokovati neurotoksični araneizam praćen respiratornim, srčanim i probavnim simptomima. Uobičajena klinička slika obuhvaća sljedeće simptome: bol na mjestu ugriza, mučninu, povraćanje, znojenje, tahikardiju, hipertenziju ili hipotenziju te fascikulaciju mišića. Pogoršanje navedenih simptoma očitava se pojavom dispneje, respiratornim zatajenjem i kardiovaskularnim kolapsom, što uzrokuje smrt (30).



Slika 15. Građa pauka

### 3.2.1. Otrovnost crne udovice

Crna udovica ili *Latrodectus tredecimguttatus* široko je rasprostranjen pauk, možemo je naći diljem Europe. Posebno joj pogoduje područje Sredozemlja gdje prevladava suha, vruća klima. Naziv crna udovica potječe od crvenih pjega koje se nalaze na crnom trbuhu, najčešće ih je trinaest. Postoje i oni bez pjega. Za čovjeka je otrovna samo ženka, koja je dugačka oko 1,5 cm, zato što je mužjak premalen da bi svojim helicerama (štikaljkama) probio kožu čovjeka. Otrovnost je građena od mnoštva toksičnih spojeva, uglavnom bjelančevina. 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 završecima. 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 završecima simpatikusa i parasimpatikusa. Od mjesta uboda ubrizgani se otrov širi limfnim i krvnim žilama. Određena količina otrova koja ostaje na mjestu ugriza nakuplja se u lokalnim vlaknima živčanog sustava. Prvi znakovi trovanja pojavljuju se unutar 10 do 60 minuta od ugriza, a oni podrazumijevaju bol i otečenost regionalnih limfnih čvorova kao i crvenilo i oteklinu na mjestu ugriza gdje se nakon nekoliko sati stvara modroljubičasti prsten. Stanje se naglo pogoršava, što rezultira konvulzijama i izrazito jakim bolovima. Stijenka trbuha je napeta i tvrda, pojavljuje se tremor i osoba se jako znoji. Česta je povišena tjelesna temperatura koja zajedno s hipotenzijom može uzrokovati stanje 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 oba dijela autonomnog živčanog sustava, na početku trovanja obično nastaje hipertenzija, koja kasnije, ako se ne pristupi liječenju, prelazi u hipotenziju. Toksini otrova djeluju i na dišni sustav te uzrokuju bronhospazam, 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, artilargija, tremor, fotofobija i psihičke smetnje. Najčešće su psihičke smetnje solmnolencija, halucinacije i delirij. Preporučuje se primjena latrodektičnog seruma intramuskularno u što kraćem razdoblju od ugriza (25).





Slika 16. *Latrodectus tredecimguttatus*

Preuzeto s: [https://www.maslinar.com/wp-content/uploads/2021/06/Latrodectus-tredecimguttatus-1-M\\_Colombo-1.jpg](https://www.maslinar.com/wp-content/uploads/2021/06/Latrodectus-tredecimguttatus-1-M_Colombo-1.jpg)

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

Smeđi pauk samotnjak ili *Loxosceles rufescens* otrovni je pauk koji pripada rodu *Loxosceles*. Pogoduju mu topli krajevi s mediteranskom klimom. Prepoznatljiv je po tome što ima šest očiju raspoređenih u tri para, za razliku od uobičajenih osam očiju kod ostalih paukova. Noge i plosnato tijelo veličine su od 5 do 20 mm, što pogoduje skrivanju ispod kamenja. Tipična slika trovanja je 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 pomoću fosfolipaze A2. Kao rezultat javlja se jaka upala. Uništenje tkiva uzrokovano je i drugim komponentama otrova – hijaluronidazom i alkalnom fosfatazom. Ugrizom pauka *Loxosceles rufescens* nastupa stanje nazvano loksocelizam. Razlikujemo kožni i sistemski loksocelizam. 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. Sistemska 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; blagi – blaga lezija praćena eritemom; dermonekrotični – karakteristična lezija i nekroza kože te sustavni – oblik koji je vrlo rijedak. Prvi korak u liječenju primjena je analgetika kako bi se ublažila bol. Također, daju se antibiotici kako ne bi došlo do razvoja sekundarne infekcije, sistemski kortikosteroidi protuupalnog djelovanja i antihistaminici za ublažavanje svrbeža. Postoji i antivenomski serum, no njegovo je djelovanje upitno zbog relativno dugog razdoblja između pojave samih simptoma i ugriza (31).



Slika 17. *Loxosceles rufescens*

Preuzeto s: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6700589/bin/bcr-2019-230000f03.jpg>

### 3.3. Toksini riba

Poznato je oko 1000 vrsta riba koje se smatraju otrovnima, a samo njih 200 su otrovnice, dok su preostale otrovne u užem smislu. Otrovnice morske ribe u užem smislu podrazumijevaju trovanje nakon ingestije. Prave ribe otrovnice sadrže otrovni aparat s bodljama žljebasta oblika unutar kojih se nalaze otrovne žlijezde. Na području Jadrana žive ribe otrovnice sljedećih porodica: ražolike ili *Rajiformes*, paukovke ili *Trachinidae* i škrpinke ili *Scorpaenidae* (25). Do izbacivanja otrova kroz bodlje u žrtvu dolazi mehaničkim pritiskom na otrovni aparat ribe. Otrovnice ribe nemaju muskulaturu koja bi bila povezana s njihovim otrovnim aparatom zbog čega ne mogu kontrolirati količinu izbačenog otrova. Riblji se otrovi sastoje od mnoštva komponenti od kojih su najvažniji enzimi, mali peptidi i proteini zbog svoje izrazite bioaktivnosti. 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 uništava hijaluron na mjestu uboda (32). Proteinski toksini kao što su citolizini pokazuju kardiovaskularnu, neuromišićnu, citotoksičnu, upalnu i nociceptivnu aktivnost. Citolizini stvaraju i pore na staničnim membranama i na taj način 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 nazivaju još i hemolizinima. Hemolitička se komponenta otrova veže na proteinski receptor glikoforin koji se nalazi na površini eritrocita uzrokujući hemolizu eritrocita. Stanice neuroglioblastoma koje su izložene citolizinima za posljedicu imaju nepovratan poremećaj u propusnosti staničnih membrana. Uz to, verukotoksin može lizirati membrane trombocita u krvi (33). Smrt uzrokovana ribljim otrovom povezana je s kardiovaskularnim učincima kao što su razvoj teške hipotenzije, zatajenje miokarda ili dišnog sustava. Kardiotoksičnost otrova manifestira se dvofaznim

padom arterijskog tlaka u prvoj fazi, kasnijim dvofaznim porastom i naposljetku padom venskog tlaka. Pojavljuje se i ishemijska ozljeda koja se očituje poremećajem srčanog ritma na elektrokardiogramu. 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 (32).

### 3.3.1. Škrpina

Porodica škrpina smatra se jednom 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 vrsta je velika crvena škrpina koja može narasti do 50 cm i težiti do 4 kg (25). Otrovní aparat škrpine sadrži dvanaest leđnih, dvije zdjelične i tri bodlje analne peraje. Mehaničkim pritiskom na kralježnicu, prilikom čega dolazi do uništavanja kralježničkog omotača, otrov biva izbačen (34). Ubodom čovjeka otrov uzrokuje brojne simptome. Općenito govoreći, simptome možemo podijeliti na one lokalne i sistemske. Lokalni simptomi su bol, edem i vezikule na mjestu uboda i otrov koji se širi prema regionalnim limfnim čvorovima. Sistemski simptomi su ishemija, grčevi mišića, nekroza tkiva, slabost, mučnina, paraliza zahvaćenog uda, halucinacije, gubitak percepcije, hipotenzija, tahikardija i naposljetku respiratorni distress (32). Otrovní škrpine ima najizraženije kardiotoksično djelovanje. Međutim, mehanizmi koji su uključeni u kardiovaskularne učinke nisu razjašnjeni. Iz škrpine su izolirana četiri takozvana smrtonosna toksina, a to su sljedeći: stonustoksin (SNTX), trahinilizin (TLY), verukotoksin (VTX) i neoverukotoksin (neoVTX). Otrovní pokazuje i hemolitičku, hemoragičnu i proteolitičku aktivnost. Može uzrokovati plućnu ozljedu koja za posljedicu ima nastanak alveolarnog edema i neutrofilnu upalu. Otrovní uzrokuje početno povećanje srednjeg 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 presorni odgovor koji uključuje aktivnost ovisnu o adrenoreceptorima. Drugi mehanizam uključuje djelovanje otrova na muskarinske receptore prilikom kojeg dolazi do oslobađanja dušikova oksida. Utvrđeno je kako je upravo dušikov oksid odgovoran za relaksacijski odgovor. Nastaju prolazni pozitivni kronotropni, inotropni i luzitropni učinci na ventrikule srca. Dolazi i do povećanja koronarnog perfuzijskog tlaka. Otrovana osoba najčešće umire od respiratornog zastoja koji je posljedica kardiovaskularnog kolapsa (34).



Slika 18. *Scorpanea scrofa*

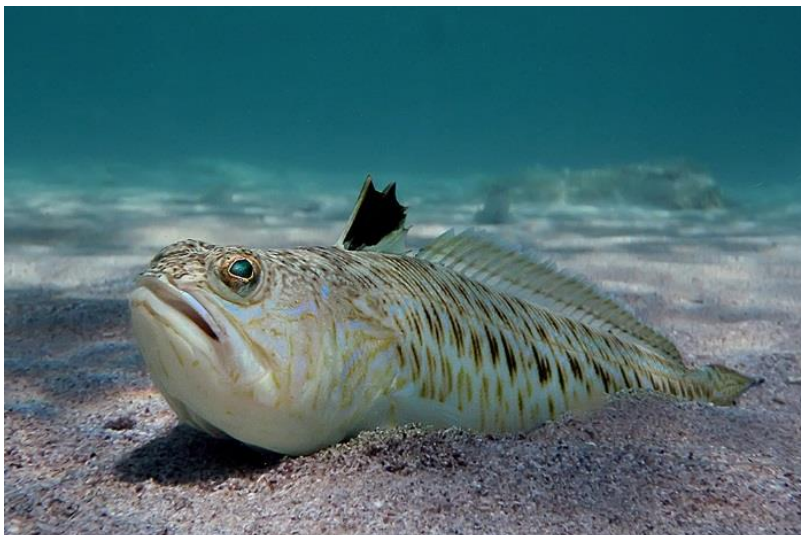
Preuzeto s: <https://www.visitkorcula.eu/assets/images/climate-flora-fauna/korcula-sea-life-red-fish.jpg>

### 3.3.2. Morski pauk

Morski pauk pripada porodici paukovki ili *Trachinidae*. Ribe iz ove porodice smatraju se najotrovnijim ribama u Jadranskome moru, Baltiku, Sredozemnom moru pa sve do Crnoga mora. U Jadranskome moru nalazimo četiri vrste, a to su sljedeće: pauk bijelac ili *Trachinus draco*, pauk crnožig ili *T. araneus*, pauk mrkulj ili *Trachinus radiatus* i pauk žutac ili *T. vipera*. Najrasprostranjeniji pauk našeg područja je pauk bijelac. U 90 % slučajeva trahinizam, ubod morskog pauka, uzrokovan je paukom bijelcem. Njemu pogoduju mora s pjeskovitim dnom u koje se redovito ukopava. Otrovnost morskog pauka je modra 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 mjesto uboda što prije uroniti u vruću vodu (25). 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 je smanjen protok krvi. Iz toga razloga, zahvaćeni ekstremitet poprima plavobijelu boju i osjećaj 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, sialo-glikoprotein 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 (35). Drakotoksin sadrži mnogobrojne komponente, a



najvažnije među njima su sljedeće: 5-hidroksitriptamin, adrenalin, noradrenalin i histamin. Ove komponente uzrokuju rupturu stanične membrane, što za posljedicu ima pojavu vazokonstrikcije, lokalnog edema i alergijske reakcije (36).



Slika 19. *Trachinus draco*

Preuzeto s: <https://prirodahrvatske.com/wp-content/uploads/2018/12/image001.jpg>

#### 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 pravovremeno prepoznavanje trovanja i njegovo učinkovito liječenje, što najčešće podrazumijeva primjenu antidota i suportivnu terapiju. Iz godine u godinu raste broj prijavljenih slučajeva trovanja različitim otrovnim biljkama i životinjama. Razlog trovanja je prvenstveno nepoznavanje toksičnih vrsta. Stoga je, u cilju smanjenja trovanja, neophodna edukacija sveukupnog pučanstva. Također, potrebno je stalno praćenje pojava novih vrsta otrovnih biljaka i životinja na određenom području koja je, zbog izmjene habitata uslijed klimatskih promjena i globalizacije, sve učestalija. Otrovnost biljke i životinje utječu na strukturu čitavog ekosustava. Poznato je kako su otrovne biljke i životinje nastale iz potrebe za obranom od različitih nametnika i grabežljivaca. To nerijetko dovodi do trovanja, pa čak i smrti, drugih životinja koje su s njima u doticaju u određenom ekosustavu. Sve navedeno naglašava važnost poznavanja otrovnih vrsta i neophodnost sustavne edukacije pučanstva kao sastavnog dijela ekosustava.

## 5. Literatura

- (1) A. Van Arsdall & H.W. Klug & P. Blanz: The mandrake plant and its legend, Proceedings of the 2nd ASPNS Conference [Internet], University of Graz, Austria, 2007., [citirano:29.04.2022.], str.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) J. Waniakowa: Mandragora and Belladonna – the Names of Two Magic Plants [Internet], 2007., [citirano:29.04.2022.], 163.-164. 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) J. L. Muller: Love Potions and the Ointment of Witches: Historical Aspects of the Nightshade Alkaloids, Journal of toxicology [Internet], [citirano:29.04.2022.], Clinical toxicology 36(6):617-27, 1998., 619. 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) M. Milićević Bradač: Wine and Oil – Kykeon and Istrian Supa, Histria Antiqua (Pula) 15, 2007, 117-124.
- (5) Forenbacher, Sergej: Otrovne biljke i biljna otrovanja životinja, Zagreb, Školska knjiga, 1997.
- (6) 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/>
- (7) Bedewitz MA, Góngora-Castillo E, Uebler JB, et al. A root-expressed L-phenylalanine:4-hydroxyphenylpyruvate aminotransferase is required for tropane alkaloid biosynthesis in *Atropa belladonna*. Plant Cell. 2014;26(9):3745-3762. doi:10.1105/tpc.114.130534. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25228340/>
- (8) Stephen D. Meriney, Erika E. Fanselow, Synaptic Transmission, 2019. Pages 345-367. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815320-8.00016-8>
- (9) Ioannis D. Passos, Maria Mironidou-Tzouveleki; Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse, Volume 2: Stimulants, Club and Dissociative Drugs, Hallucinogens, Steroids, Inhalants and International Aspects 2016, Pages 761-772. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800212-4.00071-6>

- (10) Karen M. Joos, Mark R. Melson; Primer on the Autonomic Nervous System (Third Edition), Chapter 49 - Control of the Pupil, 2012, Pages 239-242. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386525-0.00049-4>
- (11) Victor Kuete, Toxicological Survey of African Medicinal Plants, 22 - Physical, Hematological, and Histopathological Signs of Toxicity Induced by African Medicinal Plants, 2014, Pages 635-657. Dostupno na : <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800018-2.00022-4>
- (12) Irwin J. Goldstein Ph. D., Harry C. Winter Ph. D., Ronald D. Poretz Ph. D., New Comprehensive Biochemistry, Chapter 12 - Plant lectins: tools for the study of complex carbohydrates, Volume 29, Part B, 1997, Pages 403-474. Dostupno na: [https://doi.org/10.1016/S0167-7306\(08\)60625-0](https://doi.org/10.1016/S0167-7306(08)60625-0)
- (13) PK Gupta, Illustrated Toxicology, Chapter 12 - Drugs of use, dependence, and abuse, 2018, Pages 331-356. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813213-5.00012-2>
- (14) Ioannis D. Passos, Maria Mironidou – Tzouveleki; Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse, Volume 2: Stimulants, Club and Dissociative Drugs, Hallucinogens, Steroids, Inhalants and International Aspects, Chapter 71 - Hallucinogenic Plants in the Mediterranean Countries, 2016, Pages 761-772. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800212-4.00071-6>
- (15) Editor-in-Chief: Jeffrey K. Aronson, Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition) The International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions, Solanaceae, 2016, Pages 424-426. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53717-1.01458-X>
- (16) Sergej Forenbacher, 2001., Velebit i njegov biljni svijet, Zagreb, Školska knjiga, ISBN: 953-0-60545-5
- (17) Fatur K., Ravnikar M., Fras V., Kreft S. Pipes and Potions: Testing the Efficacy of European Folk Preparation Methods for Anticholinergic Solanaceae Plants. *Plants (Basel)*. 2022;11(1):126. Published 2022 Jan 4. doi:10.3390/plants11010126. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8747641/>
- (18) Hassanein EHM, Sayed AM, Hussein OE, Mahmoud AM. Coumarins as Modulators of the Keap1/Nrf2/ARE Signaling Pathway [Internet], [citirano:29.04.2022.]. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:1675957. Published 2020 Apr 22. doi:10.1155/2020/1675957. Dostupno na: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2020/1675957/>
- (19) Da-Cheng Hao, Ranunculales Medicinal Plants, Chapter 6 - Anticancer Chemodiversity of Ranunculaceae Medicinal Plants, 2019, Pages 223-259. Dostupno na : <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814232-5.00006-X>

- (20) Brvar M., Ploj T., Kozelj G., Mozina M., Noc M., Bunc M. Case report: fatal poisoning with *Colchicum autumnale*. *Crit Care*. 2004;8(1):R56-R59. doi:10.1186/cc2427. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC420069/>
- (21) Wennig R., Eyer F., Schaper A., Zilker T., Andresen-Streichert H. Mushroom Poisoning. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(42):701-708. doi:10.3238/arztebl.2020.0701. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7868946/>
- (22) Kirstie Saltsman, A Clinical Companion to Accompany Biochemistry, Fifth Edition; Freeman and Company, 2002, str. 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)
- (23) 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/>
- (24) 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/>
- (25) Zijad Duraković i suradnici, Klinička toksikologija, GRAFOS, Zagreb 2000.
- (26) Lukšić B., Karabuva S., Markić J., Polić B., Kovačević T., Meštrović J., Križaj I. Thrombocytopenic purpura following envenomation by the nose-horned viper (*Vipera ammodytes ammodytes*): Two case reports. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Dec;97(52):e13737. doi:10.1097/MD.000000000013737. PMID: 30593149; PMCID: PMC6314653. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6314653/>
- (27) Šribar J., Kovačić L., Oberčkal J., et al. The neurotoxic secreted phospholipase A<sub>2</sub> 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>
- (28) 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/>
- (29) López-Dávila AJ, Weber N, Kraft T, et al. Cytotoxicity of snake venom Lys49 PLA<sub>2</sub>-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.

doi:10.1038/s41598-021-98594-5. Dostupno na:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34593882/>

- (30) Diochot 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-JVATITD-2021-0026. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8667759/>
- (31) 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/>
- (32) Ziegman R., Alewood P. Bioactive components in fish venoms. *Toxins (Basel)*. 2015 Apr 30;7(5):1497-531. doi: 10.3390/toxins7051497. PMID: 25941767; PMCID: PMC4448160. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4448160/>
- (33) 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/>
- (34) 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):580-9. doi: 10.1016/j.toxicon.2009.10.012. Epub 2009 Oct 29. PMID: 19879286. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19879286/>
- (35) 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*. 2020;6:100025. Published 2020 Feb 7. doi:10.1016/j.toxcx.2020.100025. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7285994/>
- (36) 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/>

## 6. ŽIVOTOPIS

Laura Manin rođena je 2. ožujka 2001. godine u Rijeci. Dolazi iz Umaga gdje je 2015. godine završila Osnovnu školu Marije i Line. Klasičnu gimnaziju završila je 2019. godine u Pazinskom kolegiju. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisala je preddiplomski studij Sanitarnog inženjerstva u akademskoj godini 2019./2020. Aktivno se koristi programima MS Office paketa. Od jezika se služi engleskim i talijanskim. Članica je Organizacijskog odbora Studentskog kongresa zaštite zdravlja – Sanitas i urednica Knjige sažetaka 2022. godine.