

**ОДЛОЖЕНА И ПОГРЕШНА ДИЈАГНОЗА ЕНВЕНОМАЦИЈЕ УСЛЕД УЈЕДА ЗМИЈЕ НА
УРГЕНТНОМ ОДЕЉЕЊУ: СЕРИЈА СЛУЧАЈЕВА ПЕТ ПАЦИЈЕНАТА И КЛИНИЧКЕ ПОСЛЕДИЦЕ**

Кенан Озоглу, Сајгин Чанга, Мехмет Алкан, Мустафа Полат, Али Каракуш

Универзитет Мустафа Кемал у Хатају, Медицински факултет, Одељење за ургентну медицину, Хатај, Турска

**DELAYED DIAGNOSIS AND MISDIAGNOSIS OF SNAKEBITE ENVENOMATION IN THE EMERGENCY
DEPARTMENT: A CASE SERIES OF FIVE PATIENTS AND THEIR CLINICAL CONSEQUENCES**

Kenan Özoglu, Saygin Çanga, Mehmet Alkan, Mustafa Polat, Ali Karakuş

Hatay Mustafa Kemal University Faculty of Medicine, Department of Emergency Medicine, Hatay, Türkiye

Сажетак

Уједи змија представљају значајан јавноздравствени проблем, посебно у Источно-медитеранском и Југоисточно-анаболијском региону Турске. Једна од најважнијих варијабли које одређују клинички исход је благовремено започињање дијагностичких процедура и примене противотрова. У овој серији случајева представљено је пет случајева уједа змија, у којима је дијагноза каснила или је погрешно постављена у здравственој установи у коју су се пацијенти прво јавили, након чега су се јавили нашој клиници. Циљ је да се размотре нежељена дејства одлагања и постављања погрешне дијагнозе на клинички ток болести, у светлу актуелне литературе. Описано је пет пацијената, старости 30–70 година, три жене и два мушкарца. Сви пацијенти су отпуштени из других здравствених центара након што су се први пут јавили лекару, било само са симптоматским третманом, или са некомплетним одређивањем стадијума и са погрешном дијагнозом; поново су се јавили лекару, овај пут на нашој клиници, у року од једног до шест дана, са све већим локалним и/или системским тегобама. Пацијенти су добили противотров за ујед змије, у дозама које су се кретале од две до 17 ампула; у једном случају је дошло до сепсе, у једном случају до сумње на компартмент синдром, а у једном случају се развила прогресивна коагулопатија (INR: 7,29), акутно оштећење бубрега и дошло је до оштећења миокарда. У овом последњем случају, дошло је до смртог исхода услед отказивања више система органа и срчаног застоја. Остала четири пацијента су отпуштена, уз потпуни опоравак. Одлагање дијагнозе код уједа змије може се довести у везу са повећаним локалним оштећењем ткива и системским компликацијама, већим потребним дозама противотрова и дужом хоспитализацијом; у тешким случајевима, одложено препознавање такође може да допринесе лошим исходима. Повећање свести лекара у примарној здравственој заштити и лекара у руралним срединама о системима за одређивање стадијума уједа змија и процени енвеномације је од кључног значаја за спречавање могућег морбидитета и морталитета.

Кључне речи: ујед змије, енвеномација, одлагање дијагнозе, погрешна дијагноза, противотров

Abstract

Snakebite is a significant public health problem, particularly in the Eastern Mediterranean and South-eastern Anatolia regions of Turkey. One of the most critical variables determining clinical outcome is the timely initiation of diagnosis and antivenom therapy. In this case series, we present five snakebite cases whose diagnosis was delayed or incorrect at the health-care facility where they first presented, and who subsequently presented to our clinic, with the aim of discussing the adverse effects of diagnostic delay and misdiagnosis on clinical course in light of the current literature. Five patients aged 30–70 years, three female and two male, were evaluated. All patients had been discharged from outside centres at their first presentation either with symptomatic treatment alone or with incomplete staging and misdiagnosis; they re-presented to our clinic within 1–6 days with increasing local and/or systemic complaints. Patients received snake antivenom at doses ranging from 2 to 17 vials; one case developed sepsis and tissue necrosis, one case had suspected compartment syndrome, and one case developed progressive coagulopathy (INR 7.29), acute kidney injury, and myocardial involvement. This last case died following multiple organ dysfunction and cardiac arrest. The other four cases were discharged in full recovery. Delayed diagnosis in snakebite may be associated with increased local tissue damage and systemic complications, higher antivenom dose requirements, and prolonged hospital stay; in severe cases, delayed recognition may also contribute to poor outcomes. Increasing the awareness of primary care and rural physicians regarding snakebite staging systems and envenomation findings is critically important for preventing possible morbidity and mortality.

Keywords: snakebite; envenomation; diagnostic delay; misdiagnosis; antivenom

Увод

Уједи змија представљају значајан јавноздравствени проблем који сваке године погађа око 5,4 милиона људи широм света, при чему у 1,8–2,7 милиона случајева долази до енвеномације, а Светска здравствена

Introduction

Snakebite is a major public health problem affecting approximately 5.4 million people worldwide each year, causing envenomation findings in 1.8–2.7 million of them, and has been classified by the World Health Organization

организација (СЗО) их је од 2017. године класификовала као „занемарену тропску болест категорије А”. Према подацима из 2021. године, уједи змија су довели до 81.410–137.880 смртних исхода широм света и приближно троструко толико ампутација или трајних инвалидитета [1, 2].

Од 59 врста змија које су пронађене у Турској, 17 (14 *Viperidae*, 2 *Colubridae*, 1 *Elapidae*) се сматра медицински релевантним. Већина случајева енвеномације у нашој земљи долази од угриза змија из породице *Viperidae*, са цитотоксичним и хемотоксичним дејствима. Према подацима Националног центра за информисање о отровима за период 2018–2020, број пријављених случајева уједа змије повећао се током година (556 у 2018, 655 у 2019, 695 у 2020. години), а сматра се да је стварна инциденција можда и виша него што се пријављује [3]. Унутар недавног националног епидемиолошког истраживања, објављено је да су региони са највећим бројем уједа змија Адана, Мерсин и Хатај, редом [4]. Петогодишња ретроспективна студија спроведена у покрајини Хатај такође је детаљно показала високу учесталост и клиничке карактеристике ових појава унутар наведеног региона [5]; тиме се наглашава потреба за високим степеном свести о поступању у случају уједа змија међу лекарима ургентних одељења и примарне здравствене заштите, који раде у нашој покрајини.

Клиничка слика након уједа змије може бити веома различита, од сувог уједа (без енвеномације) до отказивања више органа и смртних исхода, у зависности од количине и токсичних својстава отрова и одговора домаћина. За усмеравање лечења пацијената и одлука о третману, развијени су клинички системи за одређивање стадијума уједа на основу интензитета локалних и системских симптома (табела 1) [6, 7]. Иако примена противотрова није индикована у стадијуму 0 (суви ујед), благовремена примена одговарајуће дозе противотрова је од кључног значаја у стадијуму 2 и вишим, у присуству прогресивног едема, коагулопатије, хематолошких или реналних симптома, или системске токсичности [6–8].

Делотворност лечења противотровом је блиско повезана са временом његове примене. Један недавни прегледни рад наводи да се време протекло „од уједа до игле” дуже од шест сати доводи у везу са дужим боравком у болници, већом потребом за противотровом, и већим стопама компликација, као и да се морталитет значајно повећао у случајевима где је кашњење дуже од 24 сата [9]. Студија која је спроведена међу педијатријским пацијентима у јужној Индији показала је да је морталитет био 0,8% када је противотров дат у року од

(WHO) as a “Category A neglected tropical disease” since 2017. According to 2021 data, it has resulted in 81,410–137,880 deaths worldwide and approximately three times that number of amputations or permanent disabilities [1, 2].

Of the 59 snake species identified in Turkey, 17 (14 *Viperidae*, 2 *Colubridae*, 1 *Elapidae*) are considered medically important. The majority of envenomation in our country are due to *Viperidae* family snakes with cytotoxic and hemotoxic effects. According to data from the National Poison Information Centre for 2018–2020, the number of reported snakebite cases has increased over the years (556 in 2018, 655 in 2019, 695 in 2020), and it is thought that the true incidence may be higher than reported [3]. A recent national epidemiological assessment reported that the provinces with the highest number of snakebite cases were, respectively, Adana, Mersin, and Hatay [4]. A five-year retrospective evaluation conducted in Hatay province also demonstrated the region’s high incidence and clinical characteristics in detail [5]; this underscores the necessity for emergency department and primary care physicians working in our province to have a high level of awareness regarding snakebite management.

The clinical picture following snakebite can range widely, from a dry bite (without envenomation) to multiple organ failure and death, depending on the amount and toxic properties of the venom and the host’s response. Clinical staging systems based on the severity of local and systemic findings have been developed to guide patient management and treatment decisions (Table 1) [6, 7]. While antivenom is not indicated in Stage 0 (dry bite) cases, timely administration of an adequate dose of antivenom is essential in Stage 2 and above cases in the presence of progressive oedema, coagulopathy, haematological or renal findings, or systemic toxicity [6–8].

The effectiveness of antivenom therapy is closely related to the timing of administration. A recent review reported that a bite-to-needle time exceeding 6 hours was associated with longer hospital stay, greater antivenom requirement, and higher complication rates, and that mortality increased significantly with delays exceeding 24 hours [9]. A study conducted in paediatric cases in South India showed that mortality was 0.8% when antivenom was administered within the first 6 hours of the bite, whereas this rate rose to 38.5% with delays exceeding 12 hours [10]. Similarly, data from Brazil reported that the rate of poor outcomes increased progressively with the length of delay [9]. These findings underscore the potential importance of timely diagnosis and treatment for clinical outcomes.

There are various reasons for diagnostic delay or misdiag-

шест часова од угриза, док је стопа морталитета порасла до 38,5% када је кашњење прешло 12 часова [10]. Слично томе, подаци из Бразила наводе да је стопа лошијих исхода расла са кашњењем [9]. Ови налази наглашавају потенцијални значај благовремене дијагнозе и третмана за клиничке исходе.

Постоје различити разлози за одлагање дијагнозе или погрешно постављање дијагнозе: животиња која је ујед задала није виђена или идентификована, немогућност да се разликује суви ујед од енвеномације, појава системских симптома пре или без локалног оштећења ткива, ограничено познавање система за одређивање стадијума у установама примарне здравствене заштите, и могућност да се енвеномација грешком помеша са једноставном инфекцијом меког ткива, алергијском реакцијом или епизодом синкопе. Управо у том смислу, код случајева који имају атипичан ток болести наглашава се да кашњење дијагнозе може да буде последица когнитивних пристрасности као што су усидравање, дијагностичка инерција и перципирана ниска преваленција [11]. Кашњења дијагнозе и/или лечења могу да представљају увод у озбиљне компликације, као што су компартмент синдром, некроза ткива, сепса, дисеминована интраваскуларна коагулација, акутно оштећење бубрега, и, што је ретко, оштећење срца [7, 8, 12].

Ова студија је осмишљена да представи клинички ток, процес лечења и исходе пет случајева уједа змија који нису били правилно процењени, или у којима је постављена погрешна дијагноза у здравственим установама којима су се пацијенти прво јавили; ти пацијенти су се касније јавили на нашу клинику (Одељење ургентне медицине Универзитета Мустафа Кемал у Хатају) са прогресивним симптомима. Циљ студије је испитивање нежељених дејстава одлагања дијагнозе и постављања погрешне дијагнозе на клиничке исходе, у светлу литературе, те допринос подизању свести међу лекаrima у примарној здравственој заштити.

nosis: failure to see or identify the biting animal, inability to distinguish dry bite from envenomation, systemic findings appearing before or without local tissue damage, limited familiarity with staging systems in primary care, and the possibility of confusing envenomation with a simple soft tissue infection, an allergic reaction, or a syncopal episode. Indeed, in a case with an atypical course, it has been emphasized that diagnostic delay may result from cognitive biases such as anchoring, diagnostic momentum, and perceived low prevalence [11]. Delay in diagnosis and/or treatment can pave the way for serious complications such as compartment syndrome, tissue necrosis, sepsis, disseminated intravascular coagulation, acute kidney injury, and, rarely, myocardial involvement [7, 8, 12].

In this study, we aim to present the clinical course, treatment process, and outcomes of five snakebite cases who were inadequately evaluated or misdiagnosed at the healthcare facilities where they first presented, and who subsequently re-presented to our clinic (Hatay Mustafa Kemal University Department of Emergency Medicine) with progressive complaints, in order to examine the adverse effects of diagnostic delay and misdiagnosis on clinical outcomes in light of the literature and to contribute to raising awareness among primary care physicians.

Табела 1. Систем за клиничко одређивање стадијума уједа змије и индикације за примену противотрова [6, 7]

Стадијум Stage	Локални симптоми Local Findings	Системски симптоми Systemic findings	Индикације за примену противотрова Antivenom indication
Стадијум 0 (суви ујед) Stage 0 (Dry bite)	Присутни отисци зуба; нема отока, бола или промене боје коже Fang marks present; no oedema, pain, or discoloration	Нема None	Не примењују се; 6–8 часова посматрања Not administered; 6–8 hours observation
Стадијум 1 Stage 1	Локализовани едем на месту уједа, средњи до умерени бол Localized oedema at the bite site, mild–moderate pain	Нема None	Генерално није неопходна; пажљиво посматрање Generally, not required; close observation
Стадијум 2 Stage 2	Отек, црвенило и бол који се шири ка зглобовима поред места уједа; могући пликови Oedema, erythema, and pain progressing toward the adjacent joint; possible bullae	Благи (блага тахикардија, благе абнормалности лабораторијских вредности, нпр. микрохематурија) Mild (mild tachycardia, mild laboratory abnormalities — e.g., microhaematuria)	Индикована; обично почиње са 4–6 ампула Indicated; usually started with 4–6 vials
Стадијум 3 Stage 3	Отек који се шири на цео екстремитет, ехимоза, пликови, рана некроза ткива Oedema spreading to the entire extremity, ecchymosis, bullae, early tissue necrosis	Значајни (хипотензија, коагулопатија, леукоцитоза, грозница) Significant (hypotension, coagulopathy, leucocytosis, fever)	Индикована; висока доза и пажљиво праћење, интензивна нега ако је потребно Indicated; high dose and close monitoring, intensive care if necessary
Стадијум 4 Stage 4	Масивни отек, широко распрострањена некроза, знаци компартмент синдрома Massive oedema, widespread necrosis, signs of compartment syndrome	Тешки (шок, DIC, акутно оштећење бубрега, неуролошки/кардиолошки симптоми) Severe (shock, DIC, acute kidney injury, neurological/cardiac involvement)	Хитна примена високе дозе противотрова; обавезно праћење и интензивна нега Urgent and high-dose antivenom; intensive care follow-up mandatory

Представљање случајева

Заједничка одлика пет случајева који ће бити представљени јесте да, када су се први пут јавили лекару, делотворно лечење није започето јер енвеномација или није препозната или је неадекватно оцењена, а пацијенти су отпуштени; затим су се поново јавили на нашу клинику, са интензивнијим симптомима. Клиничке карактеристике случајева су сумарно представљене, компаративно, у табели 2.

Случај 1

Пацијенткиња стара 48 година без додатних болести јавила се спољној здравственој установи шест дана раније због уједа змије за лево стопало, и отпуштена је након симптоматског лечења без процене стадијума уједа или примене противотрова. Пацијенткиња се јавила на наше одељење ургентне медицине са активним и прогресивним отоком и болом на месту уједа. Приликом првог прегледа, витални знаци су били нормални. Лабораторијски тестови нису показали значајне налазе, осим микроскопске хематурије (64 еритроцита/HPF у урину), што би се могло тумачити као притајени

Table 1. Clinical staging system for snakebite and antivenom indication [6, 7]

Case Presentations

The common feature of the five cases presented below is that, at their first presentation, effective treatment was not initiated because envenomation was either not recognized or inadequately assessed, and they were discharged; they subsequently re-presented to our clinic with increasing complaints. The summary clinical characteristics of the cases are presented comparatively in Table 2.

Case 1

A 48-year-old female patient with no additional disease had presented to an outside centre 6 days earlier due to a snakebite to the left foot, and had been discharged after symptomatic treatment without any staging or antivenom administration. The patient presented to our emergency department with ongoing and progressively increasing swelling and pain in the bitten area. Vital signs were normal at presentation. Laboratory examination revealed no significant finding other than microscopic haematuria (64 erythrocytes/HPF in urine), which could be interpreted as a silent indicator of systemic envenomation. Findings were evaluated as Stage 1–2, and the patient received 2 vials of

индикатор системске енвеномације. Стање је оцењено као стадијум 1–2, и пацијенткињи су дате две ампуле противотрова за ујед змије. Пацијенткиња је пажљиво посматрана на одељењу ургентне медицине један дан, симптоми су се повукли, и пацијенткиња је отпуштена са потпуним опоравком, уз рецепте и препоруке.

Случај 2

Пацијент стар 30 година без додатних обољења јавио се здравственој установи претходног дана због уједа змије за десно стопало, чији је стадијум оцењен као „стадијум 0 (суви ујед)“, и отпуштен је само са симптоматским лечењем. Пацијент се јавио нашој клиници због бола који се погоршава, отока и црвенила на месту уједа. Лабораторијски тестови су показали значајан запаљенски одговор (CRP: 88 mg/l, леукоцити: 12,200/ μ l) и микроскопску хематурију; овакви налази указују да је, насупрот иницијалној процени, енвеномација заправо напредовала, па је прекласификована у стадијум 2. Пацијент је пажљиво посматран у одељењу ургентне медицине четири дана; дато му је укупно пет ампула противотрова за змијски ујед, заједно са антибиотском терапијом и симптоматским лечењем. Пацијент, коме су се и симптоми и лабораторијски индикатори повукли, отпуштен је као потпуно опорављен са саветима за даљу негу.

Случај 3

Пацијенткиња стара 57 година, без додатних обољења, јавила се у три различите болнице у току пет дана, након што ју је животиња, коју није видела, ујела за лево стопало; сваки пут је отпуштена само са симптоматским третманом, без дефинитивне дијагнозе. Када се пацијенткиња јавила на нашу клинику са активним болом, отоком и црвенилом левог стопала, на дорзуму левог стопала су уочене ехимоза и пликови, што указује на узнапредовало оштећење ткива. Витални знаци су били нормални, а лабораторијским тестовима је утврђена хематурија; случај је оцењен као ујед змије стадијума 2. Пацијенткиња је пажљиво посматрана на одељењу ургентне медицине шест дана; дато јој је укупно шест ампула противотрова за змијски ујед, заједно са превијањем стопала, антибиотском терапијом и симптоматским лечењем. Пацијенткиња, којој су се симптоми повукли, отпуштена је као потпуно опорављена са саветима.

Случај 4

Пацијент стар 46 година, без додатних обољења, прегледан је у болници након што га је за дорзум левог

snake antivenom. She was closely monitored in the emergency department for one day, her complaints regressed, and she was discharged in full recovery with a prescription and recommendations.

Case 2

A 30-year-old male patient with no additional disease had presented to a centre 1 day earlier due to a snakebite to the right foot, was evaluated as “Stage 0 (dry bite),” and was discharged with symptomatic treatment only. The patient presented to our clinic due to increasing pain, swelling, and redness in the bitten area. Laboratory tests revealed a significant inflammatory response (CRP: 88 mg/L, WBC: 12,200/ μ L) and microscopic haematuria; these findings suggested that, contrary to the initial assessment, a true envenomation was progressing, and the case was reclassified as Stage 2. The patient was closely followed in the emergency department for 4 days; a total of 5 vials of snake antivenom were administered along with antibiotic therapy and symptomatic treatment. The patient, whose complaints and laboratory findings regressed, was discharged in full recovery with recommendations.

Case 3

A 57-year-old female patient with no additional disease had presented to three different hospitals in succession within 5 days after being bitten on the left foot by an unseen creature; each time she was discharged with symptomatic treatment only, without a definitive diagnosis. When the patient presented to our clinic with ongoing pain, swelling, and redness in the left foot, ecchymosis and bullae were noted on the dorsum of the left foot, suggesting advanced local tissue involvement. The patient’s vital signs were normal, and laboratory examination revealed haematuria; the case was evaluated as Stage 2 snakebite. The patient was followed in the emergency department for 6 days; a total of 6 vials of snake antivenom were administered along with wound dressing, antibiotic therapy, and symptomatic treatment. The patient, whose complaints regressed, was discharged in full recovery with recommendations.

Case 4

A 46-year-old male patient with no additional disease had been evaluated at a hospital after being bitten on the dorsum of the left foot by an unseen creature, and was discharged with only an antibiotic prescribed, without any staging for envenomation. The patient presented to our clinic with progressively increasing swelling, warmth, and fever over the 3 days following discharge (a total of 4 days after the bite). At presentation, the patient was hypoten-

стопала ујела животиња коју није видео, и отпуштен је само уз преписан антибиотик, без одређивања стадијума енвеномације. Пацијент се јавио на нашу клинику са прогресивним симптомима отока, топлоте на месту уједа и повишене телесне температуре три дана након отпуста (укупно четири дана након уједа). Приликом првог прегледа, пацијент је био хипотензиван (80/40 mmHg), фебрилан (38 °C) и благо хипоксемичан (SpO₂: 95%), са клиничком сликом сепсе. Некротична рана је уочена на дорзуму стопала, заједно са широко распрострањеним едемом који се ширио до левог колена. Лабораторијски тестови су показали значајан запаљенски одговор (CRP: 220 mg/l, леукоцити: 18,000/μl), а случај је оцењен као „ујед змије стадијума 3”, са сепсом као компликацијом. Пацијент је добио одговарајућу надокнаду течности, интравенске антибиотике широког спектра, и симптоматско лечење, заједно са 17 ампула противотрова за ујед змије. Након 12 дана интензивног праћења и лечења, клинички и лабораторијски знаци су се побољшали, па је пацијент отпуштен као потпуно опорављен, уз рецепт и савете.

Случај 5

Пацијенткиња стара 70 година са значајним коморбидитетима, укључујући дијабетес мелитус, реуматоидни артритис и болест коронарних артерија (историја три стента и бајпаса), задобила је ујед на дорзум леве шаке, од стране непознате животиње, у својој башти. У здравственој установи којој се прво јавила, оток и црвенило на надланици су оцењени као једноставна рана/инфекција, без даљег испитивања сумње на енвеномацију. Пацијенткиња је отпуштена само са профилаксом против тетануса и преписаним оралним антибиотиком. Јавила се на нашу клинику два дана касније због погоршања симптома; приликом првог прегледа, крвни притисак јој је био 100/60 mmHg а температура 36,1 °C. Лабораторијска испитивања су показала метаболичку ацидозу (pH: 7,30), значајно повишене вредности за лактат (7,6 mmol/l), системско запаљење (CRP: 110 mg/l, леукоцити: 35.000/μl), реналну дисфункцију (креатинин: 1,54 mg/dl, BUN: 46 mg/dl), коагулопатију (INR: 1,6), анемију (Hgb: 10,6 g/dl), благо повишен високоосетљиви тропонин (0,05 ng/ml) и микроскопску хематурију. Клиничка слика је процењена као тешка системска енвеномација (што је у складу са стадијумом 3–4). Пацијенткиња је добила одговарајући третман лековима и укупно четири ампуле противотрова за ујед змије. На контроли, како се оток на екстремитету није повукао а излучивање урина и даље било неадекватно, поновљени тестови су показали да је коагулопатија напредовала до INR 7,29 и да је концентрација тропонина порасла до 0,20 ng/ml. Тражена је консултација са ин-

sive (80/40 mmHg), febrile (38°C), and mildly hypoxemic (SpO₂: 95%), with a clinical picture of sepsis. A necrotic wound was noted on the dorsum of the foot, along with widespread oedema extending to the left knee. Laboratory testing showed a marked inflammatory response (CRP: 220 mg/L, WBC: 18,000/μL), and the case was evaluated as Stage 3 snakebite complicated by sepsis. The patient received appropriate fluid resuscitation, broad-spectrum intravenous antibiotic therapy, and symptomatic treatment, along with a total of 17 vials of snake antivenom. After 12 days of intensive monitoring and treatment, the patient's clinical and laboratory findings improved, and he was discharged in full recovery with a prescription and recommendations.

Case 5

A 70-year-old female patient with significant comorbidities including diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, and coronary artery disease (history of three stents and bypass) was bitten on the dorsum of the left hand by an unknown creature in her garden. At the centre where she first presented, the swelling and redness on the back of the hand were evaluated as a simple wound/infection without investigating suspicion of envenomation. The patient was discharged with only tetanus prophylaxis and an oral antibiotic prescribed. She presented to our clinic 2 days later due to worsening complaints; at presentation, her blood pressure was 100/60 mmHg and her temperature was 36.1°C. Laboratory examination revealed metabolic acidosis (pH: 7.30), marked elevation of lactate (7.6 mmol/L), systemic inflammation (CRP: 110 mg/L, WBC: 35,000/μL), renal dysfunction (creatinine: 1.54 mg/dL, BUN: 46 mg/dL), coagulopathy (INR: 1.6), anaemia (Hgb: 10.6 g/dL), mildly elevated high-sensitivity troponin (0.05 ng/mL), and microscopic haematuria. The clinical picture was evaluated as severe systemic envenomation (consistent with Stage 3–4). The patient received appropriate medical treatment and a total of 4 vials of snake antivenom. During follow-up, as the extremity oedema failed to regress and urine output remained inadequate, repeat testing showed that the coagulopathy had progressed to an INR of 7.29 and the troponin level had risen to 0.20 ng/mL. Consultations were requested from the infectious diseases, orthopaedics, nephrology, and cardiology departments; antibiotic therapy was arranged, electrolyte and coagulation parameters were closely monitored (aPTT/INR checks 4 times daily), and 1 unit of fresh frozen plasma was administered. Cardiology attributed the troponin elevation to secondary causes and did not consider urgent coronary angiography, while orthopaedics evaluated the patient as having pre-compartment syndrome and planned ward admission for swelling monitoring. While being followed in the orthopaedics ward,

фектологом, ортопедом, нефрологом и кардиологом; прилагођена је антибиотска терапија, параметри електролита и коагулације су пажљиво праћени (aPTT/INR тестирање четири пута дневно) и дата је једна јединица свеже смрзнуте плазме. Кардиолог је приписао повишену вредност за тропонин секундарним узроцима и није размотрио ургентну коронарну ангиографију, док је ортопед оценио да пацијенткиња има пред-компартмент синдром и планирао је пријем на одељење да би се пратио оток. Док је посматрана на одељењу ортопедије, пацијенткиња је доживела застој срчаног рада. Пребачена је на одељење интензивне неге под плавом шифром и преминула, са клиничком сликом отказивања више система органа (*exitus*). Због њене старости и значајних коморбидитета, могуће је да је више фактора допринело смртном исходу, а директна узрочно-последична улога закаснеле дијагнозе се не може утврдити.

the patient developed cardiac arrest. She was taken to the intensive care unit with a code blue and died with a picture of multiple organ dysfunction (*exitus*). Given her advanced age and substantial comorbidities, the fatal outcome was potentially multifactorial, and a direct causal role of diagnostic delay cannot be established.

Табела 2. Компаративни клинички преглед случајева

Table 2. Comparative clinical summary of the cases

Случај Case	Старост/Пол Age/Sex	Место уједа Bite Site	Статус при првом прегледу Status at First Presentation	Време до јављања на МКУ Time to Presentation at MKU	Стадијум одређен у МКУ Stage at MKU	Против- отров (ампула) Antivenom (vials)	Дужина хоспита- лизације Length of Stay	Исход Outcome
1	48 / Ж 48 / F	Лево стопало Left foot	Симптоматско лечење, отпуст Symptomatic treat- ment, discharged	6 дана 6 days	Стадијум 1–2 Stage 1–2	2	1 дан 1 day	Опоровак Recovery
2	30 / М 30 / M	Десно стопало Right foot	Оцењен као „стадијум 0” и отпуштен Evaluated as "Stage 0" and discharged	~ 1–2 дана ~1–2 days	Стадијум 2 Stage 2	5	4 дана 4 days	Опоровак Recovery
3	57 / Ж 57 / F	Лево стопало Left foot	Отпуштена из три различите здравствене установе без дијагнозе Discharged from 3 different centres without diagnosis	5 дана 5 days	Стадијум 2 Stage 2	6	6 дана 6 days	Опоровак Recovery
4	46 / М 46 / M	Дорзум левог стопала Dorsum of left foot	Отпуштен само са преписаним антибиотиком Discharged with only an antibiotic prescription	4 дана 4 days	Стадијум 3 (сепса) Stage 3 (sepsis)	17	12 дана 12 days	Опоровак Recovery
5	70 / Ж 70 / F	Дорзум леве шаке Dorsum of left hand	Профилактика за тетанус + антибиотик, отпуштена Tetanus prophylaxis + antibiotic, discharged	2 дана 2 days	Тешка системска енвеномација (стадијум 3–4) Severe systemic (Stage 3–4)	4	Током праћења During follow-up	Смрт Death

МКУ: Универзитет Мустафа Кемал

MKU: Mustafa Kemal University.

Дискусија

Ова серија случајева је значајна по томе што представља пет пацијената са уједом змије чији је заједнички чинилац „закаснала или погрешна дијагноза“. У свим случајевима ујед змије или није препознат, или је потцењен у здравственој установи којој се пацијент прво јавио; пацијенти су отпуштени без примене противотрова, углавном само са симптоматским лечењем или емпиријски одређеном терапијом антибиотиком. Случајеви из наше серије илуструју могућу везу између трајања кашњења и природе почетног прегледа, са једне стране, и клиничког исхода са друге. Док се пацијенткиња 1, која је дошла на нашу клинику шест дана након уједа змије и имала мање узнапредовалу клиничку слику, опоравила са ограниченом количином противотрова и након једног дана посматрања, локално оштећење ткива (ехимоза, пликови) су постали евидентни код пацијенткиње 3, којој дијагнозу није било могуће поставити у три различите здравствене установе; клиничка слика је напредовала до сепсе и некрозе ткива код пацијента 4, који је иницијално отпуштен само са антибиотиком, и који је захтевао високу дозу противотрова (17 ампула) и 12 дана интензивног посматрања; док је пацијенткиња 5, са озбиљним коморбидитетима и код које енвеномација није иницијално препозната, претрпела смртни исход. Овај образац је у складу са извештајима у литератури, који описују везу између дужег времена „од уједа до игле“ и лошијих исхода. И заиста, у литератури је описано да сваки сат одлагања примене противотрова прогресивно повећава ризик од компликација, и да морталитет значајно расте ако кашњење пређе 24 часа [9]. Смртни исход је вероватно последица више фактора; закаснило препознавање енвеномације је можда допринело погоршању стања, али доступни подаци не доказују недвосмислено да је кашњење дијагнозе било директан узрок смрти.

Заједнички именитељ погрешних дијагноза у нашој серији јесте да је ујед змије често оцењиван као „једноставна рана“, „инфекција меких ткива“ или „суви ујед“ (случајеви 2, 4 и 5). То указује да се дијагностичка несигурност повећава у атипичним случајевима или у случајевима у којима животиња која је нанела ујед није виђена (случајеви 3, 4 и 5). Слично томе, у презентацији случаја закасног препознавања тешке системске енвеномације услед уједа бакроглавке, наглашено је да когнитивне пристрасности, као што је „усидрење“ клиничара за први утисак, одржавање дијагностичке инерције, и перцепција ретких озбиљних презентација као мало вероватних

Discussion

This case series is notable for bringing together five snakebite patients whose common denominator is “delayed diagnosis or misdiagnosis.” In all cases, the snakebite was either not recognized or underestimated at the healthcare facility of first presentation; patients were discharged without antivenom administration, mostly with only symptomatic treatment or empirical antibiotic therapy. The cases in our series illustrate a possible relationship between the length of delay and the nature of the initial assessment, on one hand, and clinical outcome, on the other. While Case 1, who reached our clinic six days after the bite and had a less advanced clinical presentation, recovered with a limited amount of antivenom and one day of monitoring, local tissue damage (ecchymosis, bullae) became evident in Case 3, who could not be diagnosed at three separate centres; the picture progressed to sepsis and tissue necrosis in Case 4, who was initially discharged with only an antibiotic, requiring a high dose of antivenom (17 vials) and 12 days of intensive monitoring; and Case 5, who had severe comorbidities and whose envenomation was not recognized initially, had a fatal outcome. This pattern is consistent with reports in the literature describing an association between longer “bite-to-needle time” and poorer outcomes. Indeed, it has been reported that each hour of delay in antivenom administration progressively increases the risk of complications, and that mortality rises markedly with delays exceeding 24 hours [9]. The fatal outcome was likely multifactorial; delayed recognition of envenomation may have contributed to deterioration, but the available data do not establish that diagnostic delay was the direct cause of death.

The common denominator of the misdiagnoses in our series is that the snakebite was frequently evaluated as a “simple wound,” “soft tissue infection,” or “dry bite” (Cases 2, 4, and 5). This indicates that diagnostic uncertainty increases in atypical cases or those in which the biting animal could not be seen (Cases 3, 4, and 5). Similarly, in a case report on the delayed recognition of severe systemic envenomation due to a copperhead bite, it was emphasized that cognitive biases such as clinicians’ “anchoring” to their first impression, persistence of diagnostic momentum, and perceiving rare severe presentations as low-probability (prevalence perception) contributed to diagnostic delay [11]. In our series, the subsequent recognition that a bite initially labelled “Stage 0” in Case 2 was in fact a progressive envenomation shows that a similar assessment error can also occur under the conditions in our country.

(перцепција преваленције), доприносе кашњењу дијагнозе [11]. У нашој серији, накнадно препознавање да је ујед који је иницијално оцењен као „стадијум 0” у случају 2 био заправо прогресивна енвеномација, показује да слична грешка у процени може да се деси и у нашој земљи.

Међу локалним последицама одлагања дијагнозе и третмана, најочљивија је некроза ткива и ризик од компартмент синдрома. Некроза дорзалног дела стопала која се развила у случају 4, као и стање пред-компартмент синдрома у случају 5, конкретно приказују овај ризик. Познато је да одложена дијагноза компартмент синдрома може да доведе до исхемијских контрактура и ампутације екстремитета на различитим нивоима; стога се препоручује да се сви случајеви уједа змија са прогресивним отоком пажљиво прате због појаве компартмент синдрома, и да се тражи рана консултација са хирургом у случају постојања клиничке сумње [7, 12]. На системском нивоу, тешке компликације попут коагулопатије која напредује до дисеминоване интраваскуларне коагулације (DIC), акутног оштећења бубрега и сепсе, могу да се развију у случајевима где је лечење закаснило или неадекватно [8, 13]; у случају 5, прогресија INR до 7,29 упркос примени противотрова и потпорне терапије указује да је болест можда већ доспела до узнапредовалог стадијума до тренутка када је лечење започето. Повећање концентрације високоосетљивог тропонина које је примећено у истом случају протумачено је као знак оштећења миокарда, које може да настане из хипоперфузије као последице енвеномације, из хипотензије, и као директна последица дејства токсина на оштећење ткива [8, 13].

Случај 5 такође илуструје како фактори присутни код домаћина могу да допринесу тежем клиничком току након уједа змије. Коморбидитети као што су старост, дијабетес мелитус и болест коронарних артерија могу да смање физиолошке резерве и да допринесу тежим последицама у околностима енвеномације; међутим, представљена серија случајева не може да одреди релативни допринос ових фактора, насупрот доприноса одлагања дијагнозе. И заиста, у недавно објављеним примерима из литературе описано је да су стања као што су старије животно доба, рана младост (детењство) и трудноћа, међу независним факторима ризика за лошије исходе код уједа змија [9]. Ови налази говоре у прилог смањењу прага за постављање сумње на енвеномацију у осетљивим групама пацијената и разматрање интензивнијег праћења.

Among the local consequences of diagnostic and treatment delay, the most prominent are tissue necrosis and the risk of compartment syndrome. The dorsal foot necrosis that developed in Case 4 and the pre-compartment syndrome considered in Case 5 concretely demonstrate this risk. It is known that delayed diagnosis of compartment syndrome can lead to ischemic contractures and extremity amputation at various levels; therefore, it is recommended that all snakebite cases with progressive oedema be closely monitored for compartment syndrome, and that early surgical consultation be requested in case of clinical suspicion [7, 12]. At the systemic level, severe complications such as coagulopathy progressing to disseminated intravascular coagulation, acute kidney injury, and sepsis can develop in cases treated late or inadequately [8, 13]; in Case 5, the progression of the INR to 7.29 despite antivenom and supportive treatment suggests that the disease may have already reached an advanced stage by the time treatment was started. The elevated high-sensitivity troponin observed in the same case was interpreted as consistent with myocardial involvement, which may arise from envenomation-related hypoperfusion, hypotension, and the direct tissue-damaging effects of the toxin [8, 13].

Case 5 also illustrates how host factors may contribute to a more severe clinical course after snakebite. Comorbidities such as advanced age, diabetes mellitus, and coronary artery disease may reduce physiological reserve and may contribute to more severe consequences in the setting of envenomation; however, the present case series cannot determine the relative contribution of these factors versus diagnostic delay. Indeed, recent reviews have also reported that conditions such as advanced age, childhood, and pregnancy are among the independent risk factors for poor outcome in snakebite [9]. This finding supports maintaining a lower threshold of suspicion for envenomation in vulnerable patient groups and considering closer monitoring.

Our series illustrates that patients presenting after delayed or incomplete recognition may have a greater treatment burden: it is clearly seen that a patient presenting with a less advanced clinical picture and receiving antivenom at our centre required a small number of vials and a short stay (Case 1), whereas patients presenting with more advanced findings after delayed or incomplete recognition required higher antivenom doses, prolonged hospitalization, and multidisciplinary consultation. This highlights the potential importance of timely diagnosis not only for patient care but also for efficient use of healthcare resources.

Наша серија илуструје да пацијенти који се јављају након закаснелеог или некомплетног препознавања стања имају веће оптерећење лечењем: јасно се види да пацијент који се јавља са мање узнапредовалом клиничком сликом и који прима противотров у нашем центру, захтева мањи број ампула и кратку хоспитализацију (случај 1), док пацијенти који се јављају са узнапредовалим симптомима након одложеног или непотпуног препознавања захтевају веће дозе противотрова, продужену хоспитализацију и мултидисциплинарне консултације. Овим се наглашава потенцијални значај благовремене дијагнозе, не само за збрињавање пацијента већ и у циљу ефикасне употребе здравствених ресурса.

У светлу ових налаза, препоручује се да лекари који раде у примарној здравственој заштити и одељењима ургентне медицине, у регионима са вишом инциденцијом уједа змија, посебно у Хатају: (i) добро познају системе одређивања стадијума уједа, (ii) донесу дијагнозу „сувог уједа“ тек након довољног периода посматрања (најмање 6–8 сати, дуже у симптоматским случајевима), (iii) третирају сваки случај у коме животиња која је нанела ујед није виђена или идентификована као случајеве могуће енвеномације, (iv) рано упуте пацијенте са прогресивним локалним симптомима у установе које могу да примене противотров, и (v) јасно информишу пацијенте о критеријумима за „хитан повратак“ у установу након отпуста [1, 6, 7]. Уз то, системско постављање питања о информацијама које су дате током претходног прегледа (време уједа, примењено лечење, лабораторијски резултати) у случајевима где је пацијент упућен из спољне установе, или где се пацијент сам јавља, може да допринесе ранијем препознавању кашњења дијагнозе.

Ова студија има одређена ограничења. Због тога што је реч о ретроспективној серији случајева обрађених у само једној здравственој установи, са малим бројем случајева и без контролне групе за поређење, немогуће је извести закључке о узрочно-последичним везама између кашњења дијагнозе и клиничког исхода. Ипак, представљени случајеви су корисни јер конкретно показују широки клинички спектар исхода – од потпуног опоравка до смрти – до којих кашњење и постављање погрешне дијагнозе могу да доведу у свакодневной клиничкој пракси.

Закључак

Одложена или погрешна дијагноза у случају уједа змије може се довести у везу са прогресијом локалног

In light of these findings, it is recommended that primary care and emergency department physicians working in regions with high snakebite incidence, particularly Hatay, should: (i) be well versed in staging systems, (ii) make a diagnosis of “dry bite” only after a sufficient period of observation (at least 6–8 hours, longer in symptomatic cases), (iii) treat every case in which the biting animal could not be seen or identified as possible envenomation, (iv) refer patients with progressive local findings early to centres capable of administering antivenom, and (v) clearly inform patients about “emergency return” criteria after discharge [1, 6, 7]. In addition, systematically inquiring about previous presentation information (time of bite, treatment administered, laboratory results) in cases referred from outside centres or presenting on their own may contribute to earlier recognition of diagnostic delay.

This study has certain limitations. Because it is a retrospective, single-centre case series with a small number of cases and no comparison control group, it is not possible to draw a causal inference about the relationship between diagnostic delay and clinical outcome. Nevertheless, the presented cases are instructive in concretely demonstrating the wide clinical spectrum — from full recovery to mortality – that diagnostic delay and misdiagnosis can produce in daily clinical practice.

Conclusion

Delayed diagnosis or misdiagnosis in snakebite cases may be associated with progression of local tissue damage, serious systemic complications such as sepsis, compartment syndrome, coagulopathy, acute kidney injury, and possible myocardial involvement, as well as increased antivenom requirements and prolonged hospital stay. In severe cases, delayed recognition may contribute to poor outcomes. This case series emphasizes the importance of considering envenomation even when the biting animal cannot be identified or when an initial impression of a “dry bite” is made, applying standard staging systems consistently, and maintaining close follow-up of vulnerable patients with comorbidities. Increasing the awareness of physicians working in regions with high snakebite incidence on this subject, and strengthening referral protocols to centres capable of administering antivenom, will make an important contribution to reducing preventable morbidity and mortality.

оштећења ткива, озбиљним системским компликацијама као што су сепса, компартмент синдром, коагулопатија, акутно оштећење бубрега и могуће оштећење миокардијума, као и са повећаним захтевима за применом противотрова и дужом хоспитализацијом. У тешким случајевима, одложено препознавање може да допринесе лошијим исходима. Ова серија случајева наглашава значај разматрања енвеномације у случајевима у којима није могуће идентификовати животињу која је нанела ујед или када се донесе почетни утисак о „сувом уједу“, значај доследне примене стандарда за одређивање стадијума уједа, и одржавања пажљивог праћења осетљивих пацијената са коморбидитетима. Повећање свести међу лекарима који раде у регионима са високом инциденцијом уједа змија о овим питањима, и ојачавање протокола за упућивање у здравствене установе које могу да примене противотров, значајно ће допринети смањењу превентабилног морбидитета и морталитета.

Литература / References

1. World Health Organization. Guidelines for the Management of Snakebites [Internet]. 2nd ed. New Delhi: WHO Regional Office for South-East Asia; 2016 [cited 2026 Aug 18]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789290225300>
2. Feola A, Marella GL, Carfora A, Della Pietra B, Zangani P, Campobasso CP. Snakebite envenoming a challenging diagnosis for the forensic pathologist: a systematic review. *Toxins (Basel)*. 2020; 12(11):699. <https://doi.org/10.3390/toxins12110699>
3. Emek M, Numanoğlu Çevik Y, Çetin A, Köse F, Şahin ÇE, Yamanoğlu TM, et al. Türkiye'de yılan ısırması ve akrep sokma vakalarının karşılaştırmalı tanımlayıcı epidemiyolojik değerlendirilmesi [Comparative descriptive epidemiological evaluation of snakebite and scorpion sting cases in Turkey]. *Türk Hij Den Biyol Derg*. 2025; 82(3):427–40. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2025.03710>. Turkish.
4. Karakus A, Zeren C, Celik MM, Ozden R, Arica S, Duru M, et al. A 5-year retrospective evaluation of snakebite cases in Hatay, Turkey. *Toxicol Ind Health*. 2015; 31(2):188–92. <https://doi.org/10.1177/0748233712472522>.
5. Kantarci E, Kuvandik G, Hamamci B, Karakuş A. Management of snakebite cases. *J Turk Fam Physician*. 2018; 9(1):25–32. <https://doi.org/10.15511/tjtfp.18.00125>.
6. Kara ME, Ay MO, Seğmen S, Avcı A, İçme F, Gökel Y. Yılan ısırıklarının Yönetimi [Management of snakebites]. *Ars Kaynak Tarama Derg*. 2014; 23(2):272–93. <https://doi.org/10.17827/aktd.43596>. Turkish.
7. Karakuş A. Yılan ısırıklarında kompartman sendromuna dikkat! [Attention to compartment syndrome in snakebites!]. *Izmir Dr Behcet Uz Çocuk Hast Derg*. 2015; 5(3):217–8. <https://doi.org/10.5222/buchd.2015.217>. Turkish.
8. Wood D. Clinical risk factors associated with poor outcomes in snake envenoming: a narrative review. *Toxins (Basel)*. 2023; 15(12):675. <https://doi.org/10.3390/toxins15120675>.
9. Muniyapillai T, Maniprabhu S, Abinaya R, Kulothungan K, Thirunavukkarasu S, George N. Clinical profile and outcomes of pediatric snakebite envenomation: a three-year retrospective study from a rural tertiary care center in South India. *Cureus*. 2024; 16(11):e73976. <https://doi.org/10.7759/cureus.73976>.

10. Kelly PE, Gerardo CJ. Delayed recognition of severe systemic envenomation after copperhead bite: a case report. Clin Pract Cases Emerg Med. 2022; 6(3):244–7. <https://doi.org/10.5811/cpcem2022.6.56592>.
11. Şahan M, Tasın V, Karakus A, Ozcan O, Eryigit U, Kuvandik G. Evaluation of patients with snakebite who presented to the emergency department: 132 cases. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2016; 22(4):333–7. <https://doi.org/10.5505/tjtes.2016.03392>.
12. Karakuş A, Atalay E. Yılan Isırmaları ve Antivenom Tedavisinin Önemi [Snakebites and the importance of antivenom therapy]. Mustafa Kemal Univ Tip Derg. 2021; 12(42):51–3. <https://doi.org/10.17944/mkutfd.809773>. Turkish



Примљено / Received

18. 8. 2026.

Ревидирано / Revised

8. 9. 2026.

Прихваћено / Accepted

8. 9. 2026.

Кореспонденција / Correspondence

Али Каракуш – Ali Karakuş
drkarakus@yahoo.com

ORCID

Kenan Özoğlu
<https://orcid.org/0009-0005-0193-2090>
 Mehmet Alkan
<https://orcid.org/0009-0005-7510-3762>
 Saygın Çanga
<https://orcid.org/0009-0004-6588-2945>
 Mustafa Polat
<https://orcid.org/0000-0002-6758-6187>
 Ali Karakuş
<https://orcid.org/0009-0007-1308-7220>