

Epidemiologija, simptomatologija i prevencija kod ugriza crne udovice

Huzjak, Miran

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:654513>

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

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



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Miran Huzjak

**Epidemiologija, simptomatologija i prevencija kod ugriza crne
udovice**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je pri Školi narodnog zdravlja Andrija Štampar, na Katedri za medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku pod vodstvom doc. dr. sc. Nede Pjevač i predan na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

Popis kratica

LIT, latroinsektotoksin

LTX, latrotoksin

SADRŽAJ

| | |
|---|----|
| 1. Sažetak..... | |
| 2. Summary..... | |
| 3. Uvod..... | 1 |
| 4. Osnovna obilježja..... | 4 |
| 4.1. Anatomske karakteristike, rasprostranjenost i ponašanje pauka..... | 4 |
| 4.2. Otrovnost crne udovice..... | 8 |
| 5. Simptomatologija..... | 11 |
| 5.1. Liječenje..... | 12 |
| 5.2. Diferencijalna dijagnoza..... | 15 |
| 5.3. Prognoza..... | 16 |
| 6. Epidemiologija..... | 18 |
| 7. Prevencija..... | 20 |
| 8. Zaključci..... | 22 |
| 9. Zahvale..... | 23 |
| 10. Literatura..... | 24 |
| 11. Životopis..... | 28 |

1. Sažetak

Epidemiologija, simptomatologija i prevencija kod ugriza crne udovice

Miran Huzjak

Ugriz crne udovice uzrokuje jedan od globalno najvažnijih oblika araneizma, odnosno kliničkih sindroma uzrokovanih ugrizom pauka. Rod koji sačinjava pauke udovice sastoji se od više vrsta pauka od kojih je za naše predjele najznačajnija mediteranska crna udovica; širom svijeta obitavaju druge vrste crnih udovica, s kojima ona mediteranska dijeli određen dio svojstava. Morfološki gledano sve crne udovice karakterističnog su izgleda zbog čega su u pučanstvu prepoznate, a za ljude je opasna jedino ženka crne udovice koja zbog svojih anatomskih obilježja jedina može ugrijeti čovjeka. Navedeni je pauk vrlo otrovan, a posljedica ugriza jest klinički sindrom poznat kao latrodektizam, sa specifičnom simptomatologijom i epidemiologijom. Otrov crne udovice mješavina je raznih proteina od kojih je jedan iznimno toksičan za kralježnjake ostvarujući svoj mehanizam interakcijom sa živčanim receptorima. Klinički se sindrom manifestira lokalno i sustavno; sistemske reakcije čovjeka na otrov rezultiraju burnom kliničkom slikom i patološkim promjenama u više organskih sustava. Latrodektizam uglavnom prolazi bez komplikacija ili sekvela. Navedeni se klinički sindrom uspješno liječi na više načina, od kojih središnje mjesto zauzima primjena antilatrodektičkog seruma. Incidencija latrodektizma može se umanjiti preventivnim mjerama.

Ključne riječi: crna udovica, mediteranska crna udovica, latrodektizam

2. Summary

The black widow spider bite: epidemiology, symptomatology and prevention

Miran Huzjak

The black widow spider bite causes one of the globally most important forms of araneisms, which are clinical syndromes caused by spider bites. The genus to which the black widow spiders belong has several species of spiders, the most important of which is the Mediterranean black widow - in our region; other species of black widows inhabit the world, with whom the Mediterranean black widow shares a certain part of its characteristics. Morphologically, all black widows have a characteristic appearance, which is why they are recognized in the population, and only a female black widow, which is the only one which can bite a human because of its anatomical characteristics, is dangerous. This spider is highly toxic and the result of its bite is a clinical syndrome known as latrodectism, which comes with its specific symptomatology and epidemiology. The black widow spider venom is a blend of various proteins, one of which is extremely toxic to vertebrates through its mechanism of interaction with nerve receptors. Clinical syndrome manifests itself locally and systematically. Latrodectism generally goes without complications or sequelae. The aforementioned clinical syndrome can be successfully treated in a number of ways, of which the use of antilatrodectic serum is central. The incidence of latrodectism can be reduced by preventive measures.

Key words: black widow, mediterranean black widow, latrodectism

3. Uvod

Pauci (Araneae) pripadaju najvećem redu u razredu paučnjaka (Arachnida) potkoljena kliještara (Chelicerata). Pored pauka, u razred paučnjaka spadaju i škorpioni, krpelji, grinje i drugo. Opisano je preko 48 000 vrsta pauka (1). Budući da su pauci po svojoj prirodi predatori, načelno se smatra da svi posjeduju neku vrstu otrova; naravno, postoje i iznimke koje su identificirane kao takve, poput porodice Uloboridae. Bez obzira na otrovnost većine pauka, vrlo malo ih je medicinski značajno, jer otrov u pravilu nije usmjeren prema kralježnjacima i velik broj pauka nema dovoljno jake helicere (klijesta) da probije ljudsku kožu; međutim, oni pauci koji su opasni za čovjeka svojim ugrizom uzrokuju kliničke sindrome nazvane prema redu pauka, araneizmima. U stranoj literaturi kao sinonim za navedeni pojam upotrebljava se termin arahnidizam (*arachnidism*); preciznije je govoriti o araneizmima kad se pojam odnosi na kliničke sindrome uzrokovane ubodom pauka jer se termin arahnidizam referira na cijeli razred paučnjaka koji i sačinjava druge medicinski značajne organizme poput škorpiona i krpelja (2).

Ovaj će se rad baviti jednim od medicinski najznačajnijih pauka, ne samo na ovim prostorima, nego i šire: crnom udovicom, odnosno paucima iz roda *Latrodectus*. Pauci iz roda *Latrodectus* iznimno su otrovni za čovjeka, a posljedica ugriza je klinički sindrom nazvan prema rodu pauka udovica, latrodektizam. U domaćoj se literaturi, ali i u svakodnevnom govoru, najčešće se pojam crna udovica odnosi na vrstu mediteranska crna udovica (*Latrodectus tredecimguttatus*), koja je nama značajna jer obitava u primorskim krajevima i svake godine, uglavnom za vrijeme ljeta, ugrize barem jednu osobu.

Rad će se u prvom redu baviti vrstom mediteranska crna udovica, ugrizima dotičnog pauka i raznim posljedicama koje ubod nosi sa sobom; no u raspravi se neće ispustiti kontekst roda *Latrodectus* jer velika je većina svojstava istovjetna među paucima udovicama; konkretne razlike i osobitosti bit će naglašene. Također, da bi se izbjegla zabuna u nomenklaturi i taksonomiji, bit će specificirano uz svaki navod odnosi se on na pauke iz roda *Latrodectus* (odnosno crne udovice, pauke udovice ili pauke iz roda crne udovice) ili na konkretne vrste (primjerice, mediteranska crna udovica).

Prije nego što će se u glavnom dijelu ovog teksta obraditi simptomatologija (o kojoj će se govoriti prije epidemiologije jer se opisuju pojmovi važni za razumijevanje epidemiološke slike), epidemiologija i prevencija kod ugriza crne udovice, prikazat će se spomenuti pauk kao rod i vrsta s pripadajućim anatomskim obilježjima i specifičnostima u ponašanju, s osvrtom na njihov habitat i osobitost otrova crne udovice. Također, neće se zanemariti rasprava o modalitetima liječenja i prognozi jer su oni neizostavni da bi se zaokružila diskusija o crnim udovicama.

Svako lice ovog pauka, nevažno govori li se o simptomatologiji, epidemiologiji ili nečem drugom kod crne udovice, složeno je na svoj način i iza sebe skriva neviđene reperkusije: za rijetko se koje medicinsko stanje može reći da naizgled nesignifikantno povećanje incidencije od nekoliko slučajeva implicira znakovite promjene u populaciji kukaca (3).

Istovremeno, ugriz ovog pauka rezultira kliničkim sindromom koji svoju simptomatologiju dijeli s cijelim nizom hitnih medicinskih stanja, zbog čega zahtjeva budno oko kliničara pri odabiru točne dijagnoze.

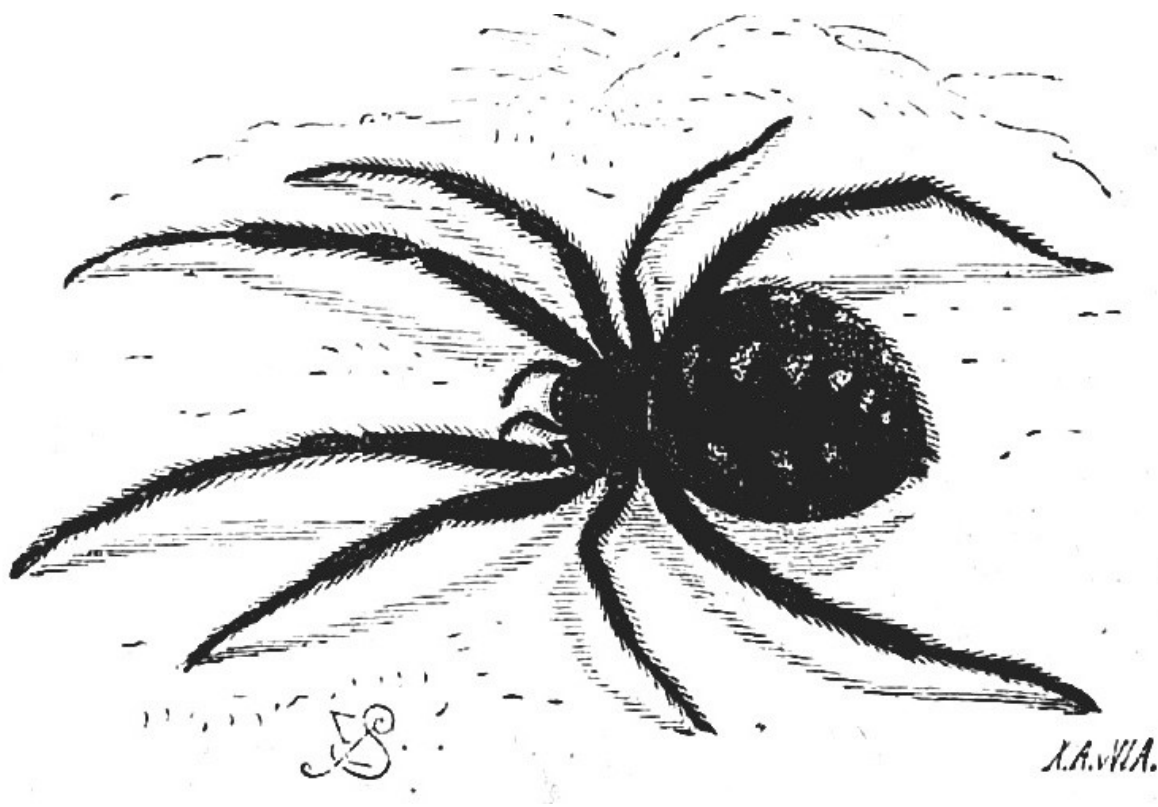
Ovaj se pregledni rad oslanja na stranu i domaću literaturu te koristi izvore nastale u

vremenskom razdoblju od šezdesetak godina (izuzevši slike) čime u isti mah prikazuje ugrize crne udovice kao medicinski problem poznat od davnina i prezentira ovog pauka koji je i dan danas fokus istraživanja raznih interdisciplinarnih struka.

4. Osnovna obilježja

4.1. *Anatomske karakteristike, rasprostranjenost i ponašanje pauka*

Poput svih pauka, pauci udovice imaju tijelo segmentirano u dva dijela (4) - prosomu (prednji dio na kojem se nalaze oči, usta i šest pari udova) i opistosomu ili abdomen (sadrži paučinaste bradavice te otvore plućnih i spolnih organa). Tijelo im je obavijeno hitinskom kutikulom tamno smeđe ili baršunasto crne boje. Na neobično kuglastom abdomenu dorzalno se nalaze karakteristične crvene pjege. Osim četiri para nogu za hodanje, crne udovice posjeduju par helicera (klijesta) s kojima ženka, za razliku od mužjaka, s lakoćom probija ljudsku kožu i pedipalpe (čeljusne nožice) kojima pauci manipuliraju plijenom i koriste kao organ kojim osjećaju dodir. Iako se veličine pauka iz roda crne udovice razlikuju, a ženka je uvijek višesturko veća, u stranoj je literaturi prosječna veličina crne udovice ženke 30-40mm, a mužjaka 16-20mm (5). Mediteranska crna udovica ipak malo zaostaje za svojim rođacima iz roda *Latrodectus*; ženka je veličine 8-18mm, a mužjak 3-5mm (Slika 1.) (3).

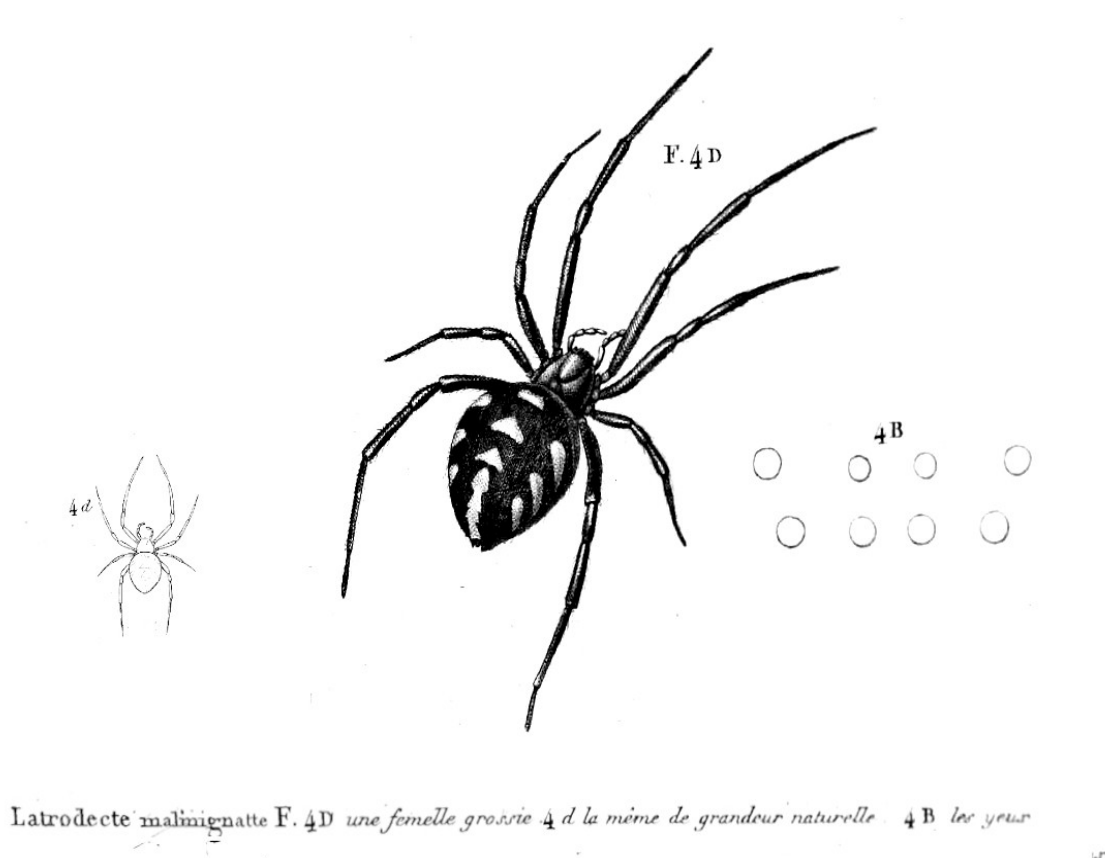


Slika 1. Drvorez mediteranske crne udovice, objavljen u časopisu *Die Gartenlaube* 1879. Arhiva časopisa dostupna na: [wikimedia.commons.org](https://commons.wikimedia.org/). Grafički obradio autor diplomskog rada.

Rod *Latrodectus* broji 32 vrste (1); poznatiji pripadnici roda su već spomenuta mediteranska crna udovica (*L. tredecimguttatus*) koja je svoje latinsko ime dobila po svojih trinaestak crvenih pjega na abdomenu, zatim sjevernoameričke crne udovice (*L. mactans*, *L. hesperus* i *L. variolus*), australska crna udovica (*L. hasselti*) i udovica *L. geometricus* koja se može naći u Africi, Aziji i obje Amerike, no ne i u Europi.

Nomenklatura se crnih udovica mijenjala kroz povijest (1). Što se tiče mediteranske crne udovice, ona se u starijim tekstovima može naći kao *Aranea 13-guttata*, *Latrodectus 13-guttatus*, *Latrodectus mactans tredecimguttatus*, *Latrodectus malmignattus* (ovako ju naziva Charles Athanase Walckenaer, poznat po tome što je

crnu udovicu smjestio u rod *Latrodectus*) i drugo. Walckeneer je 1837. izdao knjigu *Histoire naturelle des insectes* u kojoj je između ostalog bavi i mediteranskom crnom udovicom (Slika 2.). Osim njega, u 19. stoljeću se sistematizacijom pauka bavio i Carl Ludwig Koch koji u svojoj knjizi *Die Arachniden* (koja je izdana u dvanaest tomova) daje opis i sliku pauka kojeg naziva *Latrodectus 13-guttatus* (Slika 3.)



Slika 2. Prikaz mediteranske crne udovice iz 1837. uz originalni tumač slika koji koristi tadašnju nomenklaturu: 4D - uvećana ženka, 4d - pauk u stvarnoj veličini (veličina u originalnoj knjizi približno odgovara reprodukciji na ovom radu) i 4B - položaj očiju mediteranske crne udovice. Objavljen u Walckenaer CA. *Histoire naturelle des insectes. Aptères. Tome premier. Roret, Paris; 1837.* Knjiga dostupna na <https://wsc.nmbe.ch>. Grafička obrada autora diplomskog rada.



Slika 3. Prikaz mediteranske crne udovice, objavljen u Koch CL. Die Arachniden. Dritter Band. C. H. Zeh'sche Buchhandlung, Nürnberg; 1816. Knjiga dostupna na <https://wsc.nmbe.ch>. Grafički obradio autor diplomskog rada.

Mediteranska crna udovica na području Republike Hrvatske obitava na područjima Istre, Hrvatskog primorja i Dalmacije; zatim ju se može naći u Hercegovini, Crnoj Gori, Makedoniji, u širem mediteranskom području i južnoj Rusiji (2). Bez obzira na svoje latinsko ime (koje u doslovnom prijevodu znači “potajni ugrizač” ili “onaj koji grize plaćenika”, ovisno gledaju li se starogrčki ili latinski korijeni riječi), pauk je međunarodno poznat kao crna udovica; ime je dobio po tome što ženke prakticiraju tzv. seksualni kanibalizam, odnosno jedu mužjake nakon parenja, što se u životinjskom svijetu klasično objašnjava time da na taj način ženke povećavaju šanse za preživljenje svojih potomaka. Međutim, određeni su autori (6) došli do zaključka

da i mužjaci crne udovice (*L. hasselti sami*) nastoje biti pojedeni. Naime, pauci koji su predodređeni da će nakon parenja biti kanibalizirani, svojom žrtvom postižu dvije nezanemarive prednosti: biti pojedeni znači pariti se dulje i time oploditi više jajašaca; također, ženke nakon kanibalizacije mužjaka odbijaju pariti se s nadolazećim udvaračima. Sve navedeno govori o mužjačkom samoubojstvu kao adaptivnom mehanizmu. Međutim, kao što je spomenuto u uvodu ovog rada, ovaj pauk ima mnoga lica i naličja. Tako da postoji i druga krajnost: opisani su i takoreći spretni mužjaci crne udovice koji se u sezoni pare s nekoliko ženki, što od Maretića prenose Landeka i Plenković (3).

Nakon parenja crna udovica formira kokone u kojima se nalazi 150-300 jajašaca (3); mladi se izvale krajem ljeta i u takvoj zaštiti provedu zimu čekajući ljeto, kada je crna udovica aktivna i samim time najopasnija za čovjeka.

Generalno govoreći, crne udovice obitavaju vani i pogoduju im mračni prostori. One žive u nakupinama cigli, kamena, drveta, raznim napuštenim nastambama, udubljenjima u zidu, ostavama, štagljevima i slično. Za razliku od mediteranske crne udovice koja se distancira od ljudi, vrste koje obitavaju na području Sjeverne Amerike preferiraju boraviti na mjestima u ljudskoj blizini - pa ih se primjerice može naći i u podrumima (2).

4.2. Otrov crne udovice

Pauci iz roda *Latrodectus* su izrazito otrovni za čovjeka; procjenjuje se da je otrov ženke crne udovice petnaest puta snažniji od otrova čegrtuše (7). Otrovnih aparat crne udovice sastoji se od dvije otrovne vrećice, izvodnih kanalića kojima otrov putuje i helicera (3). Za razliku od ostalih vrsta pauka i raznih otrovnih zmija koje vlastiti otrov

prikupljaju jedino u otrovnim vrećicama, otrov crne udovice može se naći po cijelom tijelu pauka, uključujući noge, abdomen, jajašca - pa čak i u mladim paucima (8).

Iako se o otrovu crne udovice pisalo još za vrijeme antike, tek je relativno nedavno, razvitkom proteomike, sofisticiranih postupaka razdvajanja proteina i masene spektrometrije pomnije analiziran otrov. Otrovi crne udovice ne sastoje se od samo jedne vrlo otrovne tvari, već je riječ o mješavini raznih proteina i enzima (9); u otrovu se crne udovice nalazi oko 122 neredundantna proteina, od kojih 75 ima konkretnu funkciju: pored latrotoksina o kojima se znalo i prije, pronađene su fosfolipaze, hidrolaze, proteinaze, fosfataze i slično. Iz otrova mediteranske crne udovice (*L. tredecimguttatus*), isti autori pišu da je zasad izolirano sedam različitih latrotoksina molekularne mase 110-140kDA. Većina toksičnih proteina usmjereni su na kukce i nazivaju se latroinsektotoksini (LIT); izolirani su alfa-, beta-, gama-, delta- i epsilon-LIT. Za ostale kralježnjake, pa tako i za čovjeka ključan je alfa-latrotoksin (alfa-LTX). Alfa-LTX svoj glavni učinak ostvaruje vezući neureksin i određene ostale receptore u presinaptičkoj membrani neurona. Molekula je tetramer s centralnom porom koja omogućuje protok iona kalcija u stanicu, što uzrokuje masivnu egzocitozu neurotransmitera (10). O tom osnovnom mehanizmu piše i Maretić (11), no recentnije je nalaz (12) da otrov interagira s još receptora na membrani neurona čime osigurava svoj učinak u raznim fiziološkim uvjetima i tako stvara cijeli niz raznih posljedica na razini neurona koje neće biti detaljno analizirane u ovome radu. Evolucijski gledano, ne postoji povezanost između latrotoksina i bilo kojeg drugog poznatog proteina u prirodi, što sugerira da je otrov crne udovice nastao kao posljedica dramatičnog evolucijskog skoka (13).

Rezultat svega jest jedna heterogena klinička slika koja ponekad obuhvaća više

organskih sustava koja je sama po sebi toliko neugodna i dramatična da je to možda jedan od razloga zašto su antički autori više pisali o latrodektizmu, nego o značajnijim i češćim bolestima (11).

Otrov je dodatno relevantan jer se u nedavnim studijama istražuje kao potencijalan antikarcinogenik. Na MDA-MB-231 liniji stanica karcinoma dojke rekombinantni toksin crne udovice pokazao je zaustavljanje staničnog ciklusa, inhibiranje proliferacije i migracije te indukciju apoptoze (14) te je citotoksičan prema HeLa stanicama in vitro (8) čime je postavljen svojevrsan presedan što se tiče istraživanja i mogućeg korištenja, što otrova crne udovice, što sličnih otrova, u terapijske svrhe.

5. Simptomatologija

Simptomi i klinički sindromi koji nastaju ubodom bilo kojeg pauka otrovnog za čovjeka rezultat su djelovanja njegova otrova i zbirno ih se naziva araneizmima. Otrovanje otrovom pauka manifestira se na četiri načina: kožnim lezijama, sistemskim sindromima, neurotoksičnošću i smrti (5). Latrodektizam kao klinički sindrom potencijalno obuhvaća sve navedene manifestacije.

Međutim, prije pojave kliničkog sindroma potreban je za obje strane nepoželjan kontakt čovjeka i pauka te posljedičan ugriz. Sam po sebi, ugriz crne udovice u pravilu je bezbolan i mjesto se uboda teško otkriva; žrtve često pomisle da su se ubole na travku ili da je to posljedica uboda komarca ili nekog drugog kukca. Glavni simptom latrodektizma je bol koja se javlja unutar prvih sat vremena nakon uboda koji svi ispitanici uz razne usporedbe opisuju kao najveću bol koju su ikada doživjeli (ovo su govorili pacijenti koje je ugrizla *L. tredecimguttatus*, no princip vrijedi za cijeli rod) (3). Bol je za sve vrste najčešće lokalna, no potencijalno poprima razne lokalizacije, može biti regionalna ili generalizirana, zahvaćati leđa i abdomen, ili karakterističnog širećeg karaktera, od ekstremiteta prema tijelu - prateći širenje otrova; također, simptomatologija i klinička slika nisu identične za svaku vrstu - ponekad su različiti simptomi u sistemnim sindromima, a ponekad je nejednak intenzitet bolesti (15).

Generalno govoreći, sistemsko otrovanje otrovom crne udovice nastupa u oko trećine slučajeva, no konkretni simptomi i njihova učestalost ovise o vrsti pauka (15). Sustavno se otrovanje manifestira na velik broj naizgled nepovezanih načina, uglavnom uz bol i nelagodu. Jedna od karakteristika je da se pacijentu sporadično

grče grupe velikih mišića, što rezultira neizdrživom boli u naletima (11). Isti autor opisuje da pacijenti razviju karakterističan izgled lica, takozvani “Facies latroductismica”: pacijentovo se lice iznimno zacrveni i zauzima bolnu grimasu, uz blefarokonjunktivitis i trismus masetera. Popratno uz bol potencijalno dolazi pretjerano znojenje, povišen krvni tlak, glavobolja, povraćanje i slični gledani ponaosob nespecifični znakovi. U slučaju mediteranske crne udovice moguće su razne neurološke manifestacije: iritabilnost, tremor, konvulzije, spastičnost, trismus i povraćanje (2). Kod ugriza mediteranske crne dovice zabilježeno je oštećenje miokarda i posljedičan smrtonosan ishod (15). Jedan od neočekivanih simptoma jest prijavizam, pa čak i ejakulacija što se može pripisati autonomnim učincima otrova (11). Što se tiče manifestacija na elektrokardiogramu, Isti autor pronalazi elevaciju P valova u II. i III. odvodu, negativnu denivelaciju ST segmenta i T vala, prolongaciju QT intervala; on postulira da su navedene promjene - ne uključujući autonomnu reakciju - vjerojatno rezultat priširenja lijevog atrija zbog posljedičnog bronhospazma, spazma pulmonarnih arteriola, promjena u koronarnoj cirkulaciji i disbalansu elektrolita.

5.1. Liječenje

Budući da je otrovnost crne udovice poznata od davnina, kroz vrijeme su razvijene razne metode liječenja. Između cijelog niza pogrešnih i definitivno opasnih “medicinskih zahvata” (3), opisani su određeni koji su medicinski opravdani poput pojačane fizičke aktivnosti i izazivanja vazodilatacije; isti autori prenose jedan Maretićev slučaj u kojemu je crna udovica ugrizla jednog mladića, u nekom selu 20 kilometara daleko od Pule. Dotični je prepoznao pauka, sjeo na bicikl i uputio se

prema liječniku u Puli; za vrijeme vožnje bicikla, tegobe su mu se smanjivale, ali kad god je sišao da se odmori, simptomi su mu se vraćali.

Latrodektizam se konvencionalno liječi na nekoliko načina: nakon inicijalne obrade rane (ukoliko se može naći mjesto uboda) i stavljanja hladnih obloga koristi se protuortov, analgetici, benzodiazepini, kalcij i magnezij (15). Navedeni se medikamenti mogu se naći u upotrebi širom svijeta, no njihova efektivnost u pravilu nije dokazivana iznad razine prikaza slučajeva te tako određeni lijekovi stječu, ali i gube popularnost kroz vrijeme (16). Primjerice, kalcijev glukonat i kalcijev klorid davani intravenski smatraju se prvim uspješnim lijekom protiv latrodektizma (3), no navedenu tvrdnju određeni radovi diskreditiraju, govoreći da kalcij koji je dotad bio terapijski odabir prve linije ipak nije efikasan u usporedbi s antiveninom ili kombinacijom opioidnih analgetika i benzodiazepina (17).

Kad se govori o liječenju latrodektizma, ključno mjestu u diskusiji zauzima antilatrodektični serum. Navedeni se antivenin, kao i drugi protuortovi, dobiva od plazme životinja, najčešće konja ili ovaca, koje su prethodno injicirane otrovom. Postoji nekoliko pretpostavljenih mehanizama na koji antilatrodektički serum ostvaruje svoj učinak: prvi postiže vezanjem na sam toksin, zbog čega dolazi do neutralizacije otrova jer se onemogućava njegova interakcija sa supstratom, ili se veže na aktivno mjesto toksina (16). S obzir na brojnost vrsta pauka udovica, proizvedeno je veći broj protuotrova, no pretpostavka je da bi svi trebali biti međusobno učinkoviti prilikom otrovanja ugrizom bilo vrste crne udovice, zbog homogenosti otrova u cijelom rodu *Latrodectus*, o čemu piše Jelinek (18), referirajući se na rad Whitea, Cardosa i Huija. Za naše je predjele značajan antivenin protiv mediteranske crne udovice koji je proizveo Zvonimir Maretić 1951. nakon

eksperimenata na više od tristo životinja (miševi, štakori, zamorci itd.) (19).

Pri liječenju latrodektizma postoje regionalne varijacije u postupanju, no određeni su autori popisali indikacije za upotrebu seruma protiv otrova crne udovice: 1) kontinuirana teška bol koja slabo odgovara na terapiju opioidnim analgeticima; 2) djeca i stariji, posebno oni s komorbiditetima poput hipertenzije ili koronarne srčane bolesti; 3) otrovanja trudnica (20). Pacijenti koji odgovaraju navedenim karakteristikama trebali bi biti hospitalizirani i na promatranju, a inicijalna obrada bi trebala uključivati kompletnu krvnu sliku, glukozu u krvi, kreatin kinazu i analizu urina (5). Sustezanje od upotrebe antivenina može se pripisati bojazni od anafilaktične i drugih neželjenih reakcija povezanih s davanjem seruma bilo koje vrste, a određeni autori (15) idu toliko daleko da diskreditiraju uporabu antivenina jer navode potencijalna šteta u vidu neželjenih reakcija brojčano nadmašuje korist od upotrebe protuotrova.

Moguće je da nesuglasnost u rezultatima liječenja raznim metodama proizlazi od podneblja i vrsta crne udovice, različitim kliničkim slikama i seruma od koje je vrste toksina pauka napravljen, profilu pacijenata kojima je apliciran, na koji način, što je dano adjuvantno i slično. Autori (21) (2) (3) iz šireg mediteranskog područja koji se očekivano bave *L. tredecimguttatus* uglavnom jednoglasno govore u prilog koristi korištenja seruma protiv otrova crne udovice što temelje na statističkim podacima i kliničkom iskustvu; primjerice, kad Milina i Maretić (2) pišu o liječenju latrodektizma, oni preporučuju terapiju kalcijem i Maretićevim antitoksičnim serumom (10ccm kalcija i.v., a odmah zatim 5ccm seruma i.v.), za koju kažu da “dovodi do upravo dramatskog poboljšanja i ozdravljenja”.

5.2. Diferencijalna dijagnoza

Kad se govori o diferencijalnoj dijagnostici latrodektizma, potrebno je odvojiti lokalne znakove i simptome od sistemnih.

Diferencijalno dijagnostički, lokalni znakovi ugriza crne udovice mogu upućivati na (22): ubode ili ugrize pčele, stršljena, ose, škorpiona, stonoge, krpelja, komarca i slično; od infektivnih bolesti potencijalno ulaze dermatomikoze, Chagasova bolest, čirevi ili furunkuli, herpes simplex ili zoster, impetigo, Lajmska bolest; od ostalih, alergijski ili kontakni dermatitis, autoimuni vaskulitisi, opekline, reakcije na bršljan, eritema multiforme ili limfomatoidna papulomatoza.

Iako se u manjem broju slučajeva latrodektizam manifestira sistemno, zbog različitosti, akutizacije i težine kliničke slike, potrebno je pomno diferencijalno-dijagnostički razmišljati i imati alternativne dijagnoze u vidu, posebno u slučaju kad se pacijent kretao na mjestima gdje je mogao doći u kontakt s paukom. Ovdje je ponovno ilustrativna još jedna Maretićeva anegdota (11); njegov prvi susret s latrodektizmom dogodio se jednog dana kad je jedna žena primljena u mjesto gdje je on radio s dijagnozom akutnog abdomena, međutim, upravo je taj dan primljena još jedna žena iz istog sela s identičnom kliničkom slikom, s tim da je ona znala da ju ugrizla "crna baba", što je Maretiću bacilo novo svjetlo prvi slučaj i time ispravilo pogrešnu dijagnozu.

Kad se govori o sistemnim manifestacijama latrodektizma (20), on se može zamijeniti za već spomenuti akutni abdomen. Pacijenti koje je ugrizla crna udovica ponekad imaju abdominalne bolove i hipertenziju, slično kod pacijenata s akutnim abdomenom: klinički se može razlikovati na način da pacijent s akutnim abdomenom

izbjegava kretanje, a pacijent s latrodektizmom konstantno se namješta. Generalizirana bol na području trupa svojstvena je za još jedno stanje - bubrežne kolike. Zatim, opisano je da je upitna ishemija miokarda ili infarkt, što se posebice treba pripaziti prilikom kliničkih znakova ili simptoma akutnog koronarnog sindroma uz odsutnost klasičnih znakova ishemije miokarda na elektrokardiogramu (EKG) (ili uz prisutnost promjena na EKG-u koje je opisao Maretić (11)) ili odsutnost povećanja specifičnih enzima, koji mogu i ne moraju biti povećani u slučaju latrodektizma (23). Sindrom ustezanja (zbog prethodnog uzimanja alkohola ili opijata) diferencijalno dijagnostički ulazi u dijagnozu latrodektizma, uz što pomaže prethodno izvađena anamneza (20). Isti su autori naveli razna vrsta trovanja i infektivna stanja: primjerice, trovanje organofosfatima (dijagnoza se isključuje pretragom metabolita u krvi- i/ili urinu) ili trovanje hranom (rijetko se pojavljuje uz hipertenziju i bolovi se ne šire centripetalno); također, u diferencijalnu dijagnozu ulaze infektivna stanja poput bjesnoće (odlika oba stanja jest psihomotorna agitiranost i potreba za kretanjem), tetanusa pa čak i stafilokokna sepsa (teška klinička slika i manjak odgovora na antibiotike govori u prilog latrodektizma).

5.3. Prognoza

Većina se ljudi u potpunosti oporavi od uboda crne udovice bez ikakvih daljnjih komplikacija i sekvela. Bol najčešće nestaje nakon nekoliko dana, ali oporavak može trajati tjednima. Bettini (21) navodi da su mu od 946 prijavljenih slučajeva uboda crne udovice samo dva završila smrtnim ishodom te uspoređuje to s brojkama u vremenu kad serum nije postojao gdje bilježi smrtni ishod oko 4% slučajeva za mediteransku crnu udovicu i od 4 - 6% za *L. mactans* u SAD-u i *L. hasselti*. Usporedbe radi, u SAD-

u postoji bojazan od neželjenih reakcija povezanih s upotrebom antivenina; ugriz crne udovice tretira se čišćenjem mjesta ugriza, benzodiazepinima, nadomještanjem tekućine i kalcijem, a antivenin je u periodu 2000.-2008. primilo samo 3,8% pacijenata s dijagnosticiranim latrodektizmom na oko 9900 slučajeva (24), od čega su dvije odrasle osobe završile u kardiopulmonalnom arestu: obje su uspješno reanimirane. Razlike u rezultatima liječenja i prognozi mogu se potencijalno pripisati različitim podnebljima i vrstama pauka, nejednakim kliničkim slikama te drukčijim protokolima liječenja, o čemu je bilo govora kad se raspravljalo o liječenju latrodektizma i korištenju antivenina.

6. Epidemiologija

Epidemiološka slika rezultat je činjenice da pauzi iz roda crne udovice sami po sebi nisu agresivni prema ljudima. Oni najčešće ubadaju samoobrani prilikom slučajnog kontakta s ljudima. Budući da su članovi porodice crne udovice različito geografski raspoređeni i različito se ponašaju, različito su otrovni i stvaraju posljedično različite sindrome (15), potrebno je sličnosti i različitosti za svaku vrstu analizirati za sebe. Pojavnost latrodektizma u prvom redu ovisi o životnom ciklusu crne udovice, ali i ljudskim navikama koje omogućuju kontakt čovjeka i pauka. Primjerice, mediteranska crna udovica grize za vrijeme ljetne sezone, uglavnom u srpnju i kolovozu, jer u to doba godine ona živi i razmnožava se, a ljudi imaju takve aktivnosti koje omogućuju susret. Ona se u prirodi ona može naći čak i do listopada, kada ostavlja kokone, odnosno jajašca iz kojih će se mladi izleći nagodinu. Raniji radovi (21) (2) opisuju pojavu latrodektizma za vrijeme poljoprivrednih radova, što pretpostavlja da bi recentim smanjenjem djelatnosti u primarnom sektoru i općom mehanizacijom došlo do drastičnog pada latrodektizma. Pomalo paradoksalno, dogodilo se upravo suprotno; Landeka i Plenković (3) pretpostavljaju da iza porasta zabilježenih slučajeva latrodektizma stoji povećana brojnost pauka koja ovisi o puno faktora poput vrste kulture u poljoprivredi, razlike u plodoredu, varijacije u uporabi pesticida i herbicida, a nije zanemariva čak niti profinjena dinamika između pauka i ostale flore i faune, pri čemu navode Kobertovu hipotezu da pojavnost crne udovice ovisi veličini populacije skakavaca, koju pronalaze kod Maretića. Jedna od specifičnosti crne udovice su svojevrsne epidemije koje su prvi put opisane u prvom stoljeću na području Abesinije kada se pojavila najezda pauka i škorpiona (3). Podatke o

epidemijama ugriza crne udovice od kraja 18. stoljeća pa do sredine prošlog donosi Bettini (21); nama je od interesa podatak iz tadašnje Jugoslavije, koji on prenosi od Maretića: 1948.-1953. na području Istre zabilježeno je 180 slučajeva ugriza crne udovice.

Što se tiče konkretnih i relevantnih brojki za Republiku Hrvatsku, Landeka i Plenković (3) donose podatke za Zadarsku i Istarsku županiju (1995.-2001.); svake godine se bilježi barem jedan ugriz ukupno gledajući u obje županije, uglavnom za ruke i noge prilikom poljoprivrednih radova ili dječje igre u travi. Prema njihovim podacima, u Zadarskoj je županiji zabilježeno više ugriza nego u Istarskoj, no ukupan broj ugriza u obje županije ne prelazi brojku od deset slučajeva godišnje.

Za usporedbu, u Sjedinjenim Američkim Državama, gdje obitavaju pet vrsta crnih udovica, između ostalih *L. mactans*, *L. hesperus* te *L. variolus*, koji po svojoj prirodi žive u blizini ljudskih nastamba, u periodu 2001.-2005. zabilježili (25) su prosječno godišnje 2663 uboda crne udovice, prosječno je 830 slučajeva godišnje hospitalno zbrinjavano, a teške su simptome imali prosječno 13 ljudi godišnje. Nitko nije preminuo od uboda crne udovice.

Dodatno se mogu usporediti ugrizi Australske crne udovice (*L. hasselti*). U periodu od 1979. do 1988. zaprimljeno je 241 dijete za koje se smatra za zadovoljavaju kriterije da bi se mogli proglasiti žrtvom crne udovice (koji obuhvaćaju pozitivnu identifikaciju pauka ili prisutnost simptoma specifičnih za sustavne manifestacije bolesti) (26). Djeca su uglavnom ugrížena u ekstremitete i oporavljala su se bez komplikacija i sekvela. Ovaj je primjer ilustrativan za moguće turiste koji su u strahu: iako se Australija slovi kao zemlja gdje obitavaju iznimno otrovne životinje, crna udovica koja se tamo može naći nije višestruko opasnija od svog mediteranskog rođaka (21).

7. Prevencija

Jedini način na koji se ugriz crne udovice i posljedična pojavost latrodektizma mogu suzbiti jest smanjenje kontakta čovjeka i otrovnoga pauka. Navedeno se postiže raznim zaštitnim mjerama, uništavanjem pauka na njihovim staništima i zdravstvenim odgojem stanovništva koje se pokazalo kao najučinkovitija mjera pri smanjenju uboda crne udovice (3) jer navedeni pauk nije *a priori* agresivan prema ljudima. Zaštitne mjere učinkovite su prema svim vrstama pauka, ne samo prema crnoj udovici (5): one uključuju nošenje rukavica, dugačkih rukava, dugačkih nogavica stavljenih u čarape, jednodjelnih odijela i sličnih mjera da se izbjegne direktni kontakt kože i otrovnog pauka prilikom aktivnosti poput rada na polju, izleta u prirodu, prikupljanja drva za ogrijev, i slično, na geografskim mjestima gdje je potvrđeno prebivanje crne udovice. Budući da crna udovica preferira tamna mjesta, trebalo bi pažljivije rukovati s raznim tkaninama u ormaru, provjeriti prilikom obuvanja rijetko nošenih cipela, korištenja šešira, rukavica, posteljina jer se pauci znaju tamo zavući. Pri povećanom su riziku osobe koje profesionalno borave vani poput poljoprivrednika, raznih nadglednika i inspektora, građevinskih radnika i mjeritelja, ali pod posebnim su rizikom ljudi koji iz razonode provode vrijeme vani poput lovaca i kampera. Ljudi se ugrožavaju korištenjem koliba, stračara i prijenosnih zahoda. Posebice bi trebalo upozoriti turiste (domaće i strane) koji dolaze na ljetovanje u predjele gdje crna udovica obitava; bilo bi ih dobro informirati, barem od strane domicilnog stanovništva, kako se ponašati i koja mjesta izbjegavati.

Možda se na prvi pogled čini da je malo vjerojatno da neki turist namjerno zalazi u šikare i slična mjesta gdje pauk obitava, no Landeka i Plenković (3) upozoravaju da

je pauk nađen u odmorištima uz cestu u Istri, uz stolove i klupe za odmaranje, rubnike parkirališta, sanitarne prostore i slično, što pomalo djeluje kontradiktorno jer se radi se o mediteranskoj crnoj udovici, koja po svojoj naravi drži distancu od ljudi. Međutim, navedeno je samo dodatna uzbuna: pauk je očigledno bliže ljudima nego što se na prvi pogled čini, tako da su oprez i preventivne mjere od kardinalne važnosti.

Kontakt se može prevenirati samom eliminacijom pauka. Mogu se uklanjati ili uništavati potencijalna mjesta legla crne udovice, također održavnjem i košenjem travnjaka, sanacijom raznih šikara, zapuštenih zemljišta i slično, ali i paljenjem paučjeg gnjezda plinskim plamenicima. Pauci su, kao i svi drugi kukci, osjetljivi na insekticide. Landeka i Plenković (3) navode da su prema njihovim iskustvima u tu svrhu djelotvorni karbamat propoksur (1%) i diklorvos (1%) te da preporučuju kao metodu vlažnu aplikaciju ručnim tlačnim prskalicama uz posebnu pažnju na skrovića mjesta koja pauku najbolje odgovaraju koja se lako otkriju jer prilikom aktivacije otrova ugrožena ženka često bježi van iz legla i time otkriva gdje se je sakrila.

8. Zaključci

Ugrizi pauka crne udovice i latrodektizam potencijalan su javnozdravstveni problem. Iako je incidencija ugriza sama po sebi naizgled nevelika, ugriz pauka potrebno je pravilno prijaviti barem zbog toga što su navedeni pauci sastavan dio ekosustava posvuda na svijetu, pa tako i kod nas. Zbog paukove prisutnosti i ljudskog djelovanja kontakt se neizbježno uspostavlja i dolazi do kliničkog sindroma koji zahtjeva adekvatno zbrinjavanje. Najbolja mjera koja bi smanjila pojavnost latrodektizma - koja zapravo vrijedi za većinu medicinski značajnih stanja - jest prevencija. Iz tog je razloga potrebno provoditi ciljano osmišljene i provjerene zaštitne javnozdravstvene mjere koje bi svele nepredviđeni kontakt čovjeka i pauka na minimum. Kontakt čovjeka i pauka može se umanjiti uništavanjem samog pauka, no kad se podvuče crta, uništavanje pauka potencijalno mijenja odnose u delikatno podešenom životinjskom ekosustavu, što može dovesti do nepredvedenih reperkusija u biljnom, životinjskom, ali i čovječjem svijetu. Budući da navedene mjere - kao i sve ostale - imaju svoja ograničenja te je latrodektizam po svojoj naravi vrlo neugodan klinički sindrom za pojedinca, potrebna je standardizirana i pravilna klinička njega te dostupnost medikamenata.

9. Zahvale

Zahvaljujem doc. dr. sc. Nedi Pjevač na stručnom vodstvu, iskazanom povjerenju, pomoći i podršci pri izradi ovog diplomskog rada.

Također, zahvaljujem svojoj obitelji na neograničenoj podršci tijekom studija.

Za kraj, zahvaljujem svojim prijateljima.

10. Literatura

1. World spider catalog (2020) [Internet]. World spider catalog. Version 21.0. Natural History Museum Bern, dostupno na <http://wsc.nmbe.ch>, pristupljeno 1.5.2020. Doi: 10.24436/2.
2. Milina O, Maretić Z. Medicinsko značenje araneizma u našim krajevima - u povodu jednog slučaja ujeda »neotrovnog« pauka *Aranea sexpunctata* L. Arh hig rada. 1977;28:297.
3. Landeka N, Plenković J. Crna udovica – pojavnost i suzbijanje. Arh Hig Rada Toksikol. 2003;54:11–8.
4. Pauci [Internet]. Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod Miroslav Krleža. Pristupljeno 5.6.2020. Dostupno na: <http://www.enciklopedija.hr/Natuknica.aspx?ID=47048>
5. Diaz JH. The global epidemiology, syndromic classification, management and prevention of spider bites. Am J Trop Med Hyg. 2004;71(2):239-250.
6. Andrade MCB. Sexual selection for male sacrifice in the Australian redback spider. Science [Internet]. 1996 Jan [pristupljeno 13.5.2020];271(5245):70–2. Dostupno na: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.271.5245.70>
7. Gaisford K, Kautz DD. Black widow spider bite: a case study. Dimens Crit Care Nurs. 2011 Apr;30(2):79–86.
8. Peng X, Dai Z, Lei Q, Liang L, Yan S, Wang X. Cytotoxic and apoptotic activities of black widow spiderling extract against HeLa cells. Exp Ther Med. 2017

Jun;13(6):3267–74.

9. Duan Z, Yan X, Cao R, Liu Z, Wang X, Liang S. Proteomic analysis of *Latrodectus tredecimguttatus* venom for uncovering potential latrodectism-related proteins. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* [Internet]. 2008 Sep [pristupljeno 5.5.2020.];22(5):328–36. Dostupno na: <http://doi.wiley.com/10.1002/jbt.20244>
10. Orlova EV, Rahman MA, Gowen B, Volynski KE, Ashton AC, Manser C, et al. Oligomers reveals that divalent cation-dependent tetramers form membrane pores. *nature structural biology*. 2000;7(1):6.
11. Maretić Z. Latrodectism: Variations in clinical manifestations provoked by *Latrodectus* species of spiders. *Toxicon*. 1983;21(4):457–66.
12. Yan S, Wang X. Recent advances in research on widow spider venoms and toxins. *Toxins* [Internet]. 2015 Nov [pristupljeno 6.5.2020.];7(12):5055–67. Dostupno na: <http://www.mdpi.com/2072-6651/7/12/4862>
13. Garb JE, Hayashi CY. Molecular evolution of α -latrotoxin, the exceptionally potent vertebrate neurotoxin in black widow spider venom. *Molecular Biology and Evolution* [Internet]. 2013 May [pristupljeno 7.5.2020.];30(5):999–1014. Dostupno na: <https://academic.oup.com/mbe/article-lookup/doi/10.1093/molbev/mst011>
14. Xu D, Tang X, Wu X, Yu D, Tang P, Wang X. Anti-breast cancer activity of latroeggtoxin-V mined from the transcriptome of spider *Latrodectus tredecimguttatus* eggs. *Toxins* [Internet]. 2018 Nov [pristupljeno 6.5.2020.];10(11):451. Dostupno na: <http://www.mdpi.com/2072-6651/10/11/451>
15. Isbister GK, Fan HW. Spider bite. *Lancet*. 2011;378:2039–47.

16. Ryan NM, Buckley NA, Graudins A. Treatments for latrodectism—a systemic review on their clinical effectiveness. *Toxins (Basel)*. 2017 Apr;9(4):148.
17. Clark RF, Wethern-Kestner S, Vance MV, Gerkin R. Clinical presentation and treatment of black widow spider envenomation: a review of 163 cases. *Ann Emerg Med*. 1992 Jul;21(7):782–7.
18. Jelinek GA. Widow spider envenomation (latrodectism): a worldwide problem. *Wilderness Environ Med*. 1997 Nov;8(4):226–31.
19. Buterin T, Glažar B, Muzur A. Zvonimir Maretić (1921. – 1989.): The history of discovery of the first european antilatrodectic serum and its preparator in the occasion of the 30th anniversary of his death. *Acta Med Hist Adriat*. 2019;17(2):285–94.
20. Shackelford R, Veillon D, Maxwell N, LaChance L, Jusino T, Cotelingam J, et al. The black widow spider bite: differential diagnosis, clinical manifestations, and treatment options. *J La State Med Soc*. 2015 Mar-Apr;167(2):74-8.
21. Bettini S. Epidemiology of latrodectism. *Toxicon*. 1964;2(2):93–102.
22. Diaz JH, Leblanc KE. Common spider bites. *Am Pham Physician*. 2007;75(6):869–73.
23. Kara H, Ak A, Bayir A, Avci A. Reversible myocarditis after spider bite. *Case Reports [Internet]*. 2013 Apr [pristupljeno 5.5.2020.];2013(apr08 1):bcr2013008957–7. Dostupno na: <http://casereports.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bcr-2013-008957>
24. Monte AA, Bucher-Bartelson B, Heard KJ. A US perspective of symptomatic *Latrodectus* spp. envenomation andt treatment: a national poison data system

review. *Annals of Pharmacotherapy* [Internet]. 2011 Dec [pristupljeno 7.5.2020.];45(12):1491–8. Dostupno na:

<http://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1Q424>

25. Langley RL. Animal bites and stings reported by united states poison control centers, 2001-2005. *Wilderness Environ Med.* 2008;19(1):7–14.

26. Mead HJ, Jelinek GA. Red-back spider bites to Perth children, 1979-1988. *J Paediatr Child Health.* 1993;29:305–8.

11. Životopis

Miran Huzjak rođen je 1996. godine u Bjelovaru gdje 2014. godine maturira na Gimnaziji Bjelovar i Glazbenoj školi "Vatroslava Lisinskog" Bjelovar.

Iste godine upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Za vrijeme studija je akademske godine 2015./2016. i 2016./2017. demonstrator na kolegiju Anatomija. 2018. godine nalazi se u pobjedničkom timu na natjecanju u kliničkim vještinama (CSE) u organizaciji Udruge studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske.

Od prve godine studija surađuje s časopisom Medicinar. 2016. godine postaje urednik u navedenom časopisu.

Služi se engleskim i njemačkim jezikom.