

Trovanje mrazovcem i zamjena za medvjedi luk

Žuntar, Irena; Bušić, Martina

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2018, 74, 273 - 286**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:339129>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-18**



Repository / Repozitorij:

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



Trovanje mrazovcem i zamjena za medvjedi luk

IRENA ŽUNTAR, MARTINA BUŠIĆ

Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
A. Kovačića 1, 10 000 Zagreb

UVOD

Od davnina su ljudi uočili ljekovita, ali i otrovna svojstva biljaka. Tako se razvijala pučka medicina, prenoseći iskustva i znanja o biljkama usmenim, a kasnije pisanim putem. Danas su sintetski lijekovi uvelike zamijenili prirodne metode liječenja, ali znanja o ljekovitosti određenih biljaka i dalje se proširuje te nailaze na njihovu praktičnu primjenu. Trovanja biljnim otrovima nisu česta, a hoće li neka biljka biti lijek ili možda otrov sa štetnim učinkom na zdravlje ovisi između ostaloga kako o karakteristikama biljnog otrova tako i karakteristikama organizma, dobi, zdravstvenom stanju, o dozi, načinu pripreme, putu unosa, načinu upotrebe i drugo. Tijekom cijele godine, a osobito u proljeće, prakticiraju se primjerice kure čišćenja organizma pomoću raznih zeljastih pripravaka i objeda. No, potreban je velik oprez kod sakupljanja i potrošnje bilja, tzv. divljeg zelja kojem pripada i medvjedi luk. Cilj ovog rada je obrada dvije biljke, mrazovca i medvjedeg (divljeg) luka, koje se zbog svoje sličnosti u morfologiji i staništu, mogu lako zamijeniti, te dovesti do fatalnih posljedica. Mrazovac, za razliku od jestivog medvjedeg luka, sadrži snažan toksin kolhicin. Ovim radom želi se upozoriti na oprez kod sakupljanja samoniklih biljaka kao i na moguće štetne posljedice na zdravlje ljudi ako se jestiva biljka zamijeni otrovnom. Namjera je istaknuti značaj brze dijagnoze u slučaju trovanja kolhicinom kako bi se spriječio mogući smrtni ishod i povećali izgledi liječenja. Također, skreće se pažnja na značajnu ulogu zdravstvenih radnika, pa tako i farmaceuta, u postupku terapije osoba otrovanih kolhicinom, ali i prevenciji i edukaciji opće populacije (1, 2).

MATERIJALI I METODE

Za izradu ovog rada korišteni su udžbenici te znanstveni i stručni radovi prema ključnim riječima: *Colchicum autumnale*, colchicine, colchicine poisoning, colchicine overdose, colchicine toxicity, colchicine intoxication, kolhicin i *Allium ursinum*, kako na engleskom tako i na hrvatskom jeziku.

REZULTATI I RASPRAVA

Medvjedi luk (*Allium ursinum* L.)

Medvjedi luk (*Allium ursinum* L., slika 1.) (6) samonikla je proljetna i trajna biljka koja se u narodu najčešće pojavljuje pod imenima crijemuš, sre-muš, divlji luk i pasiji češanj, a u današnje vrijeme dobiva na značenju zbog mogućeg dobrog djelovanja na zdravlje te kao hrana ili dodatak hrani, u obliku salata, kremastih juha, variva, jela od mesa i ribe, a koriste se listovi i lukovice (3–5).

Pripada porodici Amaryllidaceae (5, 7), a pojavljuje se u Europi i Sjevernoj Aziji. Raste u našim šumama i može ga se naći pojedinačno ili u velikim skupinama. Dobrom rastu pogoduje vlažno tlo i humusom bogate bjelogorične šume uz potoke i šumske putove. Rod *Allium* obuhvaća otprilike 700 vrsta od čega se svega nekoliko koristi kao ljudska hrana. U bližoj povijesti, pozitivan učinak kultiviranih vrsta (luk, češnjak, poriluk) na zdravlje je sve više i više postao tema rasprava, kao i učinak nekoliko pripravaka koji se primjenjuju kao fitofarmaceutici. Osim toga neke samonikle vrste tog roda se koriste u prehrani, uglavnom kao ljekovito ili začinsko bilje (5, 8–10). Najkarakterističnije sastavnice medvjedeg luka su spojevi koji sadrže sumpor, od kojeg potječe

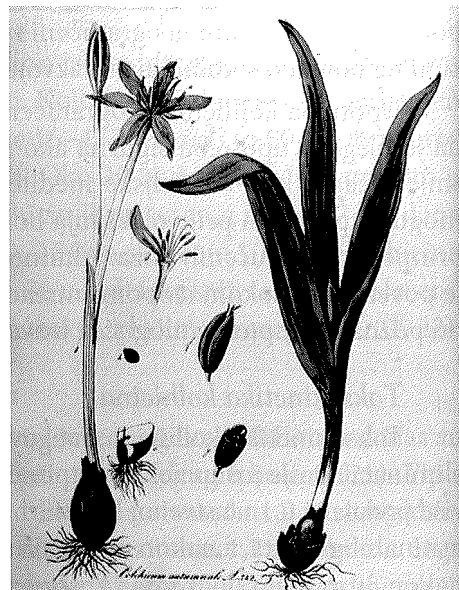


Slika 1. Medvjedi luk, *Allium ursinum* L. (6)

miris luka, zatim fenoli i steroidni glikozidi te ostali sastojci kao što su lektini, polisaharidi, masne kiseline i pigmenti (10). Brojna *in vivo* i *in vitro* istraživanja pokazala su značajan potencijal medvjedeg luka u prevenciji i liječenju bolesti kardiovaskularnog sustava. Također, medvjedi luk ima inhibitorni učinak na agregaciju trombocita i sintezu kolesterola, a ima i protuupalno djelovanje. Glutamil peptidi iz listova medvjedeg luka imaju ACE-inhibitorno djelovanje te tako pomažu smanjenju povišenog krvnog tlaka. U tradicionalnoj medicini medvjedi luk se koristio kao antimikrobno sredstvo s primjenom izvana i iznutra, a današnje studije taj su učinak i potvrdile u širokom antimikrobnom spektru (10). Ekstrakt cvjetova pokazao je značajnu antifungalnu aktivnost koja pozitivno korelira sa sadržajem alicina, a antioksidativno djelovanje medvjedeg luka proizlazi iz poznatih antioksidativnih sastojaka, flavonoida i karotenoida, ali i antioksidativnih enzima kao što su katalaza, peroksidaza i superoksid dismutaza (10). Nadalje, *in vitro* studije ukazale su na antitumorsko djelovanje ekstrakata medvjedeg luka u pokusu sa staničnim linijama, a taj učinak pripisuje se hlapljivom sastojku, dialil disulfidu. Uz brojne pozitivne učinke, medvjedi luk ima i neke neželjene, a odnose se na štetan učinak na eritrocite uz razvijanje hemolize koja je zabilježena u domaćih životinja. Iako takav učinak nije zabilježen u ljudi preporuča se oprez u konzumaciji medvjedeg luka ljudima koji imaju neuobičajeno osjetljive eritrocite na oksidativno oštećenje. Također, potreban je oprez kod osoba koje uzimaju antikoagulantnu terapiju kao i oprez zbog mogućeg alergenog djelovanja nekih od sastojaka medvjedeg luka, što je opisano u literaturi (10).

Mrazovac (*Colchicum autumnale* L.)

Mrazovac (*Colchicum autumnale* L., slika 2.) (11) pripada porodici Colchicaceae (5, 7). Otporna je lukovičasta trajnica podrijetlom iz Velike Britanije. Naziva se još i voćak, jesenski šafran, livadni šafran ili gola dama. Svi dijelovi ove biljke su otrovni stoga je vrlo važno znati razliku između biljaka koje rastu na istom staništu te su sličnog izgleda. Na svojim prirodnim staništima, mrazovac obično



Slika 2. Mrazovac, *Colchicum autumnale* L. (11)

raste na livadama i pašnjacima, na nizinskim terenima uz rijeke. Cvate u jesen, ubičajeno u rujnu, i u vrijeme cvatnje iz lukovice izraste samo cvijet – bez listova. Ovo je vrlo karakteristično za mrazovac, i otud i naziv »gola dama«. Cvjetne stapke su blijedo ružičastoljubičaste, a cvjetovi nježno ružičastoljubičaste boje (5, 12).

Cijela biljka sadrži preko 40 alkaloida, a glavni je kolhicin (Colchicinum). Kolhicin ima benzo-cikloheptano-tropolonsku strukturu; sastoji se od jednog aromatskog šesteročlanog i dva sedmeročlana prstena. Dušik je u obliku acetilirane primarne aminoskupine i nije vezan u heterociklu, pa nema izražena bazična svojstva. Alkaloidi u mrazovcu su postojani nakon skladištenja, sušenja i učinka visokih temperatura. Ukupan sadržaj alkaloida u mrazovcu kreće se od 0,1–2,0 %, a kolhicin je zastupljen sa 50–70 %. Najveće koncentracije kolhicina nalaze se u cvjetovima i sjemenkama iako su svi dijelovi biljke otrovni. Sadržaj alkaloida je 0,5–1,2 % u sjemenkama, 1,2–2,0 % u svježim cvjetovima, 0,15–0,4 % u svježim listovima i 0,1–0,6 % u gomolju (12, 13).

Kolhicin

Kolhicin je glavni alkaloid mrazovca, a djelovanje mu je protuupalno, antimitotičko i antifibrotičko. Godine 2009. Američka agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) (14) odobrila ga je za liječenje gihta i obiteljske mediteranske groznice (engl. *Familial Mediterranean fever*, FMF). Također može biti značajan u terapiji drugih bolesti kao što su ponavljajući perikarditis, skleroderma, Behcetov sindrom i Sweetov sindrom, ali su podaci o tim liječenjima ograničeni i upitne vrijednosti (15). Neke studije ukazuju na potencijal kolhicina u razvoju novih lijekova protiv karcinoma (16).

Upotreba kolhicina je ograničena zbog njegove toksičnosti. Može se reći da je njegova upotreba sigurna ako se primjenjuje po utvrđenim terapijskim smjernicama kod »obiteljske mediteranske groznice«. No, nepoželjni učinci mogu se pojaviti i prije olakšanja boli kod akutnog napada boli gihta, unatoč primjeni preporučenih doza. Akutno trovanje kolhicinom je rijedak slučaj, ali je povezan s visokom stopom smrtnosti, stoga je bitno da kliničari na vrijeme prepoznaju simptome mogućeg trovanja kolhicinom (17).

Toksokinetika kolhicina

Toksokinetika kolhicina, njegova apsorpcija, metabolizam, distribucija i eliminacija, nije još uvijek u potpunosti poznata, ali je protekom vremena sve više podataka u znanstvenoj literaturi (2). Kolhicin se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta, a nakon unošenja u organizam, postiže vršnu koncentraciju nakon 30 minuta do 3 sata. Apсорpcija nije značajno odgođena čak ni nakon predoziranja. Kolhicin prolazi značajan hepatički metabolizam »prvog prolaza«,

koji uvjetuje njegovu relativno nisku bioraspoloživost, 25–50 % (18). Nakon apsorpcije, kolhicin se brzo distribuira po svim tkivima, gdje se veže na unutarstanične elemente. U terapijskim dozama vezivanje na proteine je 10–50 %, a volumen distribucije varira između 2 i 12 L/kg, ali dostiže čak 21 L/kg kod predoziranja (19). Kolhicin se primarno metabolizira u jetri preko citokrom enzima P450, izoenzima CYP-3A4, i uključuje deacetilaciju i demetilaciju. Kolhicin i njegovi metaboliti značajno enterohepatički cirkuliraju (20). Bubrezi imaju važnu ulogu u klirensu kolhicina, koji je značajno smanjen kod pacijenta s renalnom i jetrenom insuficijencijom. Lijekovi kao što su klaritromicin i ciklosporin, inhibiraju P-glikoprotein (P-gp) i ATP-aza crpku, kodiranu s MDR1 (ABCB1) genom, mogu dodatno potencirati toksičnost kolhicina. Inhibicija P-glikoproteina rezultira s jedne strane povećanim opsegom apsorpcije iz gastrointestinalnog trakta i s druge strane, smanjenim izlučivanjem kolhicina iz hepatocita, što sve zajedno dovodi do povećanja koncentracija kolhicina u serumu i unutar stanice. Veća unutarstanična koncentracija rezultira većom inhibicijom tubulina što pojačava toksičnost. Glavni lijekovi koji djeluju kao inhibitori CYP-3A4 enzima, koji mogu ući u interakciju s kolhicinom su klaritromicin, eritromicin, ketokonazol te sok grejpa. Također, istodobna primjena kolhicina i statina (fluvastatin, lovastatin, pravastatin) može dovesti do miopatrije pri čemu mehanizam ove interakcije nije u potpunosti poznat, ali se smatra da uključuje poremećaje citoskeleta stanice i od statina i kolhicina. Poluvrijeme eliminacije kod oralne ingestije kolhicina je 4,4–16 sati u terapijskom doziranju, a kod trovanja može doseći od 11 do 23 sata. Kolhicin se može dokazati u leukocitima i u urinu, čak devet dana nakon jedne intravenske doze. Njegovo poluvrijeme života u leukocitima je 60 sati. Kolhicin se izlučuje nepromijenjen ili u obliku metabolita. Urinom se izlučuje 16–47 % doze, i to 50–70 % nepromijenjeno, a 30–50 % u obliku metabolita. Oko 20 % doze izluči se urinom u prva 24 sata, a 27,5 % u prvih 48 sati. Kolhicin je prisutan u urinu i 7–10 dana nakon unošenja. Putem žuči se izlučuje 10–25 %, a stolicom 10–50 % kolhicina u prvih 48 sati. Kolhicin se akumulira najviše u koštanoj srži, testisima, slezeni, bubrezima, srcu, jetri i gastrointestinalnom traktu, plućima i mozgu (17, 21, 22).

Terapijske i toksične doze kolhicina

Kolhicin se u terapijske svrhe koristi u liječenju gihta i FMF-a, a danas su u znanstvenoj literaturi opisane i moguće primjene u drugih bolesti (21). Tipične doze za oralnu primjenu kolhicina kod FMF-a su između 1,2 i 2,4 mg/dan, dok je kod akutnog napada gihta preporučeno doziranje 1,2 mg nakon čega slijedi doza od 0,6 mg kod prvog znaka upale, a za profilaksu se primjenjuje režim doziranja tri do četiri puta tjedno, po 0,5–0,6 mg/dan. Doziranje ovisi o

dobi te naročito o funkcionalnom stanju bubrega i jetre. FDA je povukla odobrenje za intravenske pripravke. Rizik od ozbiljnih sistemskih trovanja s primjenom intravenskih pripravaka kolhicina je povećan, djelomično i zbog izostanka ranih, upozoravajućih gastrointestinalnih simptoma trovanja (17).

Prema podacima iz Agencije za lijekove i medicinske proizvode, kolhicin kao lijek nije odobren u Republici Hrvatskoj dok u susjednoj Bosni i Hercegovini, na stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode postoji dokument, Izvještaj o uvozu lijekova koji nemaju dozvolu za stavljanje u promet u Bosni i Hercegovini (u prvoj polovini 2015. godine), u kojemu se nalazi lijek pod nazivom Colchicin agepha, s djelatnom tvari kolhicin u obliku tableta 10 x 0,372 mg (23).

Općenito se može reći da je rizik od trovanja kolhicinom ovisan o dozi. S obzirom da je terapijski indeks primijenjenog kolhicina kao lijeka mali, a što znači preklapanje terapijske i toksične doze, zaključeno je da postotak fatalnih trovanja raste ingestijom 0,5 mg kolhicina na kilogram tjelesne mase kod akutnog trovanja. Gastrointestinalni i koagulacijski poremećaji su zabilježeni čak pri dozama manjim od 0,5 mg/kg, aplazija koštane srži i stopa smrtnosti od 10 % pri unosu 0,5–0,8 mg/kg, te smrt kod doza koje prelaze 0,8 mg/kg kod akutnog trovanja (17).

Kolhicin pokazuje velika odstupanja kada govorimo o dozama koje mogu prouzročiti štetan učinak, trovanje te smrt. Nema jasne granice između terapijske, netoksične, toksične i smrtne doze kolhicina, kako kod odraslih tako ni kod djece. Najmanja prijavljena letalna doza oralne primjene kolhicina se kreće između 7 do 26 mg (17, 24). Smrtni ishodi koji su prijavljeni tijekom intravenske upotrebe govore o količini od 18 mg primijenjenoj kroz 11 dana, 10 mg primijenjenih kroz 5 dana, i 8 mg primijenjenih kroz 3 dana (17). Nasuprot tome, zabilježeni su i slučajevi preživljavanja pojedinačne doze u količini od 60 mg (25). Također, zabilježen je fatalan ishod trovanja najmlađeg pacijenta, koji je imao tek 12 mjeseci (26). Slučaj pacijentice koja je preživjela ingestiju od 350 mg kolhicina iz 1966. opetovano se citira u znanstvenoj literaturi (27), a postoji opravdana sumnja da je količina ipak precijenjena (17).

Schulz i sur. (28) su 2012. prema podacima iz literature načinili tablicu preko 1 000 lijekova i ksenobiotika s pripadnim koncentracijama u plazmi za terapijsko područje, toksično i komatozno-smrtno s poluvremenima eliminacije, radi pomoći kod individualizacije terapije za lijekove, dijagnostičke procjene i praćenja akutne i kronične intoksikacije i donošenja forenzičnih i kliničkih ekspertnih mišljenja. U navedenoj tablici nalazi se i kolhicin za koji se navodi da se njegova koncentracija u plazmi u terapijskom području kreće od 0,0003–0,0025 mg/L, u toksičnom području od 0,005 mg/L i 0,019 mg/L, u

komatozno-smrtnom od 0,009 mg/L i 0,024 mg/L, a vrijeme polueliminacije, $t_{1/2}$ je 11–32 sata.

Mehanizam toksičnosti kolhicina

Kolhicin se veže za unutarstanični protein tubulin te sprječava njegove alfa i beta oblike da se polimeriziraju u oblike mikrotubula. Ovaj poremećaj u mreži mikrotubula uzrokuje oštećenje skupa proteina u Golgijevom aparatu, smanjuje endocitozu i egzocitozu, mijenja oblik stanice, smanjuje pokretljivost stanice, i zaustavlja mitozu. U toksičnim dozama, kolhicin zaustavlja mitozu u stanju metafaze upravo zbog njegovog djelovanja na funkciju mikrotubula o kojoj ovisi odvajanje kromosoma čime se sprječava podjela stanice. Ovaj učinak pojavljuje se u svim stanicama tijela te je uzrokom toksičnog učinka na brojne organe organizma. Najjače pogođeni su koštana srž, gastrointestinalni trakt i folikuli kose, jer se u tim područjima stanice intenzivno dijele. Poremećaj mreže mikrotubula također dovodi do smanjene ekspresije adhezivnosti molekula na membrane neutrofila koje su bitne za proizvodnju citokina. Kolhicin može izravno utjecati na stanice miokarda. Taj je efekt povezan s vezivanjem kolhicina za mikrotubule u miocitima koje interferiraju sa srčanom provodljivosti i kontraktilnosti. Inhibicija drugih važnih funkcija mikrotubula, kao što su citoplazmatska pokretljivost i izvanstanična sekrecija hormona i neurotransmitera, kod primjene toksičnih doza, može biti uključena u razoran proces sistemskog kolapsa organizma. Kolhicin također inhibira otpuštanje histamina iz mastocita, inhibira sekreciju inzulina iz gušterače, uzrokuje depresiju središnjeg dišnog sustava, uzrokuje hipertenziju vazomotornom stimulacijom te pojačava odgovor pacijenta na simpatomimetička sredstva. Opisan je višestruki učinak kolhicina na imunostanični sustav te u novije doba inhibitorni učinci na makrofazima, neutrofilima i stimulacija sazrijevanja dendritičkih stanica i prezentacije antigena (17, 21).

S obzirom da je pokretljivost spermija ovisna o funkciji mikrotubula, teoretski ona može biti smanjena kod trovanja kolhicinom. Nadalje, *in vitro* studije su pokazale da je koncentracija kolhicina koja uzrokuje oštećenje pokretljivosti spermija 3000 puta veća od koncentracije koja se postiže kada se kolhicin koristi u terapijskim dozama. Male količine kolhicina pronađene su u uzorcima krvi pupkovine, što upućuje na to da kolhicin prolazi kroz placentu (29). Studija koja je obuhvatila 548 trudnica s kroničnom primjenom kolhicina u terapiji FMF-a, stopa poremećaja pri porodu i kromosomskih anomalija bile su u skladu s generalnom populacijom (30). Kolhicin je nađen i u majčinom mlijeku, te se može vezati za masne kiseline i proteine. Krivulja ovisnosti vremena i koncentracije kolhicina u mlijeku je paralelna s koncentracijskom krivuljom u serumu (31). S obzirom da rast i razvoj djeteta podrazumijeva i

intenzivno dijeljenje stanica, pratio se i mogući učinak kolhicina kod djece koja su bila na dugotrajnoj terapiji (0,5–1 mg/dan) pri čemu je studija pokazala rast djece u skladu s normalnim prosjekom (32). Također, studija praćenja 231 trudnoće pokazala je da kolhicin korišten u terapiji majki s FMF-om nije imao štetan učinaka ni na majku niti dijete (33).

Trovanje kolhicinom – zamjena za medvjedi luk

Trovanje kolhicinom je hitno toksično stanje koje zahtjeva brzu intervenciju. Na akutno trovanje kolhicinom može se posumnjati u slučaju da pacijent ima izražene simptome gastroenterokolitisa nakon obroka samoniklog bilja ili ako je poznata količina unesenog kolhicina kod terapijske primjene. Kliničke faze trovanja i simptomi u ovisnosti o vremenu od ingestije prikazani su u tablici 1.

Tablica 1. Kliničke faze trovanja kolhicinom*

Faza	Vrijeme nastupanja simptoma	Simptomi
1. Gastrointestinalna faza	0–24 sata poslije ingestije	mučnina, povraćanje, proljev, abdominalna bol, hipovolemija, leukocitoza
2. Sistemska zatajivanje organa	1–7 dana poslije ingestije	sindrom poremećaja dišnog sustava, srčane aritmije, zatajivanje srca, arrest, encefalopatija, edem mozga, konvulzije, zatajenje bubrega, zatajenje jetre, diseminirana intravaskularna koagulacija, depresija koštane srži, pancitopenija hemoliza, metabolička oštećenja: metabolička acidoza, hipokalemija, hiponatremija, hipokalcemija, hipoglikemija (ili hiperglikemija), hipofosfatemija miopatija, neuropatija, sekundarna sepsa
3. Oporavak	7–21 dan poslije ingestije	oporavak oštećenja organa poboljšanje krvne slike (leukociti) alopecija

*priredeno prema Finkelstein i sur. (17)

Osnovne laboratorijske pretrage za pacijenta za kojeg se sumnja na trovanje kolhicinom uključuje mjerenje kompletne krvne slike, glukoze, elektrolita, testove funkcije bubrega i jetre, testove koagulacije, kreatin kinaza, kalcij, fosfor, magnezij, plinovi u arterijskoj krvi, radiografija, urinokultura te kontinuirano praćenje EKG-a (17, 34). Ovisno o kliničkoj slici može se učiniti analiza

troponina, fibrinogena, produkata fibrinogena i ehokardiografija. Kod žena preporuča se učiniti test na trudnoću. Kliničare bi na mogućnost trovanja kolhicinom, a u slučaju oštećenja funkcije organa, mogao upozoriti nalaz hematološkog obrisa krvi, koji pokazuje toksičnu vakuolizaciju, veliku displaziju i karioreksiju (razgradnja jezgre unutar citoplazme) (17).

Koncentracije kolhicina u biološkim uzorcima, najčešće krvi i urinu, određuju se kromatografskom tehnikom primjerice, tekućinskom kromatografijom spregnutom s masenom spektrometrijom (engl. *liquid chromatography-mass spectrometry*, LC-MS) (35).

Postupak kod sumnje na trovanje kolhicinom, ako se primjerice radi o pogoršanju zdravstvenog stanja osobe nakon konzumacije obroka samoniklog bilja, uključuje dekontaminaciju gastrointestinalnog trakta aktivnim ugljenom i pražnjenje želučanog sadržaja. Tehnike izvantjelesne eliminacije, hemodijaliza i hemoperfuzija, nisu učinkovite zbog velikog volumena distribucije. Specifičnog antidota nema te je terapija simptomatska i suportivna. Poslije dekontaminacije valja nastaviti s intenzivnom njegom. Briga o otrovanoj osobi potrebna je u skladu s načelima intenzivne skrbi, a može biti otežana ukoliko istovremeno dolazi do oštećenja više organa. Potrebno je praćenje EKG-a te redovne hematološke i biokemijske pretrage. Tretman oporavka uključuje promišljenu upotrebu intravenskih infuzija za postizanje acidobazne ravnoteže i elektrolita. U terapiju je također potrebno uključiti i vazopresorne lijekove, antiaritmike, te antibiotike širokog spektra da bi spriječili sekundarne infekcije ili vrućicu. Ako je potrebno, u stanju leukopenije, ili kao prevencija razvitka septikemije, daje se stimulirajući faktor kolonija granulocita koji će ubrzati proizvodnju neutrofila (14, 34, 36). U literaturi je opisan uspješan slučaj primjene specifičnih protutijela, fab fragmentima, u teško otrovanog pacijenata, ali nisu komercijalno dostupni i u širokoj upotrebi (37).

Trovanja kolhicinom mogu biti slučajna i namjerna. Zabilježeni su pokušaji suicida sa smrtnim ishodom (38) te smrtni ishodi tijekom korištenja kolhicina u terapijske svrhe (39). Osim u ljudi trovanja su zabilježena i u domaćih životinja (40). U literaturu su opisana trovanja kolhicinom i sa smrtnim ishodom kao slučajna trovanja zbog zamjene medvjedeg luka s mrazovcem. S obzirom da su prepoznata povoljna svojstva medvjedeg luka, a često se promovira i kao fitofarmaceutik, postoji rizik od trovanja zbog zamjene s mrazovcem, slučajno, greškom u sakupljanju, pa čak i kod iskusnih poznavatelja samoniklog bilja. Tako su se listovi mrazovca našli u salatama, pestu, juhama i koristili kao začim te bili uzrokom trovanja ljudi u Njemačkoj, Sloveniji, Austriji, Švicarskoj, Italiji, Bosni i Hercegovini i Hrvatskoj (34, 36, 41–47). Osim u znanstvenoj literaturi, trovanja zbog zamjene u Hrvatskoj su bila popraćena u glasilima, pisanim i elektroničkim, putem kojih su dane upute i upozorenja (48–50).

Prema dostupnim podacima iz literature; koncentracije kolhicina kod koje nastupa otrovanje (0,5 mg/kg), koncentracije sa smrtnim ishodom (0,8 mg/kg), sadržaja alkaloida u svježim listovima mrazovca (ukupno 0,15–0,4 % alkaloida, a najveći dio odnosi se na kolhicin, oko 70 %); može se, unatoč tanke linije između terapijske i toksične doze, izračunom teoretski predvidjeti, da će osoba prosječne mase 70 kg konzumacijom 2 lista mrazovca (jedan list oko 5 g) unijeti u organizam toksičnu dozu kolhicina, koja može rezultirati i smrću (0,15 mg/kg, 10 mg; 0,43 mg/kg, 30 mg) jer se najmanja prijavljena letalna doza oralne primjene kolhicina kretala između 7 do 26 mg. Prognoza je ovisna ne samo o dozi kolhicina već i o stanju organizma, poglavito funkcionalnom stanju jetre i bubrega, interakciji kolhicina s lijekovima kao i drugim činiteljima. Do smrti dolazi zbog kardiovaskularnog kolapsa, respiratornog zatajenja i leukopenije s infekcijom.

Raspoznavanje medvjedeg luka i mrazovca – sličnosti i razlike

Mnogi iskusni sakupljači samoniklog bilja se slažu da je najlakše raspoznavanje ove dvije biljke, intenzivan miris medvjedeg luka »po češnjaku«. Preporuča se malo protrljati lukovicu među prstima kako bi se uvjerali da u ruci držimo jestivi medvjedi luk. No, ostatni miris luka na prstima i u nosnicama može vrlo lako zavarati kod sljedeće provjere ubranog lista, pa tako zbog nepouzdanosti metode provjere, u košaru može zalutati i pokoji list mrazovca umjesto medvjedeg luka. Osim ranije opisanih biljnih karakteristika mrazovca i medvjedeg luka, može se istaknuti da im se razlikuje vrijeme cvatnje te izgled cvjetova. Medvjedi luk cvate od travnja do lipnja, i ima karakterističan cvat s bijelim zvjezdastim cvjetovima dok mrazovac procvate tek na jesen, s ljubičastim cvjetovima. Također, razlikuju se i po lukovicama i po mjestu staništa. Mrazovac uglavnom raste na vlažnim livadama i pašnjacima, a medvjedi luk u sjeno-vitim i vlažnim listopadnim šumama, uz rubove šume i među grmljem (10, 12, 51). Čest je primjer da rastu na istom području stoga je veća vjerojatnost od slučajne zamjene tih biljaka. Listovi tih biljaka najviše nalikuju jedni drugima u mlađem stadiju razvoja, stoga se pri sakupljanju treba posavjetovati s iskusnim beračima samoniklog bilja i biti krajnje oprezan (10, 12, 51).

ZAKLJUČAK

Medvjedi luk, *Allium ursinum* L., ima ljekovita i svojstva pogodna za zdravlje s dugom tradicijom korištenja. U današnje se vrijeme često promovira i kao fitofarmaceutik, u zaštiti od ateroskleroze i drugih bolesti te u takozvanim proljetnim kurama čišćenja organizma. Zbog sličnosti u morfologiji i staništu, može se pri sakupljanju lako zamijeniti otrovnim mrazovcem, *Colchicum autumnale* L., što može završiti fatalno. Mrazovac sadrži otrovni alkaloid kolhicin u

svim dijelovima biljke te iako je kolhicin odobrila FDA kao terapijsko sredstvo, zbog tanke granice terapijske i toksične doze, zabilježeni su u literaturi i smrtni slučajevi tijekom terapije. Listovi tih biljaka najviše nalikuju jedni drugima u mlađem stadiju razvoja, stoga se pri sakupljanju treba posavjetovati s iskusnim sakupljačima samoniklog bilja i biti krajnje oprezan. Antidota nema, tehnike izvantjelesne eliminacije su neprimjenjive, terapija je suportivna i simptomatska, a na akutno trovanje kolhicinom može se posumnjati u slučaju da pacijent ima izražene znakove gastroenterokolitisa nakon obroka samoniklog bilja. Od velike je važnosti prepoznavanje ranih gastrointestinalnih znakova trovanja te pacijentima pružiti hitnu pomoć i zbrinjavanje u jedinicama intenzivne medicinske skrbi, da bi se ublažio ili spriječio letalan ishod nesretnog slučaja trovanja. Disfunkcija jetre i bubrega kao i neki lijekovi mogu pogoršati prognozu otrovane osobe. Značajnu ulogu u prevenciji trovanja imaju svi dionici zdravstvene zaštite, pa tako i magistri farmacije i medicinske biokemije, edukacijom stanovništva kao i pomoći u postupku farmakoterapije i laboratorijske dijagnostike.

Meadow saffron poisoning and its confusion with wild garlic

I. Žuntar, M. Bušić

A b s t r a c t

Wild garlic, *Allium ursinum* L., has medicinal and beneficial health properties, with the long tradition of use. Nowadays, this plant is often advertised as phytopharmaceutical, having an atheroprotective effect in atherosclerosis, benefits for many other health conditions and use in body detoxification, in so called, spring detox cleanse. Due to the morphological and habit similarities, it can be easily mistaken with the poisonous meadow saffron, *Colchicum autumnale* L., which may be fatal. Meadow saffron contains poisonous alkaloid – colchicine, present in all plant parts but despite having the FDA approval as a therapeutic agent, difference between therapeutic and toxic dose is extremely low. Lethal events were documented and occurred when plant was used as medication as well. Leaves from those two plants, look-alike in the early stages of growth, hence caution is always advised and consultation with an experienced wild plant-pickers as well, if picking on your own. There is no antidote, techniques of extracorporeal elimination are not applicable. Therefore, rescuing is limited to supportive and symptomatic treatment by medical staff. Acute colchicine poisoning is suspected when patient, after the wild plant meal, develops symptoms of gastroenterocolitis. It is extremely important to give the first aid in the early symptoms of poisoning, followed by the intensive care unit

monitoring, with the aim to avoid fatal poisoning event. Hepatic and renal impairment with the use of some drugs, are decreasing the chance of improvement in poisoned patient. In poisoning prevention, important role is on all healthcare workers, including pharmacist and medical biochemists, with their focus on population education, medical treatment and laboratory diagnostics.

Literatura – References

1. Plavšić F, Žuntar I. Uvod u analitičku toksikologiju. Zagreb: Školska knjiga, 2006.
2. Žuntar I, Plavšić F. Otrovi biljaka i životinja. U: Sutlović D, urednik. Osnove forenzične toksikologije. Split: Web knjižara Redak, 2011; 171–210.
3. http://www.gospodarski.hr/Publication/2013/8/medvjedi-luk-ista-krvnih-ila/7802#_Wk_P_ainGUm, datum pristupa: 8.1.2018.
4. <http://www.hrt.hr/278513/magazin/poboljsajte-zdravlje-uz-medvjedi-luk>, datum pristupa: 8.1.2018.
5. Nikolić T. ur. (2015): Flora Croatica baza podataka (<http://hirc.botanic.hr/fcd>). Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, datum pristupa: 8.1.2018.
6. https://en.wikipedia.org/wiki/Allium_ursinum#/media/File:Wild_garlic_allium_ursinum_arp.jpg, datum pristupa: 15.2.2018.
7. <http://www.catalogueoflife.org/annual-checklist/2011/search/all>, datum pristupa 12.3.2018.
8. Wichtl M, Bisset NG. Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals. USA: CRC Press: Boca Raton, FL, 2000.
9. Storsberg J, Schulz H, Keller ERJ. Chemotaxonomic classification of some *Allium* wild species on the basis of their volatile sulphur compound. *J Appl Bot.* 2002; 77:160–162.
10. Sobolewska D, Podolak I, Makowska-Wąs J. *Allium ursinum*: botanical, phytochemical and pharmacological overview. *Phytochem Rev.* 2015; 14:81–97.
11. https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Colchicum_autumnale_%E2%80%94Flora_Batava_%E2%80%94Volume_v10.jpg, datum pristupa: 15.2.2018.
12. Kuštrak D. Farmakognozija – Fitofarmacija. Zagreb: Golden marketing – Tehnička knjiga, 2005; 567–570.
13. Teuscher E, Lindequist U. Tropanalkaloide (Tropane alkaloid). U: Biogene amine. 2nd ed. Germany: Gustav Fischer, Stuttgart, 1994; 388–392.
14. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm174382.htm>, datum pristupa: 8.1.2018.
15. Bhat A, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Colchicine revisited. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1173:766–773.
13. Crielaard BJ, van der Wal S, Le HT, Bode AT, Lammers T, Hennink WE, Schiffelers RM, Fens MH, Storm G. Liposomes as carriers for colchicine-derived prodrugs: vascular disrupting nanomedicines with tailorable drug release kinetics. *Eur J Pharm Sci.* 2012; 45:429–435.
17. Finkelstein Y, Aks SE, Hutson JR, Juurlink DN, Nguyen P, Dubnov-Raz G, Pollak U, Koren G, Bentur Y. Colchicine poisoning: the dark side of an ancient drug. *Clin Toxicol.* 2010; 48:407–414.

18. Rochdi M, Sabouraud A, Baud FJ, Girre C, Venet R, Scherrmann JM. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of colchicine after i.v. and oral administration in healthy human volunteers and elderly subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994; 46:351–354.
19. Rochdi M, Sabouraud A, Baud FJ, Bismuth C, Scherrmann JM. Toxicokinetics of colchicine in humans: analysis of tissue, plasma and urine data in ten cases. *Hum Ex Toxicol.* 1992; 11:510–516.
20. Tateishi T1, Soucek P, Caraco Y, Guengerich FP, Wood AJ. Colchicine biotransformation by human liver microsomes. Identification of CYP3A4 as the major isoform responsible for colchicine demethylation. *Biochem Pharmacol.* 1997; 53:111–116.
21. Leung YY, Yao Hui LL, Kraus VB. Colchicine - Update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum.* 2015; 45:341–350.
22. Slobodnick A, Shah B, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Update on colchicine, 2017. *Rheumatology.* 2018; 57:i4–i11.
23. <http://www.almbih.gov.ba>, datum pristupa: 5.1.2018.
24. Dickinson M, Juneja S. Haematological toxicity of colchicine. *Br J Dermatol.* 2009; 146:465.
25. Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E, Taboulet P, Lang J, Busmuth C, Rouzioux JM, Scherrmann JM. Brief report: treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab fragments. *N Engl J Med.* 1995; 332:642–645.
26. Atas B, Caksen H, Tuncer O, Kirimi E, Akgun C, Obadas D. Four children with colchicine poisoning. *Hum Ex Toxicol.* 2004; 23:353–356.
27. Gooneratne BW. Massive generalized alopecia after poisoning by *Gloriosa superba*. *Br Med J.* 1966; 1:1023–1024.
28. Schulz M, Iwersen-Bergmann S, Andresen H, Schmoldt A. Therapeutic and toxic blood concentrations of nearly 1 000 drugs and other xenobiotics. *Crit Care.* 2012; 16:R136.
29. Amoura Z, Scherrmann JM, Wechsler B, Zerah X, Goodeau P. Transplacental passage of colchicine in familial Mediterranean fever. *J Rheumatol.* 1994; 21:383–383.
30. Berkenstadt M1, Weisz B, Cuckle H, Di-Castro M, Guetta E, Barkai G. Chromosomal abnormalities and birth defects among couples with colchicine treated familial Mediterranean fever. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 193:1513–1516.
31. Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M. Colchicine in breast milk of patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1996; 39:1213–1217.
32. Zemer D, Livneh A, Danon YL, Pras M, Sohar E. Long-term colchicine treatment in children with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum.* 1991; 34:973–977.
33. Rabinovitch O, Zemer D, Kukia E, Sohar E, Mashiach S. Colchicine treatment in conception and pregnancy: two hundred thirty-one pregnancies in patients with familial Mediterranean fever. *Am J Reprod Immunol.* 1992; 28:245–246.
34. Brnčić N, Visković I, Perić R, Dirlić A, Vitezić D, Cuculić D. Accidental plant poisoning with *Colchicum autumnale*: report of two cases. *Croat Med J.* 2001; 42:673–675.

35. Beyer J, Drummer OH, Maurer HH. Analysis of toxic alkaloids in body samples. *Forensic Sci Int.* 2009; 185:1–9.
36. Brvar M, Ploj T, Kozelj G, Mozina M, Noc M, Bunc M. Case report: fatal poisoning with *Colchicum autumnale*. *Crit Care.* 2004; 8:R56–R59.
37. Baud FJ, Sabouraud A, Vicaut E, Taboulet P, Lang J, Bismuth C, Rouzioux JM, Scherrmann JM. Brief report: treatment of severe colchicine overdose with colchicine-specific Fab fragments. *N Engl J Med.* 1995; 332:642–645.
38. Nagesh KR, Menezes RG, Rastogi P, Naik NR, Rasquinha JM, Senthilkumaran S, Fazil A. Suicidal plant poisoning with *Colchicum autumnale*. *J Forensic Leg Med.* 2011; 18:285–287.
39. Mullins M1, Cannarozzi AA, Bailey TC, Ranganathan P. Unrecognized fatalities related to colchicine in hospitalized patients. *Clin Toxicol.* 2011; 49:648–652.
40. Kupper J, Rentsch K, Mittelholzer A, Artho R, Meyer S, Kupferschmidt H, Naegeli H. A fatal case of autumn crocus (*Colchicum autumnale*) poisoning in a heifer: confirmation by mass-spectrometric colchicine detection. *J Vet Diagn Invest.* 2010; 22:119–122.
41. Hermanns-Clausen M, Schindler F, Stedtler U, Zilker T, Felgenhauer N. Verwechslungsgefahr im Frühjahr: Bärlauch und Herbstzeitlose. Warnen Sie Ihre Patienten vor dem tödlichen Salat! *MMW-Fortschr Med.* 2006; 148: 45–46.
42. Gabršček L, Lesnicar G, Krivec B, Voga G, Sibanc B, Blatnik J, Jagodic B. Accidental poisoning with autumn crocus. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004; 42:85–8.
43. Klintschar M, Beham-Schmidt C, Radner H, Henning G, Roll P. Colchicine poisoning by accidental ingestion of meadow saffron (*Colchicum autumnale*): pathological and medicolegal aspects. *Forensic Sci Int.* 1999; 106:191–200.
44. Colombo ML, Assisi F, Puppa TD, Moro P, Sesana FM, Bissoli M, Borghini R, Perego S, Galasso G, Banfi E, Davanzo F. Exposures and intoxications after herb-induced poisonings: a retrospective hospital-based study. *J Pharm Sci & Res.* 2009; 2:123–136.
45. Sundov Z, Nincevic Z, Definis-Gojanovic M, Glavina-Durdov M, Jukic I, Hulina N, Tonkic A. Fatal colchicine poisoning by accidental ingestion of meadow saffron-case report. *Forensic Sci Int.* 2005; 149:253–256.
46. Bajramović-Omeragić L, Čalkić L, Hadžić E, Aličković I. Nenamjerno otrovanje biljkom mrazovcem (*colchicum autumnale*). *Lijec Vjesn.* 2015; 137:288–291.
47. Martina Bušić, Mrazovac – trovanje kolhicinom i zamjena za medvjedi luk, diplomski rad. Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Zagreb, 2013.
48. <https://dnevnik.hr/vijesti/hrvatska/petero-se-otrovalo-mrazovcem-lijecnici-pozivaju-na-oprez.html>, datum pristupa: 9.1.2018.
49. <http://www.index.hr/vijesti/clanak/zamijenili-zdravi-medvjedji-luk-s-otrovnombiljkom-dvoje-mrtvih-jedna-osoba-kriticno/615485.aspx>, datum pristupa: 9.1.2018.
50. <https://www.youtube.com/watch?v=ycAEU-HI-JA>, datum pristupa: 9.1.2018.
51. <http://www.naturala.hr/mrazovac-ili-medvjedi-luk-ravnajte-se-po-njuhu/1053/>, datum pristupa 11.3.2018.

Primljeno 19. veljače 2018.