

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Irena Tomić**

**Oštećenje jetre ksenobioticima**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2018.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Irena Tomić**

**Oštećenje jetre ksenobioticima**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2018.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ pod vodstvom doc.dr.sc. Lucije Virović Jukić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.

Mentor rada: doc. dr. sc. Lucija Virović Jukić

# POPIS KRATICA

6-MP – 6-merkaptopurin

ABC transporter – ATP-vežući kazetni transporter (*engl.* ATP-Binding Cassette Transporter)

ACE-inhibitor – inhibitor angiotenzin-konvertirajućeg enzima

ALP – alkalna fosfataza

ALT – alanin-aminotransferaza

AMA – antimitohondrijska protutijela (*engl.* antimitochondrial antibody)

ANA – antinuklearno protutijelo (*engl.* antinuclear antibody)

AST – aspartat-aminotransferaza

BSEP – pumpa za ekskreciju žučnih soli (*engl.* bile salt export pump)

CK18 – citokeratin 18

CMV – citomegalovirus

CYP - Citokrom P450 (*engl.* Cytochrome P450)

DILI – oštećenje jetre uzrokovano lijekovima (*engl.* Drug-Induced Liver Injury)

EBV – Epstein-Barr virus

ERCP – endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija

EUZ – endoskopski ultrazvuk

FDA – Američka agencija za hranu i lijekove (*engl.* Food and Drug Administration)

GGT – gama-glutamil-transferaza

GLDH – glutamat-dehidrogenaza

HAV – hepatitis A virus

HBV – hepatitis B virus

HCV – hepatitis C virus

HSV – *herpes simplex virus*

INR - internacionalno ujednačen odnos; univerzalna mjera izražavanja PV-a u pacijenata na stabiliziranoj oralnoj antikoagulantnoj terapiji ( *engl.* international normalized ratio)

MDR - protein višestruke rezistencije na lijekove ( *engl.* Multidrug Resistance Protein)

miRNA – mikroRNA

MRCP – kolangiopankreatografija magnetnom rezonancijom

MRP2 - protein povezan s višestrukom rezistencijom na lijekove 2 ( *engl.* Multidrug Resistance- Associated Protein 2)

MCSFR – receptor za čimbenik stimulacije kolonije makrofaga ( *engl.* macrophage colony-stimulating factor receptor )

NAC – N-acetilcistein

NAFLD – nealkoholna masna bolest jetre ( *engl.* nonalcoholic fatty liver disease)

NAPQI – N-acetil-p-benzoiminokinon

NASH – nealkoholni steatohepatitis ( *engl.* nonalcoholic steatohepatitis)

OPN – osteopontin

pANCA – perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska protutijela

R – omjer ( *engl.* ratio)

SSRI –selektivni inhibitor ponovne pohrane serotonina

TIBC – ukupni kapacitet vezanja željeza ( *engl.* total iron binding capacity)

TNF- $\alpha$  – tumorski čimbenik nekroze alfa

TPMT – tiopurin S-metil transferaza

UGT - Uridin-5'-difosfat-glukuronil-transferaza ( *engl.* Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase)

ULN – gornja granica normale ( *engl.* upper limit normal)

# SADRŽAJ

POPIS KRATICA.....	
SAŽETAK.....	
SUMMARY .....	
1. UVOD.....	1
2. EPIDEMIOLOGIJA .....	2
3. ULOGA JETRE U METABOLIZMU LIJEKOVA.....	3
3. 1 FAZA I .....	3
3. 2 FAZA II.....	5
3. 3 FAZA III.....	5
3. 4 ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA METABOLIZAM LIJEKOVA.....	6
4. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI OŠTEĆENJA JETRE .....	9
4. 1 INTRINZIČNA HEPATOTOKSIČNOST .....	9
4. 2 IDIOSINKRATSKO OŠTEĆENJE JETRE .....	10
5. KLASIFIKACIJA OŠTEĆENJA JETRE LIJEKOVIMA .....	12
5. 1 KLASIFIKACIJA OŠTEĆENJA JETRE PREMA KLINIČKOJ PREZENTACIJI .....	13
5. 2 PATOHISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA OŠTEĆENJA JETRE LIJEKOVIMA .....	15
6. KLINIČKA SLIKA.....	18
7. DIJAGNOSTIKA .....	20
7. 1 NOVI BIOMARKERI.....	23
8. LIJEČENJE .....	23
9. ZAKLJUČAK.....	25
10. ZAHVALE .....	26
11. LITERATURA .....	27
12. ŽIVOTOPIS .....	37

# SAŽETAK

## Oštećenje jetre ksenobioticima

**Irena Tomić**

Poznato je preko 1000 lijekova i biljnih pripravaka koji mogu uzrokovati oštećenje jetre (DILI, engl. drug-induced liver injury).

Oštećenje jetre može nastati na dva različita načina: izravnim oštećenjem jetre koje je ovisno o dozi, ili idiosinkratski, nepredvidljivo i neovisno o dozi, pri čemu podležeći patofiziološki mehanizam može biti imunološki ili metabolički.

Lijekovi koji najčešće uzrokuju DILI su antibiotici, analgetici, lijekovi koji djeluju na živčani sustav i statini. Oštećenje jetre lijekovima jedan je od dva najčešća razloga za povlačenje lijekova s tržišta.

DILI se najčešće klasificira prema obrascu povišenja jetrenih enzima u tri skupine, hepatocelularno oštećenje, kolestatsko oštećenje ili miješano oštećenje.

Kliničke manifestacije DILI-ja su različite, pa se tako bolesnici prezentiraju samo s prolaznim povišenjem aminotransferaza, preko kolestaze sa svrbežom, akutnog hepatitisa praćenog žuticom pa sve do akutnog zatajenja jetre koje zahtjeva hitnu transplantaciju jetre. Simptomatski bolesnici mogu se žaliti na slabost, mučninu, povraćanje, svrbež, umjereno povišenu tjelesnu temperaturu, bol u desnom gornjem kvadrantu abdomena, žuticu, taman urin i svijetlu stolicu.

Ne postoje specifični dijagnostički testovi, nego se dijagnoza DILI-ja postavlja isključivanjem jetrenih bolesti druge etiologije koje imaju sličnu kliničku ili laboratorijsku prezentaciju, uz detaljne podatke o svim lijekovima koje pacijent uzima.

Liječenje DILI-ja najčešće se svodi na isključivanje inkriminiranog lijeka iz daljnje upotrebe uz primjenu potpornih mjera, a specifična farmakoterapija uključuje primjenu N-acetilcisteina u slučaju oštećenja jetre paracetamolom i L-karnitina u slučaju predoziranja valproatom.

Ključne riječi: DILI, oštećenje jetre ksenobioticima, izravno oštećenje, idiosinkratsko oštećenje, hepatocelularni, kolestatski i miješani tip oštećenja

# **SUMMARY**

## **Liver damage due to xenobiotics**

**Irena Tomić**

Over 1,000 drugs and herbal substances are known to cause drug-induced liver injury (DILI).

Liver injury occurs through two different mechanisms: the liver can be affected directly in a dose-dependent manner, or idiosyncratically in an unpredictable manner through immunological or metabolic underlying pathophysiological mechanism, and independently of the dose.

Antimicrobial agents, analgesics, statins and drugs that affect the nervous system are most commonly associated with the development of DILI. DILI is one of the two leading indications for drug withdrawal from the pharmaceutical market.

DILI is often categorized by the type of hepatic injury into hepatocellular, cholestatic, or mixed, each with its characteristic enzyme elevation pattern.

The diagnosis of DILI unites a wide spectrum of clinical manifestations, from mild liver test abnormalities, cholestasis with pruritus and acute hepatitis with jaundice to acute liver failure which requires emergent liver transplantation. Symptomatic patients may report malaise, nausea, vomiting, pruritus, low-grade fever, right upper quadrant pain, jaundice, pale stools, and dark urine.

There is no specific diagnostic test for DILI. The diagnosis depends on obtaining a careful drug use history and ruling out other potential causes of liver injury.

The primary treatment for DILI is withdrawal of the offending drug, followed by supportive care. Specific therapies include use of N-acetylcysteine for intoxication with acetaminophen, and of L-carnitine for overdosing with valproic acid.

Key words: DILI (Drug-Induced Liver Injury), direct mechanism, idiosyncratic mechanism, hepatocellular, cholestatic or mixed injury



# 1. UVOD

Ksenobiotici (od grč. *xenos* – stranac i *bios* – život) su tvari prisutne u organizmu u kojem se ne proizvode i ne očekuje se da budu prisutne, odnosno koje su po svojem sastavu ili količini nepoznate ili štetne organizmu. Najčešći primjer ksenobiotika u ljudi su lijekovi, ali osim lijekova i alkohol, otrovi gljiva, životinjski toksini, kemijska sredstva koja nisu namijenjena za primjenu u ljudi te onečišćenja u okolini također pripadaju ksenobioticima.

Lijekovi su tvari koje, nakon što su unesene u organizam, kemijskim djelovanjem dovode do promjena biološke funkcije pojedinih stanica, tkiva, organa i organskih sustava. Ljudi svakodnevno konzumiraju brojne lijekove, bilo da su oni propisani od strane liječnika, bilo da se nalaze u slobodnoj prodaji.

Iako se međusobno razlikuju prema mjestu i mehanizmu djelovanja, zbog specifičnosti portalnog sustava koji odvodi krv s apsorbiranim tvarima iz probavnog sustava u jetru, jetra je organ koji je izložen djelovanju većine lijekova, posebno onih unesenih oralno.. Iako i druga tkiva poput kože, bubrega, pluća i epitela gastrointestinalnog sustava imaju određenu sposobnost metaboliziranja ksenobiotika, upravo se u jetri događa glavna procesa kojima se lipofilne tvari pretvaraju u polarne spojeve topljive u vodi, koji se onda mogu izlučiti putem urina ili žuči (1). Zbog svoje uloge jetra je često izložena štetnim učincima lijekova, koje zajedničkim imenom nazivamo oštećenje jetre uzrokovano lijekovima (*engl.* DILI – drug induced liver injury). Spektar oštećenja vrlo je širok, od subkliničkog prolaznog povišenja jetrenih enzima, preko slika hepatitisa ili kolestaze, sve do fulminantnog zatajenja jetre koje zahtjeva transplantaciju.

Zbog varijabilnosti kliničke slike i činjenice da ne postoje specifični dijagnostički testovi za razlikovanje oštećenja jetre lijekovima od jetrenih bolesti druge etiologije, postavljanje dijagnoze i liječenje DILI-ja jedan je od najzahtjevnijih zadataka za svakog kliničara. Dobra anamneza o lijekovima koje je pacijent uzimao i rano postavljanje sumnje da je oštećenje jetre posljedica hepatotoksičnosti lijeka, ključni su za pravovremeno postavljanje dijagnoze i liječenje.

## 2. EPIDEMIOLOGIJA

Poznato je preko 1000 lijekova i biljnih proizvoda koji mogu uzrokovati DILI (2, 3). Procjenjuje se da je godišnja incidencija oštećenja jetre uzrokovanog lijekovima 10-15 na 10.000 – 100.000 pacijenata koji uzimaju lijekove propisane od strane liječnika (4-11).

DILI uzrokuje 30% slučajeva akutnog hepatitisa i 13% akutnih zatajenja jetre na području Sjedinjenih Američkih Država.(4) Najčešći je razlog povlačenja lijekova s tržišta (12, 13). Objašnjenje možemo tražiti u činjenici da se većina novih lijekova testira na uzorku manjem od 3000 ispitanika te nakon toga bude puštena na slobodno tržište. Samim time, slučajevi oštećenja jetre koji se događaju učestalošću 1 na 10.000 mogu biti propušteni te će se manifestirati tek kada lijek počne koristiti velik broj ljudi. Upravo nam ta činjenica ukazuje na važnost četvrte faze kliničkih ispitivanja lijekova, odnosno praćenje korisnika i prijavljivanje nuspojava nakon što je lijek plasiran na tržište (farmakovigilancija). Smatra se da će na svakih 10 slučajeva značajnog porasta alanin-aminotransferaze (ALT) (više od 10 puta od gornje granice normale) tijekom kliničkih ispitivanja, doći do jednog slučaja ozbiljnijeg oštećenja jetre jednom kada lijek bude odobren za široku primjenu (14, 15).

Prema podacima istraživača iz Sjedinjenih Američkih Država, lijek koji najčešće uzrokuje DILI je paracetamol, zatim antibiotici (najčešće se spominju amoksicilin + klavulanska kiselina, izoniazid, nitrofurantoin, sulfometoksazol-trimetoprim i drugi), lijekovi koji utječu na središnji živčani sustav, imunomodulatori, analgetici, antihipertenzivi i lijekovi za snižavanje razine kolesterola u krvi (6, 12, 16-18). Također, bilježi se sve veći porast DILI-ja uzrokovanog biljnim i dijetetskim pripravcima (5). Primjerice, sve se češće navodi ekstrakt kineskog zelenog čaja (*Camellia sinensis*) čiji su glavni sastojci katehini kao mogući uzročnik DILI-ja(19).

Budući da biljni pripravci često sadrže kombinaciju različitih sastojaka, ponekad je vrlo teško razlučiti koji od njih dovodi do oštećenja jetre. Mnogo pacijenata smatra da biljni lijekovi nemaju nuspojava, te samo 40% njih spomene svom liječniku da ih konzumiraju (20, 21). Osim toga, nadzor nad konzumacijom takvih pripravaka praktički ne postoji, što znači da bi slučajeva hepatotoksičnosti uzrokovanih biljnim suplementima mogli biti daleko više no što sada dostupni podaci sugeriraju.

### 3. ULOGA JETRE U METABOLIZMU LIJEKOVA

Jetra je organ odgovoran za pohranu, metabolizam i ekskreciju većine lijekova i toksina unesenih u organizam. Većina oralno unesenih lijekova je lipofilna, što je preduvjet za laku apsorpciju iz lumena probavnog sustava preko stanica u krvotok. No kako bi ti lijekovi mogli biti izlučeni iz organizma putem žuči ili urina moraju u reakcijama biotransformacije postati topljivi u vodi. U reakcijama faze I i faze II nastaju hidrofilni metaboliti koji se potom u fazi III izlučuju iz hepatocita putem transportnih sustava na kanalikularnoj ili sinusoidalnoj membrani (22, 23).

Iako neki lijekovi u svom izvornom obliku mogu uzrokovati oštećenje jetre, DILI u pravilu uzrokuju metaboliti koji nastaju u procesima biotransformacije.

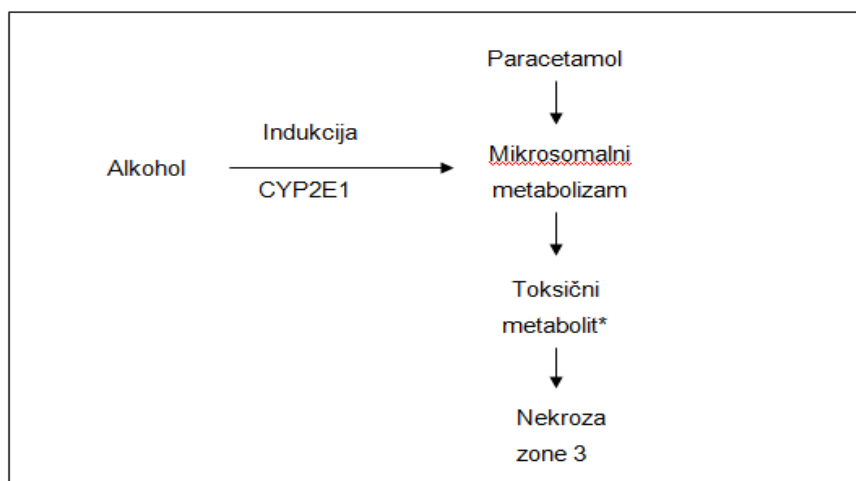
#### 3. 1 FAZA I

U procesima oksidacije, redukcije ili hidrolize koji se odvijaju u fazi I, lipofilne molekule se pretvaraju u hidrofilnije, reakcijama koje pretežno kataliziraju oksidaze miješane funkcije (CYP). Radi se o mikrosomalnim enzimima koji pripadaju superobitelji citokroma P450, a nalaze se uglavnom na citoplazmatskoj strani membrane endoplazmatskog retikuluma. Produkti koji nastaju u fazi I mogu biti izlučeni ili nastavljaju svoju biotransformaciju kroz fazu II.

CYP enzimi su podijeljeni u obitelji (npr. CYP 3) i podobitelji (npr. CYP3A4). Obitelji CYP1, CYP2, CYP3 i u manjem opsegu CYP4 imaju najvažniju ulogu u metaboliziranjuksenobiotika, dok su ostale obitelji primarno zadužene za metabolizamendogenih spojeva i ne mogu se inducirati egzogeno unesenim tvarima (24, 25). Najvažniji enzim za biotransformaciju lijekova je CYP3A4, koji čini oko 60% ukupnih hepatalnih citokroma i katalizira metabolizam preko 50% često korištenih lijekova.

Zasad je poznato šezdesetak gena koji kodiraju CYP hemoproteine. Neki polimorfizmi tih gena dovode do smanjenog, prekomjernog ili potpunog nedostatka metabolizma određenih tvari, što je direktno povezano s oštećenjem jetre i može objasniti reakcije preosjetljivosti pojedinaca na određeni lijek (26). CYP enzimi su inducibilni, što znači da njihov broj i aktivnost nisu konstantni nego ovise o izloženosti tvarima koje nazivamo induktorima ili inhibitorima enzima. Takve tvari mogu smanjiti terapijsku učinkovitost lijekova ubrzavajući njihovu pretvorbu u neaktivne metabolite ili pak mogu povećati njihovu toksičnost, bilo ubrzavajući pretvorbu u toksične metabolite, bilo smanjujući pretvorbu u manje toksične spojeve (Slika 1.).

Neki od primjera induktora i inhibitora najvažnijeg enzima CYP3A4 prikazani su u Tablici 1.



\*N-acetil-p-benzoiminokinon(NAPQI)

Slika 1. Povećanje toksičnosti paracetamola zbog indukcije CYP2E1 alkoholom (27)

Tablica 1. Induktori i inhibitori CYP3A4 (prema: FDA)(28)

<b>Snažni inhibitori</b>	<b>Umjereni inhibitori</b>	<b>Snažni induktori</b>	<b>Umjereni induktori</b>
Atanazavir	Amiodaron	Apalutamid	Beksaroten
Boceprevir	Aprepitant	Karbamazepin	Bosentan
Klaritromicin	Cimetidin	Enzalutamid	Dabrafenib
Darunavir	Konivaptan	Fosfenitoin	Deksametazon
Idelalisib	Krizotinib	Lumacaftor	Efavirenz
Indinavir	Ciklosporin	Mitotan	Eslikarbazepin
Itrakonazol	Diltiazem	Fenobarbital	Etravirin
Ketokonazol	Dronedaron	Fenitoin	Modafinil
Lopinavir	Eritromicin	Primidon	Nafcilin
Mifepriston	Flukonazol	Rifampicin	Rifabutin
Nefazodon	Fosamprenavir		Rifapentin
Nelfinavir	Fosaprepitant		Gospina trava
Ombitasvir- paritaprevir- ritonavir	Sok od grejpruta		
Posakonazol	Imatinib		
Sakvinavir	Isavukonazol		
Telaprevir	Letermovir		
Telitromicin	Netupitant		
Vorikonazol	Nilotinib		
Kobicistat	Ribociklib		
Ritonavir	Verapamil		

### 3. 2 FAZA II

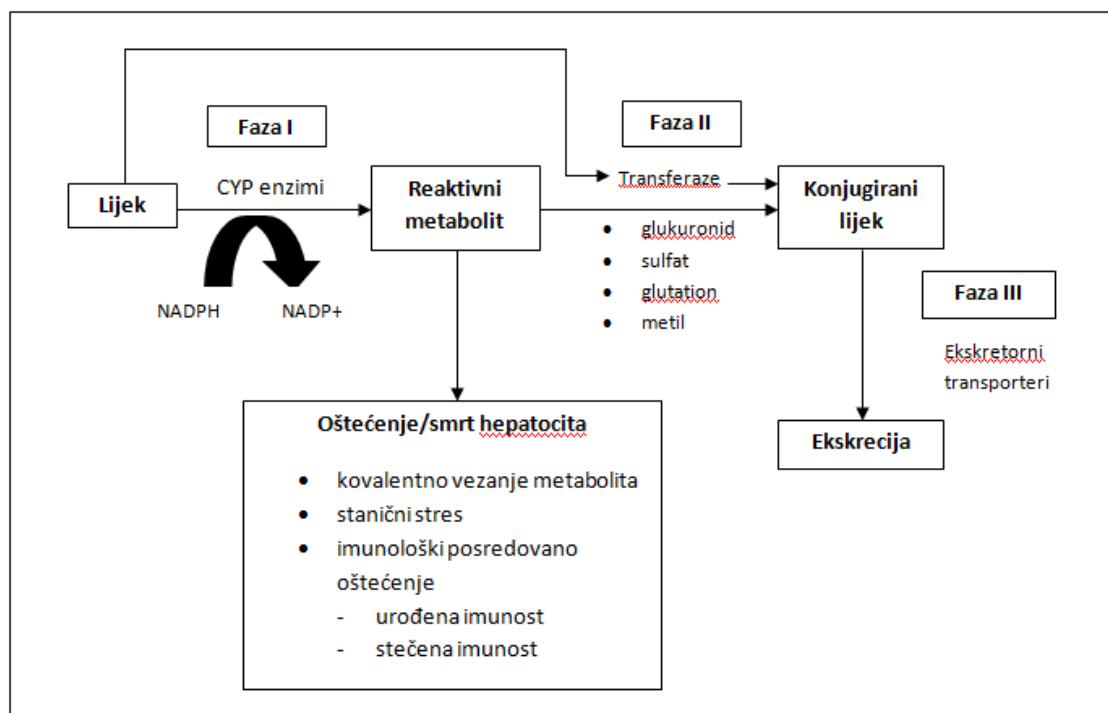
U fazu II najčešće ulaze metaboliti nastali reakcijama oksidacije, redukcije i hidrolize tijekom faze I koji još nisu dovoljno polarni da bi bili izlučeni, iako ponekad i izvorne molekule mogu izravno ući u fazu II, preskačući pritom reakcije faze I.

U fazi II dolazi do konjugacije metabolita s jako polarnim ligandima kao što su glukuronat, sulfat, acetat, glicin, glutation ili metilna grupa. Većinom se odvija u citoplazmi hepatocita i posredovana je enzimima koji se nazivaju transferazama. Najčešće se radi o uridin-difosfatglukuronil-transferazama (UGT1 i UGT2), sulfotransferazama i glutation-S-transferazama (29). U pravilu, konjugacija dovodi do smanjenja farmakološke aktivnosti izvorne tvari, nastaju netoksični topljivi metaboliti koji su sada spremni za ekskreciju u fazi III. Ipak, u nekim slučajevima konjugacija pojačava aktivnost tvari. Primjerice, glukuronidacijom morfija nastaje spoj s potentnijim analgetskim učinkom, dok minoksidil nakon sulfatacije postiže svoj antihipertenzivni učinak (30).

### 3. 3 FAZA III

Nakon što je u reakcijama faze I i faze II došlo do stvaranja polarnih metabolita izvornih lijekova, u fazi III se ti lijekovi izlučuju u žuč (Slika 2). Ovaj se transport odvija preko transportnih molekula koje se dominantno nalaze na kanalikularnoj membrani hepatocita i pripadaju superobitelji transmembranskih proteina ABC (*engl.* ATP – binding cassette). Najbolje proučen i opisan je P-glikoprotein 1 (MDR1/ABCB1) koji se povezuje sa rezistencijom tumorskih stanica na antitumorske lijekove zbog smanjene akumulacije lijekova unutar stanice (*engl.* MDR – multi drug resistance) (31). Uz ABCB1, u reakcijama faze III spominju se i MDR3/ABCB4, MRP2/ABCC2 i protein koji transportira žučne soli BSEP/ABCB11 (*engl.* bile salt export pump).

Mutacije BSEP transporterata, kao i nekih drugih koji vrše istu funkciju, povezane su s pojavom heterogene skupine progresivnih obiteljskih intrahepatalnih kolestaza, nasljednih bolesti koje karakterizira rana pojava kolestaze koja dovodi do ciroze i zatajenja jetre (32).



Slika 2. Metabolizam lijekova u jetri (33)

### 3. 4 ČIMBENICI KOJI UTJEČU NA METABOLIZAM LIJEKOVA

Poznato je da brojni čimbenici mogu utjecati na različit metabolizam lijekova u pojedinaca te se upravo tim razlikama može pripisati velik dio idiosinkratskih oštećenja jetre koja su većinom neovisna o dozi lijeka.

Dob značajno utječe na metaboliziranje lijekova, najviše preko količine i aktivnosti CYP enzima faze I biotransformacije ksenobiotika. Primjerice, u dojenačkom razdoblju su razine aktivnosti CYP enzima značajno smanjene, čak i nemjerljive u prvim danima života. I enzimi faze II u dječjoj su dobi na nižoj razini od one izmjerene kod odraslih, čime se objašnjava povećana učestalost DILI-ja uzrokovanog acetilsalicilnom kiselinom i valproatom u pedijatrijskoj populaciji u odnosu na odrasle (34, 35).

S druge strane, i starenje prati pad u ukupnoj aktivnosti CYP enzima(36-38), no istraživanja nisu jednoznačno dokazala da to dovodi do češćeg oštećenja jetre lijekovima u starijoj dobi (5, 39-41).

Razlike među spolovima također postoje, pa je tako kod žena zabilježena povećana aktivnost CYP3A4 enzima, dok muškarci pokazuju ubranu glukuronidaciju paracetamola (42, 43). Poznato je da neki lijekovi, poput nitrofurantoina, eritromicina, flukloksacilina, izoniazida i minociklina češće dovode do oštećenja jetre u žena, no smatra se da je ta povećana sklonost specifična za lijek (44).

Prehrana i čimbenici okoliša pridonose individualnim varijacijama u metabolizmu lijekova. Namirnice poput prokulice, kupusa, povrća iz porodice krstašica te hrane pečene na roštilju mogu inducirati CYP enzime, poglavito CYP1A2 (45-47), dok je sok od grejpa poznati inhibitor CYP3A enzima (1). Pothranjenost dovodi do općenitog pada u aktivnosti enzima biotransformacije, a ukoliko je povezana i s kroničnom konzumacijom alkohola, može negativno utjecati na detoksicirajuće kofaktore poput glutationa i tako povećati rizik oštećenja jetre lijekovima kao što su paracetamol, izoniazid, metotreksat i vitamin A (48). Pretilost pak može povećati rizik od hepatotoksičnosti lijekova koji se deponiraju u masnom tkivu zbog produljene ekspozicije (49).

Već postojeće bolesti jetre, akutne i kronične, također mogu utjecati na biotransformaciju lijekova. Funkcije enzimskih sustava slabe kako oštećenje jetre progredira, pri čemu se čini da vrsta jetrene bolesti nije toliko značajna. Primjerice, poluvijek eliminacije i trajanje učinka klordiazepoksida i diazepama jako su produljeni u bolesnika s cirozom jetre ili akutnim virusnim hepatitisom, zbog čega je kod takvih pacijenata potrebna prilagodba prosječne doze tih lijekova (1). Osim oštećenja jetrenih metaboličkih enzima, i kolestaza dovodi do smanjene ekskrecije endogenih i egzogenih tvari, kako u bolesti koje se manifestiraju intrahepatalnom kolestazom, tako i u stanjima ekstrahepatalne opstrukcije bilijarnog sustava (50).

Istovremena primjena više lijekova značajno utječe na sustave CYP enzima i posljedično čitav metabolizam lijekova. Mnogi se supstrati zbog visoke lipofilnosti zadržavaju na aktivnim mjestima enzima, ali i ostaju nespecifično vezani za membranu endoplazmatskog retikuluma, i tako mogu inducirati mikrosomalne enzime. Osim što pojačavaju metabolizam drugih lijekova, induktori također ubrzavaju i vlastitu razgradnju, pa kontinuirano uzimanje nekih lijekova može dovesti do farmakokinetičke tolerancije. S druge strane, kompetitivnom inhibicijom jedan lijek može inhibirati metabolizam istovremeno primijenjenog drugog lijeka i posljedično dovesti do toksičnih reakcija, posebno kod lijekova s malom terapijskom širinom koji nemaju alternativni metabolički put razgradnje. Primjer takve interakcije je istovremena primjena terfenadina (druga generacija antihistaminika) s inhibitorima CYP3A4 enzima poput ketokonazola, eritromicina ili soka od grejpa koja rezultira pojavom srčane aritmije tipa *torsades de pointes*, pa je lijek povučen s tržišta (1).

Modifikacija enzima faze II rjeđe se viđa, no poznato je da klorpromazin i valproat smanjuju aktivnosti tih enzima.

Atorvastatin, karvedilol, klaritromicin i sertralin inhibiraju transportere III. faze, dok ih amiodaron, diltiazem, eritromicin i gospina trava induciraju i tako mogu značajno utjecati na metabolizam lijekova na razini ekskrecije iz hepatocita (31).

Sve se više pažnje pridaje i utjecaju genetike na farmakokinetiku lijekova. Poznato je da je većina gena koji kodiraju CYP enzime polimorfna i da se ti polimorfizmi mogu očitovati kao pojačan ili smanjen metabolizam određenih tvari (26). Uobičajeno je stoga grupirati nositelje određenih CYP varijacija u tri fenotipa: ultra brzi metabolizatori, uobičajeni metabolizatori i spori metabolizatori. Klinički su najvažniji polimorfizmi u CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 i CYP3A4 genima koji kodiraju enzime zadužene za metabolizam do 70% svih poznatih lijekova.

Polimorfizmi CYP2D6 podobitelji posebno su dobro istraženi. Radi se o enzimu koji metabolizira lijekove poput kodeina, nortriptilina, metoprolola, selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI), tamoksifena i drugih (51, 52). Sljedeći primjer pokazuje kako ista genetska varijanta tog enzima može imati značajno različit učinak na farmakokinetiku dva lijeka, kodeina i nortriptilina. Oba lijeka podliježu metabolizmu putem istog enzima, no kodein svoja analgetska svojstva ostvaruje tek nakon metaboliziranja u morfin i kodein-6-glukuronid, dok nakon iste reakcije nortriptilin gubi svoje antidepresivno djelovanje. Stoga će, primjerice, pacijent koji pripada skupini sporih metabolizatora putem CYP2D6 enzima, pri standardnim dozama tih lijekova imati smanjen terapijski učinak kodeina i povećanu aktivnost nortriptilina, što povećava rizik za pojavu neželjenih učinaka (53). Analogno se događa kod pacijenata koji su ultrabrzi metabolizatori.

Osim CYP izoenzima, poznato je da i drugi enzimi mogu mijenjati farmakokinetiku lijekova. Primjerice, tiopurin S-metiltransferaza (TPMT) je enzim koji metabolizira lijekove poput azatioprina i 6-merkaptopurina (6-MP) koje ubrajamo u skupinu tiopurina. Polimorfizmi TPMT sa smanjenom aktivnosti enzima (najčešće su to TPMT\*2 i TPMT\*3) povećavaju rizik za razvoj nuspojava, prvenstveno leukopenije, koja je poznata nuspojava tiopurina zbog mehanizma djelovanja putem inhibicije sinteze purina koji su nužni za proliferaciju leukocita i limfocita (54-57). Budući da 10% populacije ima smanjenju aktivnost TPMT koja zahtjeva prilagodbu doze lijeka, pronalaženje takvih osoba genetskim testiranjem može značajno smanjiti pojavu leukopenije, radi čega se preporuča testiranje aktivnosti TPMT prije započinjanja terapije tiopurinima (58-60).



## 4. PATOFIZIOLOŠKI MEHANIZMI OŠTEĆENJA JETRE

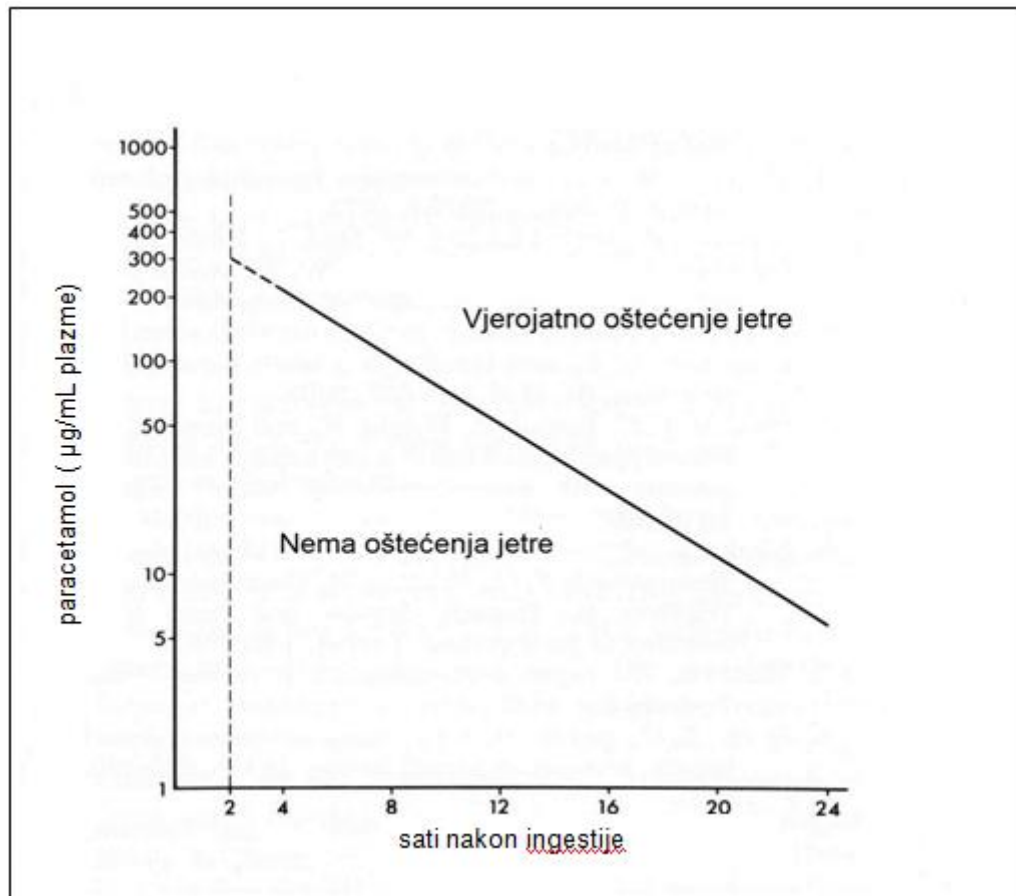
Oštećenje jetre lijekovima može se klasificirati na različite načine, a jedan od njih je prema patofiziološkom mehanizmu koji je u podlozi nastanka oštećenja. S obzirom na to razlikuju se dva tipa oštećenja – predvidivo oštećenje koje je uzrokovano intrinzično hepatotoksičnim spojevima i ovisno je o dozi, i nepredvidivo ili idiosinkratsko oštećenje do kojeg dolazi zbog aberantnog metabolizma određenog lijeka u pojedinca ili zbog složene interakcije lijeka i njegovih metabolita s imunološkim sustavom domaćina (49). Većina toksičnih učinaka lijekova na jetru rezultira apoptozom ili nekrozom stanica, međutim neki lijekovi oštećuju prvenstveno hepatocite, neki žučne vodove, neki endotel krvnih žila, a neki uzrokuju miješana oštećenja (61).

### 4. 1 INTRINZIČNA HEPATOTOKSIČNOST

Intrinzično hepatotoksični lijekovi uzrokuju predvidljivo oštećenje ovisno o dozi, koje se može reproducirati u većine sisavaca. Do nekroze jetrenih stanica dolazi kratko vrijeme nakon unosa štetnog agensa u organizam (nekoliko sati do nekoliko dana), a opseg oštećenja ovisi o količini unesenog agensa i približno je jednak u svih izloženih ljudi (49). Osim oštećenja jetre, neki od tih spojeva mogu oštetiti i druge organe, prvenstveno bubrege.

Većina intrinzičnih hepatotoksina uzrokuje oštećenje jetre djelovanjem reaktivnih metabolita koji nastaju u fazi I metabolizma lijekova. Ukratko, metaboliti poput elektrofilnih radikala, slobodnih radikala i reaktivnog kisika kovalentno se vežu za stanične elemente poput proteina, nukleinskih kiselina i lipida i uzrokuju poremećaj njihove funkcije. Dolazi do inaktivacije nekih enzimskih sustava, porasta oksidativnog stresa, deplecije glutationa, interferencije s uobičajenim biokemijskim metaboličkim putevima hepatocita, aktivacije jetrenih makrofaga i u konačnici do smrti stanica (49).

Danas je oštećenje jetre uzrokovano predvidljivim intrinzičnim hepatotoksinima rijetko, jer je većina takvih lijekova uklonjena s tržišta ili do njega nisu ni došli, ukoliko je hepatotoksičnost dokazana u ranijim fazama istraživanja lijekova. Ipak, neki od takvih lijekova se i dalje koriste, bilo da uzrokuju oštećenje jetre tek u vrlo visokim dozama, primjerice paracetamol (slika 3) ili zato što je odnos doze i toksičnog učinka vrlo dobro poznat, kao u slučaju primjene tetraciklina intravenski ili L- asparaginaze (62).



Slika 3. Rumack-Matthewov nomogram odnosa razine paracetamola u krvi i vremena na vjerojatnost oštećenja jetre (63)

## 4. 2 IDIOSINKRATSKO OŠTEĆENJE JETRE

Nepredvidivo oštećenje jetre lijekovima nastaje u 0,01 do 1% osoba koje uzimaju neki lijek (22, 64, 65) i čini najveći broj slučajeva DILI-ja. Iako se prije smatralo da je takva vrsta oštećenja neovisna o dozi, ipak se čini da postoji prag doze koji je nužan za oštećenje. Teški DILI se rijetko viđa pri dnevnim dozama manjim od 10 mg, dok su lijekovi koji se primjenjuju u dnevnoj dozi od 50 mg ili više značajno češći uzročnici oštećenja jetre (35, 41, 66-68). Razdoblje latencije između primjene lijeka i idiosinkratske reakcije varijabilno je, no najčešće se ona razvija unutar jednog do tri mjeseca, iako su zabilježene reakcije odgođene i godinu dana. Pri ponovljenoj primjeni opet dolazi do toksične reakcije unutar nekoliko dana do nekoliko tjedana (69).

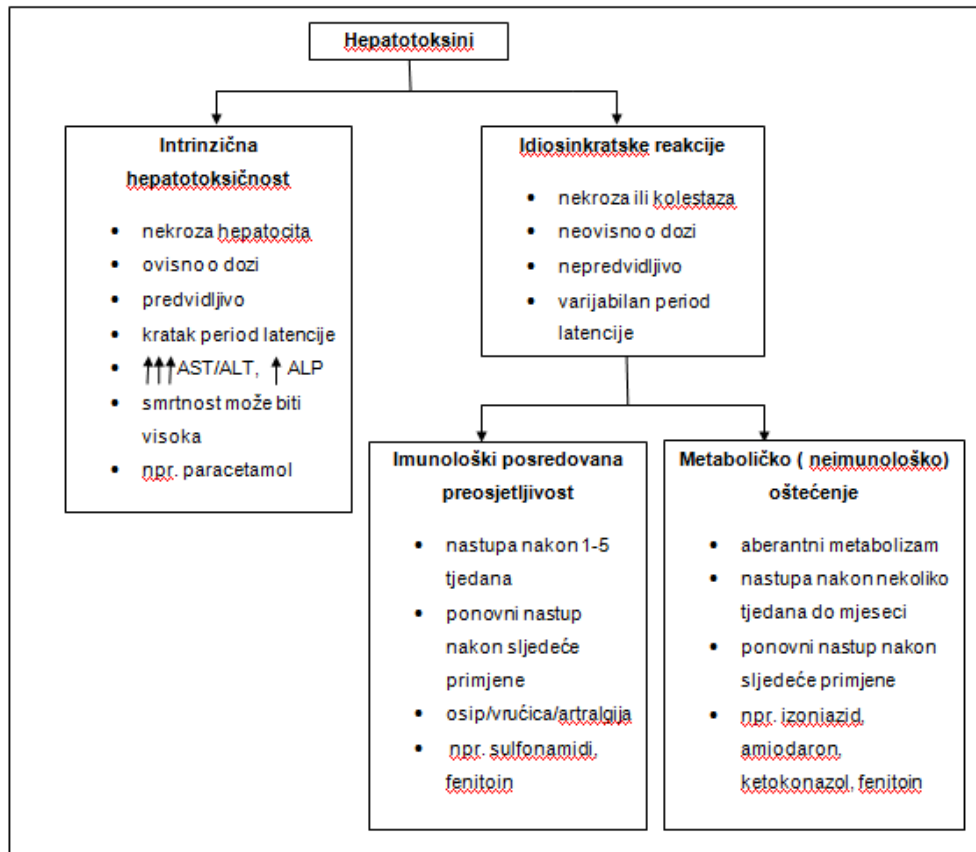
Razlikujemo dvije vrste idiosinkratskih reakcija, imunološki posredovane reakcije preosjetljivosti (alergijske) i neimunološke reakcije (metaboličke).

Neimunološke reakcije najvjerojatnije nastaju zbog genetski uvjetovanog aberantnog metabolizma lijeka u pojedinaca. Toksični metaboliti se nakupljaju i kovalentno se vežu za stanične proteine, enzime, lipide i DNA, što ometa uobičajene stanične funkcije. Dolazi do porasta oksidativnog stresa, peroksidacije lipida i nekroze hepatocita (22, 70). Uz to mogu biti zahvaćene strukture stanice, poput mitohondrija, mikrotubula, endoplazmatskog retikuluma i receptora, kao i transportni proteini koji izbacuju metabolite lijekova iz stanice (5, 64, 71). Period izloženosti prije pojave toksičnosti varira od nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci, a toksičnost se može pojaviti i nekoliko tjedana nakon prestanka primjene lijeka (33). Primjeri lijekova koji dovode do oštećenja jetre ovakvim mehanizmom su amiodaron, diklofenak, disulfiram, izoniazid, ketokonazol, troglitazon i valproat.

O imunološki posredovanom oštećenju jetre znamo relativno malo. Lijekovi koji induciraju imunološki odgovor kovalentno mijenjaju endogene makromolekule stvarajući haptent-konjugate, koji kao neoantigeni izazivaju humoralni i/ili celularni imunosni odgovor usmjeren protiv jetrenih stanica, što rezultira nekrozom ili apoptozom hepatocita i oslobađanjem citokina, koji sekundarno oštećuju stanice i moduliraju imunološki odgovor (22, 49). Latentni period između izloženosti lijeku i pojave simptoma je uglavnom između jednog i osam tjedana, a ukoliko se lijek primijeni ponovno, simptomi se pojavljuju odmah, nakon samo jedne ili dvije doze (5, 61, 64, 70). Bolesnici mogu imati pojave tipične za alergijske reakcije preosjetljivosti, kao što su osip, vrućica, artralgijska i artritis, limfadenopatija, eozinofilija, pa i Stevens-Johnsonov sindrom u najtežim slučajevima. Ovi simptomi mogu biti vrlo blagi ili čak odsutni kod nekih bolesnika. Ponekad se imunološki posredovan DILI prezentira stanjem sličnim infektivnoj mononukleozi, s atipičnim limfocitima (33). Ukoliko se učini biopsija, često nalazimo eozinofilnu ili granulomatoznu upalu jetre s nekrozom hepatocita i kolestazom (72, 73). Čini se da sama haptentizacija ipak nije dovoljna za pokretanje imunološki posredovanog odgovora na lijek. Hipoteza opasnosti (*engl.* danger hypothesis) koja bi mogla biti objašnjenje ove činjenice govori kako je, da bi se razvila imunološki posredovana reakcija, potreban drugi, kostimulacijski čimbenik. Najčešće se radi o infekciji ili upalnim stanjima kao što su hepatitis B, hepatitis C, HIV infekcija i druge (22, 68, 74-76).

Neoantigeni potiču stvaranje autoprotutijela protiv citokrom P450 enzima, i to najčešće upravo onih koji metaboliziraju taj lijek. Ta se protutijela mogu detektirati u serumu, no još uvijek nije jasno sudjeluju li ona u imunološkom oštećenju jetre (22, 64, 77).

Sve je veći broj lijekova koje povezujemo s imunološki posredovanim DILI-jem. Neki od takvih lijekova su nitrofurantoin, amoksisilin-klavulanat, sulfonamidi, fenitoin, karbamazepin, diklofenak, halotan, dapson i mnogi drugi. (5, 78, 79)



Slika 4. Mehanizmi oštećenja jetre lijekovima (33)

## 5. KLASIFIKACIJA OŠTEĆENJA JETRE LIJEKOVIMA

Oštećenje jetre lijekovima može se klasificirati na više načina (80):

- prema mehanizmu hepatotoksičnosti (objašnjeno u poglavlju 4)
  - intrinzična hepatotoksičnost
  - idiosinkratske reakcije
    - imunološki posredovane
    - metaboličko oštećenje
- prema vremenu trajanja
  - akutni DILI – jetreni testovi poremećenih su vrijednosti u trajanju kraćem od tri mjeseca
  - kronični DILI – jetreni testovi poremećenih su vrijednosti u trajanju duljem od tri mjeseca

- prema kliničkoj prezentaciji
  - hepatocelularno oštećenje
  - kolestatsko oštećenje
  - miješano oštećenje
  
- prema histološkom nalazu
  - stanična nekroza ili apoptoza
  - kolestaza
  - steatoza
  - fibroza
  - fosfolipidoza
  - granulomatoza
  - sindrom sinusoidalne opstrukcije

## 5. 1 KLASIFIKACIJA OŠTEĆENJA JETRE PREMA KLINIČKOJ PREZENTACIJI

Prema ovoj klasifikaciji DILI se svrstava u tri skupine, na temelju karakterističnog obrasca promjene vrijednosti jetrenih enzima ovisno o obliku oštećenja hepatobilijarnog sustava. Kao parametar za razlikovanje tipova oštećenja koristi se R vrijednost.

$$R=(ALT/ULN:ALP/ULN)$$

R – omjer (*engl.* ratio); ALT – alanin-aminotransferaza; ALP – alkalna fosfataza; ULN – gornja granica normale (*engl.* upper limit of normal)

- **hepatocelularno (citotoksično) oštećenje** karakterizira razina alanin-aminotransferaze (ALT) 3 puta viša od gornje granice normale, odnosno postoji neproporcionalni porast vrijednosti aminotransferaza u odnosu na alkalnu fosfatazu (ALP). Razine bilirubina u serumu mogu biti povišene, a ponekad dolazi i do patoloških nalaza sintetske funkcije jetre (81-83). Pri tome je vrijednost  $R \geq 5$ .
  
- **kolestatsko oštećenje** je ono kod kojeg se nalazi porast alkalne fosfataze (ALP) za 2 ili više puta od gornje granice normale. ALP je neproporcionalno povišen u odnosu na aminotransferaze. Također može doći do porasta razina serumskog bilirubina ili do poremećaja sintetske funkcije jetre (81-83). Pri tome je vrijednost  $R \leq 2$ .

- **miješano oštećenje**, koje ujedinjuje osobine hepatocelularnog i kolestatskog oštećenja i karakterizirano je razinama ALT-a 3 puta višim od normale uz vrijednosti ALP-a 2 puta višim od normale (81-83). Pri tome je  $2 < R < 5$ .

Razine enzima ne koreliraju u potpunosti s težinom oštećenja jetre, no tip oštećenja prema obrascu promjene razina enzima povezan je s kratkoročnim i dugoročnim posljedicama. Kolestatsko oštećenje ima najniži mortalitet, ali također i rizik produljenog tijeka bolesti u kojem je potrebno dulje vrijeme za normalizaciju razina enzima. Uz kolestatsko i miješano oštećenje povezuje se i mali, ali postojeći rizik prelaska bolesti u kroničan oblik (84).

Kolestatsko oštećenje češće se nalazi u starijih ljudi, dok je hepatocelularni obrazac oštećenja češći kod mlađih. Prema jednoj studiji, 61% svih slučajeva DILI-ja kod osoba starijih od 60 godina kolestatskog je tipa, u usporedbi s 39% slučajeva u mlađih od 60 godina. Miješano oštećenje također se znatno češće nalazi u starijih pacijenata (41). Točan razlog ovakve raspodjele nije poznat, no mogao bi biti povezan sa smanjenom ekspresijom hepatocelularnih transportera u starijoj dobi (85).

Primjeri nekih lijekova koji se povezuju s pojedinom vrstom oštećenja nalaze se u tablici 2.

Tablica 2. Vrsta oštećenja jetre prema R vrijednosti i lijekovi koji izazivaju takvu vrstu oštećenja (80)

Vrsta oštećenja	Lijekovi
Hepatocelularno $R \geq 5$	akarboza, alopurinol, bupropion, bromfenak, diklofenak, fluoksetin, izoniazid, ketokonazol, lizinopril, losartan, nefazodon, paracetamol, paroksetin, pirazinamid, rifampicin, risperidon, ritonavir, sertralin, statini, tetraciklini, troglitazon, valproat
Kolestatsko $R \leq 2$	amoksisicilin-klavulanska kiselina, anabolički steroidi, azatioprin, citarabin, eritromicin, estrogen, fosinopril, irbesartan, klorpromazin, klopidogrel, fenotiazin, terbinafin, triciklički antidepresivi
Miješano $2 < R < 5$	amitriptilin, azatioprin, enalapril, fenobarbital, fenitoin, flutamid, ibuprofen, kaptopril, karbamazepin, klindamicin, nitrofurantoin

## 5. 2 PATOHISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA OŠTEĆENJA JETRE LIJEKOVIMA

Oštećenje jetre lijekovima obuhvaća najrazličitije morfološke promjene u jetri koje mogu oponašati bilo koju jetrenu bolest (49). Iako patohistološke slike nisu patognomonične za pojedine lijekove, mogu poslužiti kao putokaz prema određenim etiološkim čimbenicima i poslužiti za isključivanje nekih drugih jetrenih bolesti, npr. hemokromatoze ili Wilsonove bolesti (86).

**Akutno hepatocelularno oštećenje** uvjerljivo je najčešći patohistološki nalaz i pronalazi se u oko 90% svih slučajeva DILI-ja (87). Radi se o apoptozi, nekrozi, steatozi i staničnoj degeneraciji. Ove promjene mogu biti točkaste, zahvaćajući pojedinačne hepatocite, ili konfluirajuće, gdje su zahvaćene skupine hepatocita.

Konfluirajuće nekroze mogu biti zonalne ili nezonalne. U većini slučajeva zonalne nekroze uzrokuju intrinzično hepatotoksični lijekovi, dok se nezonalne nekroze povezuju s lijekovima koji oštećuju hepatobilijarni sustav idiosinkratskim reakcijama. Jetreni je parenhim podijeljen u tri zone: zona 1 nalazi se najbliže vaskularnoj opskrbi (periportalno), zona 3 okružuje terminalnu hepatalnu venulu i najudaljenija je od aferentne krvne opskrbe (centrilobularno) dok se zona 2 proteže između njih (87). Centrilobularna nekroza (zona 3) najčešći je tip zonalne nekroze zbog najviše koncentracije enzima koji metaboliziraju lijekove i smanjenog tlaka kisika u toj zoni (27). Lijekovi koji uzrokuju nekrozu zone 3 su paracetamol, halotan i drugi halogenirani anestetici te toksini poput tetraklorugljika i otrova gljive muhare (*Amanita phalloides*). Željezov sulfat, kokain i žuti fosfor uzrokuju nekrozu zone 1 (periportalno). Nezonalna nekroza nalikuje virusnom hepatitisu, a lijekovi koji je mogu uzrokovati su fenitoin, metildopa, izoniazid i diklofenak.

Većina pacijenata se oporavi bez razvitka značajne fibroze, iako nekroza može biti i tako jaka da dovede do fulminantnog zatajenja jetre (87, 88).

**Kronično hepatocelularno oštećenje** nastaje kao posljedica progresije akutnog hepatocelularnog oštećenja u 5 do 10% slučajeva (89). Histološki može nalikovati kroničnim bolestima jetre druge etiologije, primjerice virusnom hepatitisu, alkoholnoj bolesti jetre ili autoimunom hepatitisu. Lijekovi koji se povezuju s ovom vrstom oštećenja su amoksicilin-klavulanska kiselina, atorvastatin, metotreksat, zatim hipervitaminoza A, heroin te brojni biljni i dijetetski pripravci (88). Produljena izloženost lijekovima poput metotreksata, izoniazida, amiodarona, enalapрила i valproata može dovesti do ciroze (87).

Klometacin, inflikismab i drugi TNF- $\alpha$  inhibitori, metildopa, nitrofurantoin i minociklin mogu uzrokovati oštećenje jetre koje klinički, serološki, ali i patohistološki nije moguće razlučiti od

autoimunog hepatitisa. Problem dodatno komplicira i činjenica da lijekovi mogu biti okidač za razvitak autoimunog hepatitisa (90). Budući da se autoimuni hepatitis prvenstveno liječi imunosupresivnom terapijom, a u terapiji lijekovima inducirano oštećenje jetre koje nalikuje na autoimuni hepatitis ključan je korak prekid uzimanja inkriminiranog lijeka, intenzivno se traga za histološkim pokazateljima koji bi poslužili u diferencijaciji ovih dvaju stanja. Čini se da se kolestaza i neutrofilni infiltrat u portalnim prostorima češće nalazi kod oštećenja uzrokovano lijekovima, dok jača portalna upala, infiltracija plazma stanica, formiranje rozeta i intraacinarni eozinofili upućuju na vjerojatniju dijagnozu autoimunog hepatitisa (87).

**Akutno kolestatsko oštećenje** pojavljuje se u dva oblika:

- a) čista (kanalikularna) kolestaza, kod koje se nalazi zastoj žuči, poglavito u zoni 3, uz minimalnu upalu i oštećenje hepatocita i žučnih kanalića. Najčešće je uzrokuju oralni kontraceptivi, anabolički steroidi i varfarin (91). Ovi lijekovi interferiraju s normalnim sustavom izlučivanja žuči preko BSEP transportera i tako dovode do kolestaze čija je težina karakteristična za pojedini lijek (92).
- b) kolestatski hepatitis, koji karakterizira zastoj žuči, praćen je upalom u portalnim prostorima i hepatocelularnim oštećenjem lokaliziranim oko zona kolestaze (49, 91). Među upalnim stanicama ponekad se mogu pronaći eozinofili, što govori u prilog reakcije preosjetljivosti na lijek ili metabolit i povezuje se s boljom prognozom (93). Lijekovi koji se povezuju s kolestatskim hepatitisom su amoksicilin-klavulanska kiselina, eritromicin, ACE-inhibitori i neki biljni pripravci (87).

**Kronično kolestatsko oštećenje** nastaje kada kolestaza traje dulje od tri mjeseca (91). Patohistološki se vidi gubitak žučnih kanalića i prsten blijedih hepatocita oko portalnih prostora, što je slika koja se nalazi i u kroničnim kolestatskim oštećenjima druge etiologije (npr. primarni bilijarni kolangitis, primarni sklerozirajući kolangitis, bilijarna opstrukcija) (87). U nekih pacijenata zbog produljene kolestaze može doći do sindroma iščezavanja žučnih vodova i duktopenije, pa čak i do razvoja ciroze i zatajenja jetre. Mogući uzročni agensi su amoksicilin-klavulanska kiselina, flukloksacilin, ACE-inhibitori i terbinafin (87, 94).

**Steatoza** postoji u tri patohistološka oblika: makrovezikularna, mikrovezikularna i steatohepatitis. Promjene koje se pronalaze u makrovezikularnoj steatozi i steatohepatitisu tek se minimalno razlikuju od promjena karakterističnih za nealkoholnu masnu bolest jetre (NAFLD, *engl.* nonalcoholic fatty liver disease) i nealkoholni steatohepatitis (NASH,



*engl. nonalcoholic steatohepatitis*) (86). Makrovezikularna steatoza uobičajeno je benignog tijeka, karakteriziraju je jedna ili više većih lipidnih vakuola koje dislociraju jezgru i susreće se pri upotrebi glukokortikoida, metotreksata, tamoksifena, amiodarona, metoprolola i zidovudina (95).

U mikrovezikularnoj steatozi hepatociti su ispunjeni sitnim vakuolama masti koje ne dislociraju jezgru. Povezuje se s oštećenjem mitohondrija i znak je smanjenog stvaranja energije u stanici (95). Čak i u blažim oblicima, mikrovezikularna steatoza dugoročno može dovesti do kronične peroksidacije lipida i razvoja steatohepatitisa (95). Lijekovi koji dovode do ove vrste oštećenja su amiodaron, intravenska primjena tetraciklina, valproat, acetilsalicina kiselina i neki antiretroviralni lijekovi. Generalno je pravilo da se svaka mikrovezikularnasteatoza smatra hepatotoksičnom reakcijom na lijek dok se ne dokaže suprotno (86).

Kod steatohepatitisa uz varijabilnu steatozu nalazimo i neutrofilnu upalu lobula i hepatocelularno oštećenje u obliku baloniranih hepatocita, a povremeno i acidofilna tjelešca, Malloryjev hijalin i pericelularnu fibrozu (96).

**Granulomi** su najčešće smješteni u portalnim prostorima ili u parenhimu, za razliku od primarne bilijarne ciroze kod koje se nalaze u području žučnih kanalića. Smatra se da je trećina svih granuloma u jetri jatrogenog podrijetla (49). Ne nekrotiziraju i mogu biti praćeni upalom, pa se takvo stanje onda naziva granulomatoznim hepatitisom (87). Lijekovi koji uzrokuju formaciju granuloma su sulfonilureja, fenitoin, karbamazepin, hidralazin, interferon-alfa i etanercept, dok alopurinol, BCG cjepivo i intravezikalna kemoterapija karcinoma mokraćnog mjehura dovode do stvaranja granuloma s fibrinskim prstenom, koji se inače nalaze u infektivnim bolestima poput Q-groznice ili toksoplazmoze (96).

**Budd-Chiarijev sindrom** nastaje zbog tromboze velikih krvnih žila, hepatalne vene ili donje šuplje vene (86). Praćen je jakim krvnim zastojem u centrilobularnom području uz atrofiju centrilobularnih gredica hepatocita i krvarenje. Najčešće se nalazi kao posljedica uzimanja oralnih kontraceptiva, što se vjerojatno može pripisati povećanoj sklonosti zgrušavanju krvi do koje estrogeni dovode (49).

**Sindrom jetrene sinusoidalne opstrukcije (veno-okluzivna bolest)** klinički nalikuje Budd-Chiarijevom sindromu ili kongestivnom oštećenju jetre posljedično zatajenju srca, no ovdje se opstrukcija nalazi na razini terminalnih hepatalnih venula i sinusoida. Oštećenje endotelne stanice sinusoida dovodi do edematoznog zadebljanja subintimalne zone, koncentričnog suženja lumena koji povećava otpor protoku krvi, što rezultira kongestijom, dilatacijom

sinusoida i portalnom hipertenzijom, a u nekim slučajevima dovodi i do fibroze (97). Uzrok mogu biti pirolizidinski alkaloidi iz egzotičnih čajeva, azatioprin i neki kemoterapeutici, poput oksaliplatin koja se koristi u liječenju kolorektalnog karcinoma (49, 96).

**Fosfolipidoza** je slika koja nastaje nakupljanjem fosfolipida u lizosomima, koji su zbog toga uvećani i stvaraju dojam pjenušavih hepatocita (87). Karakteristični lamelarni lizosomi mogu se vidjeti elektronskim mikroskopom. Većina lijekova koji uzrokuju fosfolipidozu su amfifilni kationi jer se zbog svojih fizikalno-kemijskih svojstava olakšano vezuju za fosfolipide i prolaze kroz membrane (95).

**Pelioza jetre** rijedak je oblik oštećenja jetre u kojemu se nalaze mnogobrojne male dilatirane šupljine ispunjene krvlju, koje nemaju endotel, nego su obložene hepatocitima. Često je praćena sinusoidalnom dilatacijom, a od lijekova koji ju mogu uzrokovati najčešće se spominju androgeni, oralni kontraceptivi i derivati tiopurina koji se koriste kao kemoterapeutici (95, 96).

## 6. KLINIČKA SLIKA

Kliničke manifestacije akutnog oštećenja jetre ksenobioticima najčešće su nespecifične i mogu nalikovati jetrenim bolestima drugih etiologija. Većina pacijenata s akutnim DILI-jem asimptomatski su i imaju samo prolazno povećane vrijednosti serumskog AST-a, ALT-a, ALP-a i GGT-a (98). Velik broj takvih pacijenata i ne bude prepoznat i zabilježen u epidemiološke podatke.

Među simptomatskim pacijentima dominiraju nespecifični simptomi poput slabosti, gubitka apetita, mučnine, nelagode u epigastriju, no mogu se pojaviti i simptomi i znakovi koji upućuju na oštećenje hepatobilijarnog sustava kao što su žutica, hepatomegalija, taman urin, blijede stolice, pruritus i bol ispod desnog rebrenog luka. Kod teških oštećenja jetre može se razviti i encefalopatija i poremećaji koagulacije, što upućuje na akutno zatajenje jetre i značajno pogoršava prognozu (49, 98).

Kod imunološki posredovanog oštećenja jetre pojavljuju se simptomi i znakovi reakcija preosjetljivosti poput vrućice, bolova u zglobovima, osipa i eozinofilije. U nekim slučajevima pojavljuju se i simptomi oštećenja drugih organa, primjerice bubrega, krvnih žila ili koštane srži (98). Pacijenti s imunološki posredovanim DILI-jem imaju bolju prognozu, posebno djeca.

Razlog bi između ostalog mogao biti pojava osipa, koji ranije dovede bolesnika liječniku, što dovodi do ranijeg postavljanja dijagnoze i prestanka uzimanja inkriminiranog lijeka (99).

Kronično oštećenje jetre lijekovima događa se u 5-10% slučajeva neželjenih reakcija na lijekove (češće kod kolestatskog i miješanog tipa oštećenja) i također nalikuje jetrenim bolestima druge etiologije, npr. primarnoj bilijarnoj cirozi, alkoholnoj bolesti jetre, sklerozirajućem kolangitisu ili autoimunom hepatitisu (89). Kod kroničnog DILI-ja može doći do razvoja značajne fibroze ili ciroze, pa će ti bolesnici imati simptome i znakove koji se povezuju s cirozom i dekompenzacijom jetre, kao što su žutica, crvenilo dlanova ili ascites. Prema jednoj studiji, pojava ascitesa može se povezati s lošijom prognozom, pa je tako ascites zabilježen u 12.5% preživjelih i 32% pacijenata sa smrtnim ishodom (100).

Tablica 3.: Stupnjevi težine oštećenja jetre lijekovima (101)

Stupanj	Težina	Definicija
1	blago	Povećan ALT i/ili ALP, ali ukupni serumski bilirubin je < 42,75 $\mu\text{mol/L}$ i INR < 1,5.
2	umjereno	Povećan ALT i/ili ALP, i uz to ukupni serumski bilirubin je $\geq$ 42,75 $\mu\text{mol/L}$ ili INR $\geq$ 1,5.
3	umjereno do teško	Povećan ALT, ALP, bilirubin i/ili INR, i uz to težina stanja zahtijeva hospitalizaciju, ili je već postojeća hospitalizacija prolongirana zbog oštećenja jetre lijekovima.
4	teško	Povećan ALT i/ili ALP, ukupni serumski bilirubin je $\geq$ 42,75 $\mu\text{mol/L}$ , i uz to postoji: (i) zatajenje jetre (INR $\geq$ 1,5, ascites ili encefalopatija) ili (ii) zatajenje nekog drugog organa za koje se vjeruje da je uzrokovano lijekovima
5	fatalno	smrtni ishod ili transplantacija jetre

INR = *engl.* international normalized ratio

## 7. DIJAGNOSTIKA

Zbog nedostatka patognomoničnih simptoma, znakova i dijagnostičkih testova koji bi razlikovali oštećenje jetre lijekovima od oštećenja jetre drugih etiologija, postavljanje dijagnoze DILI-ja vrlo je složeno i temelji se na isključivanju ostalih dijagnoza i utvrđivanju uzročno-posljedične veze između primijenjenog lijeka i oštećenja jetre. Algoritam postupaka u slučaju kliničke sumnje na DILI prikazuje slika 5.

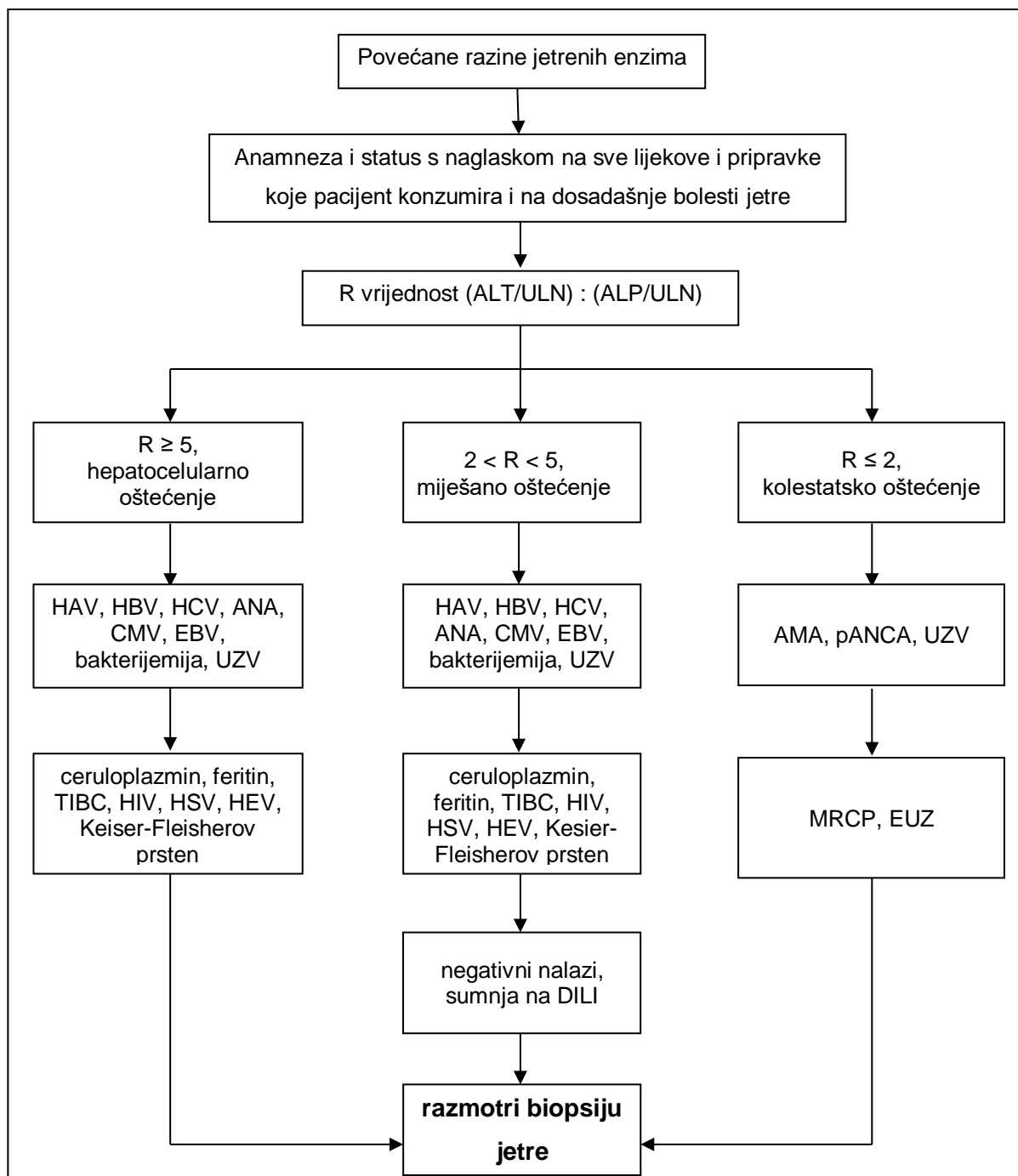
Pojava simptoma kao što su anoreksija, mučnina, umor, svrbež ili bol u desnom gornjem kvadrantu abdomena tijekom korištenja nekog lijeka mora pobuditi sumnju u hepatotoksičnu reakciju na lijek. Prilikom uzimanja anamneze ključni su precizni podatci o vrstama i dozama lijekova koje bolesnik uzima i vremenskom slijedu izloženosti lijeku i pojave simptoma u bolesnika. DILI se uobičajeno razvija unutar 6 mjeseci od uvođenja novog lijeka, uz iznimku statina, nitrofurantoina i minociklina, kod kojih se oštećenje jetre može razviti i znatno kasnije. Antibiotici i antiepileptici uzrokuju oko 60% svih slučajeva hepatotoksičnosti.(98) Također, bitna je i informacija o zloupotrebi alkohola, kao i o prethodno postojećim bolestima jetre. Smatra se da se DILI kod takvih pacijenata često pogrešno interpretira kao pogoršanje osnovne bolesti (98).

U fizikalnom statusu može se naći hepatomegalija, žutica, taman urin i svijetle stolice što upućuje na kolestatski tip oštećenja jetre, a ukoliko oštećenje napreduje do kronične jetrene bolesti (ciroze) mogu se vidjeti i znakovi poput ascitesa, crvenila dlanova ili encefalopatije. Pacijenti s imunološki posredovanim oštećenjem jetre mogu imati vrućicu i osip (49, 98).

Od laboratorijskih nalaza najčešće se određuju jetreni biokemijski testovi i testovi jetrene funkcije. Odnos serumskih vrijednosti ALT-a i ALP-a, odnosno R indeks, koristi se za razlikovanje hepatocelularnog, kolestatskog i miješanog oštećenja jetre (103). Uvijek treba isključiti moguće ekstrahepatalne uzroke povećanja vrijednosti alkalne fosfataze, kao što su rast kostiju u djece ili bolesti kostiju u djece i odraslih. U tom kontekstu korisno može biti i određivanje razine GGT-a, jer se njegov porast tipično nalazi u kolestatskim bolestima jetre (98). Osim toga, važan pokazatelj ozbiljnosti DILI-ja može biti i razina bilirubina, jer prema Hy-ovom zakonu (nazvanom prema Hymanu Zimmermanu) bolesnici s koncentracijom ukupnog bilirubina dvostruko većom od gornje granice normale i razinama AST-a ili ALT-a triputa većim od gornje granice normale, imaju znatno lošiju prognozu s mortalitetom oko 14% (98).

Serumski albumin i protrombinsko vrijeme dobri su pokazatelji jetrene funkcije, koja korelira s težinom oštećenja jetre, iako je pri pojavi smanjenih razina albumina i poremećenih testova

koagulacije potrebno isključiti druge moguće uzroke, poput bolesti bubrega ili malnutricije.



Slika 5.: Dijagnostički pristup prilikom sumnje na oštećenje jetre uzrokovano lijekom (102)

ALT- alanin-aminotransferaza; ULN – gornja granica normale; HAV – hepatitis A virus; HBV – hepatitis B virus; HCV – hepatitis C virus; ANA – antinuklearno protutijelo; CMV – citomegalovirus; EBV – Epstein-Barr virus; UZV – ultrazvuk; AMA – antimitohondrijska protutijela; pANCA - perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska protutijela; TIBC – ukupni kapacitet vezanja željeza; HIV – virus humane imunodefijencije; HSV – *herpes simplex* virus; HEV – hepatitis E virus, MRCP – kolangiopankreatografija magnetom rezonancijom; EUZ – endoskopski ultrazvuk.

Uz to, razne druge pretrage koriste se za isključivanje ostalih uzroka oštećenja jetre, primjerice protutijela na viruse hepatitisa, protumitohondrijska protutijela koja se nalaze kod primarnog bilijarnog kolangitisa ili smanjene razine ceruloplazmina i serumskog bakra kod Wilsonove bolesti (49, 98, 103).

Brojne slikovne metode također mogu biti korisne u isključivanju jetrenih bolesti koje nisu posljedica toksičnosti lijekova. Ultrazvuk je neinvazivna i neškodljiva metoda kojom se mogu vizualizirati kamenci u žučnom sustavu koji mogu dovesti do kolestaze ili promjene u strukturi jetrenog parenhima, primjerice kod masne bolesti jetre. Doplerska analiza važna je u dijagnozi jetrenih vaskularnih bolesti uzrokovanih lijekovima, poput Budd-Chiarijeva sindroma ili sindroma jetrene sinusoidalne opstrukcije. Ukoliko je potreban detaljniji prikaz bilijarnog stabla da bi se isključila bilijarna opstrukcija uzrokovana tumorom pankreasa ili koledokolitijazom najčešće se koriste kolangiopankreatografija magnetnom rezonancijom (MRCP) ili endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP) (49, 98, 103).

Uloga biopsije jetre u dijagnosticiranju oštećenja jetre lijekovima dvojbena je, budući da ne postoje histološki obrasci oštećenja jetre koji bi bili karakteristični za DILI, iako se obilježja poput obilne infiltracije neutrofilima i eozinofilima, granulomatozni hepatitis i perivenularna nekroza hepatocita češće mogu naći u DILI-ju. Također se biopsija sve manje koristi i za isključivanje jetrenih bolesti druge etiologije jer danas postoje precizniji i manje invazivni testovi (102).

U nekim se slučajevima biopsija jetre ipak preporučuje. Jedan od takvih primjera je sumnja na autoimuni hepatitis, posebno ukoliko se razmatra uvođenje immunosupresivnih lijekova u terapiju. Ukoliko unatoč isključivanju inkriminiranog lijeka i dalje dolazi do porasta vrijednosti jetrenih enzima ili se razviju znakovi pogoršanja jetrene funkcije, također je preporučeno učiniti biopsiju jetre, kao i kada se planira kontinuirana primjena ili ponovno izlaganje lijeku (kao što može biti slučaj s kroničnom primjenom metotreksata, izoniazida ili kemoterapeutika). Biopsiju treba učiniti i ako nakon prestanka primjene lijeka ne dođe do smanjenja razine ALT-a za > 50% unutar 30-60 dana (u slučaju hepatocelularnog oštećenja), odnosno smanjenja razine ALP-a za >50% nakon 180 dana (kod kolestatskog oštećenja). Ako nakon 180 dana perzistiraju poremećeni biokemijski jetreni nalazi, biopsija služi za evaluaciju kroničnog DILI-ja ili kronične jetrene bolesti druge etiologije (103). Naposljetku, indikacija za izvođenje biopsije jetre može biti i sumnja da je DILI uzrokovao lijek za koji takva nuspojava još nije zabilježena (102).

## 7. 1 NOVI BIOMARKERI

Budući da vrijednosti aminotferaza i alkalne fosfataze kao markera oštećenja jetre i vrijednosti bilirubina kao markera jetrene funkcije nisu specifične za oštećenje jetre uzrokovano lijekovima, pojavila se potreba za novim biomarkerima koji bi ukazivali specifično na DILI i koji bi u ranoj fazi bolesti upućivali na ishod takvih bolesnika.

Novija multicentrična međunarodna studija uspoređivala je vrijednosti 14 predloženih biomarkera u tri skupine: zdravih dobrovoljaca, subjekata koji su konzumirali potencijalno hepatotoksični lijek bez nuspojava i bolesnika s DILI-jem (104).

Glutamat-dehidrogenaza (GLDH) je mitohondrijski enzim koji se primarno nalazi u jetri. Povećanje katalitičke koncentracije GLDH u serumu ukazuje na oštećenje integriteta mitohondrijske membrane, karakteristično za hepatotoksično oštećenje. U usporedbi s ostalim predloženim biomarkerima pokazao se kao osjetljiviji pokazatelj hepatocelularne nekroze, a spominje se i kao mogući rani pokazatelj oporavka u slučaju trovanja paracetamolom, budući da se brže eliminira iz cirkulacije u odnosu na ALT (104).

Osteopontin (OPN), citokeratin 18 (CK18) i receptor za faktor stimulacije kolonije makrofaga (MCSFR) pokazali su se kao obećavajući prognostički biomarkeri, budući da su njihove povećane razine zabilježene u bolesnikasa smrtnim ishodom ili onih kojima je bila potrebna transplantacija u odnosu na ostale slučajeve DILI-ja (104).

MikroRNA (miRNA) su male nekodirajuće molekule RNA koje se otpuštaju u krvotok uslijed ozljede organa u kojima se nalaze. MiRNA-122 specifičan je za jetru i može se detektirati u serumu pacijenata koji su se predozirali paracetamolom u vrlo ranoj fazi, čak i prije porasta ALT-a. Zbog te činjenice miRNA-122 mogao bi poslužiti kao biomarker u ranim fazama kliničkih ispitivanja potencijalno hepatotoksičnih lijekova na ljudima, koji se možda ne detektiraju sadašnjim biomarkerima (105).

## 8. LIJEČENJE

U većini slučajeva hepatotoksičnosti uzrokovane lijekovima, nakon isključivanja inkriminiranog lijeka iz terapije doći će do poboljšanja stanja, iako u nekim slučajevima i bez isključivanja može doći do oporavka. Stoga se preporučuje pažljiva evaluacija korisnosti koju donosi nastavak liječenja tim lijekom i stupnja oštećenja jetre koje izaziva. Prema preporukama FDA, ukoliko su vrijednosti ALT-a 8 puta veće od ULN, 5 puta veće od ULN u trajanju od dva tjedna

ili trostruko veće od ULN uz promjene vrijednosti bilirubina i INR-a, kao i u svih simptomatskih bolesnika, preporučuje se svakako ukinuti lijek za koji postoji sumnja da je uzrokovao DILI (106). U slučaju blaže poremećenih vrijednosti aminotransferaza u asimptomatskih bolesnika često i uz nastavak primjene odgovornog lijeka može doći do potpunog oporavka zbog adaptacije pacijenta (107).

Pacijente s hepatocelularnim oštećenjem uz pojavu žutice potrebno je posebno pozorno nadzirati i uputiti hepatologu, jer prema Hy-ovom zakonu imaju povećan rizik od razvoja akutnog zatajenja jetre i smrtnog ishoda (106).

U slučaju hepatotoksičnosti uzrokovane paracetamolom, specifični antidot je N-acetilcistein (NAC). Pri ekscesivnoj konzumaciji paracetamola dolazi do nakupljanja toksičnog metabolita N-acetil-p-benzoiminokinona (NAPQI) koji se uobičajeno konjugira s glutationom, no u ovom slučaju količina NAPQI-ja premašuje rezerve glutationa, što dovodi do oštećenja jetre tim toksičnim metabolitom. N-acetilcistein obnavlja zalihe glutationa i tako štiti jetru od daljnjeg oštećenja (108). Može se primjenjivati peroralno ili intravenski, uz pažljiv nadzor bolesnika zbog visoke incidencije anafilaktoidne reakcije nakon primjene NAC-a (i do 28,5%) (109).

N-acetilcistein se ponekad primjenjuje i u ranim fazama oštećenja jetre drugim lijekovima, a čini se da najbolje rezultate daje u slučajevima DILI-ja uzrokovanog antituberkuloticima (110). Praktički je bez učinka u kasnijim fazama DILI-ja (faze III i IV encefalopatije), te kod djece (111).

Terapija kortikosteroidima ponekad se primjenjuje kod bolesnika s obilježjima hipersenzitivnosti s progresivnom kolestazom, no bez čvrstih dokaza o pozitivnom djelovanju (112). Neki prikazi slučaja navode korisnost primjene ursodeoksikolne kiseline u skraćivanju akutnog kolestatskog oštećenja nakon primjene amoksicilin-klavulanata (113). Kolestiramin se može koristiti za olakšavanje pruritusa u slučaju kronične kolestaze, dok se L-karnitin primjenjuje kod oštećenja jetre valproatom u djece (114).

Izmjena plazme korisna je metoda liječenja koja prvenstveno služi za premoštenje razdoblja do transplantacije jetre u pacijenata s ireverzibilnim akutnim zatajenjem jetre.

Bolesnike koji razviju akutno zatajenje jetre s hepatalnom encefalopatijom, teškim poremećajima koagulacije ili dekompenziranom cirozom potrebno je intenzivno zbrinuti i što ranije podvrgnuti transplataciji jetre, koja ostaje jedina opcija liječenja u najtežim slučajevima zatajenja jetre uzrokovanim lijekovima (98).



## 9. ZAKLJUČAK

Iako je u većini slučajeva oštećenje jetre lijekovima blago i ne zahtjeva liječenje, DILI može dovesti i do ozbiljnih oštećenja koja rezultiraju akutnim zatajenjem jetre i potrebom za transplantacijom jetre. Incidencija DILI-ja je u porastu, no pravu učestalost teško je procijeniti zbog nedostatka zlatnog standarda za postavljanje dijagnoze, koja se još uvijek postavlja isključivanjem jetrenih bolesti druge etiologije. Novija istraživanja ponajprije su usmjerena na razumijevanje patofiziologije idiosinkratskog oštećenja jetre i načina na koji bi se osjetljivi pojedinci mogli identificirati prije primjene inkriminiranog lijeka, te na razvoj novih biomarkera koji bi omogućili pravovremeno postavljanje dijagnoze, budući da je temelj liječenja DILI-ja isključivanje lijeka.

## 10. ZAHVALE

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Luciji Virović Jukić, na susretljivosti, stručnoj pomoći i korisnim savjetima koji su mi omogućili izradu ovog diplomskog rada.

Posebno hvala mojoj obitelji – mami, tati, bratu i seki za bezuvjetnu ljubav i podršku tijekom cijelog školovanja, za podijeljene radosti i umanjene probleme. Hvala što ste mi uvijek bili oslonac i vjetar u leđa.

Hvala svim mojim prijateljima; uz vašu je podršku sve lakše i ljepše. Hvala Mikrogrupi, bez koje studiranje ne bi bilo ni upola toliko zabavno.

Kreši, za sve.

## 11. LITERATURA

1. Correia M. Biotransformacija lijekova. In: Katzung BG MS, Trevor AJ, editor. Temeljna i klinička farmakologija. 11th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
2. Stirnimann G, Kessebohm K, Lauterburg B. Liver injury caused by drugs: an update. *Swiss Med Wkly*. 2010;140:w13080.
3. Suzuki A, Andrade RJ, Bjornsson E, Lucena MI, Lee WM, Yuen NA, et al. Drugs associated with hepatotoxicity and their reporting frequency of liver adverse events in Vigibase: unified list based on international collaborative work. *Drug Saf*. 2010;33(6):503-22.
4. Bell LN, Chalasani N. Epidemiology of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2009;29(4):337-47.
5. Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology*. 2013; 144:1419
6. Chalasani N, Fontana RJ, Bonkovsky HL, Watkins PB, Davern T, Serrano J, et al. Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. *Gastroenterology*. 2008;135:1924
7. Friis H, Andreassen PB. Drug-induced hepatic injury: an analysis of 1100 cases reported to the Danish Committee on Adverse Drug Reactions between 1978 and 1987. *J Intern Med*. 1992;232(2):133-8.
8. Holt M, Ju C. Drug-induced liver injury. *Handb Exp Pharmacol*. 2010(196):3-27.
9. Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis*. 2002;22(2):145-55.
10. Sgro C, Clinard F, Ouazir K, Chanay H, Allard C, Guilleminet C, et al. Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*. 2002;36(2):451-5.
11. Shapiro MA, Lewis JH. Causality assessment of drug-induced hepatotoxicity: promises and pitfalls. *Clin Liver Dis*. 2007;11:477
12. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med*. 2002;137(12):947-54.

13. Xu JJ, Diaz D, O'Brien PJ. Applications of cytotoxicity assays and pre-lethal mechanistic assays for assessment of human hepatotoxicity potential. *Chem Biol Interact.* 2004;150(1):115-28.
14. Lewis JH. 'Hy's law,' the 'Rezulin Rule,' and other predictors of severe drug-induced hepatotoxicity: putting risk-benefit into perspective. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(4):221-9.
15. Maddur H, Chalasani N. Idiosyncratic drug-induced liver injury: a clinical update. *Curr Gastroenterol Rep.* 2011;13(1):65-71.
16. Galan MV, Potts JA, Silverman AL, Gordon SC. The burden of acute nonfulminant drug-induced hepatitis in a United States tertiary referral center [corrected]. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(1):64-7.
17. Goldberg DS, Forde KA, Carbonari DM, Lewis JD, Leidl KB, Reddy KR, et al. Population-representative incidence of drug-induced acute liver failure based on an analysis of an integrated health care system. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1353-61
18. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2005;42(6):1364-72.
19. Sarma DN, Barrett ML, Chavez ML, Gardiner P, Ko R, Mahady GB, et al. Safety of green tea extracts : a systematic review by the US Pharmacopeia. *Drug Saf.* 2008;31(6):469-84.
20. Eisenberg DM, Kessler RC, Van Rompay MI, Kaptchuk TJ, Wilkey SA, Appel S, et al. Perceptions about complementary therapies relative to conventional therapies among adults who use both: results from a national survey. *Ann Intern Med.* 2001;135(5):344-51.
21. Tindle HA, Davis RB, Phillips RS, Eisenberg DM. Trends in use of complementary and alternative medicine by US adults: 1997-2002. *Altern Ther Health Med.* 2005;11(1):42-9.
22. Gunawan BK, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis.* 2007;11(3):459-75,
23. Park BK, Pirmohamed M, Kitteringham NR. The role of cytochrome P450 enzymes in hepatic and extrahepatic human drug toxicity. *Pharmacol Ther.* 1995;68(3):385-424.
24. Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr Drug Metab.* 2002;3(6):561-97.

25. DeLeve LD, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1995;24(4):787-810.
26. Ueshima Y, Tsutsumi M, Takase S, Matsuda Y, Kawahara H. Acetaminophen metabolism in patients with different cytochrome P-4502E1 genotypes. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996;20(1 Suppl):25A-8A.
27. Sherlock S DJ. *Diseases of the liver and biliary system* 10th ed. Oxford ; Cambridge, Mass: Blackwell Science; 1996.
28. Administration. UFD. Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers [Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm093664.htm>.]
29. Sugatani J. Function, genetic polymorphism, and transcriptional regulation of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28(2):83-92.
30. Nelson SD, Bruschi, S.A. . Mechanism of acetaminophen-induced liver disease. In: N. Kaplowitz LD, editor. *Drug-induced liver disease* New York: Marcel-Decker, Inc; 2003. p. 287-325.
31. Dean M, Rzhetsky A, Allikmets R. The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *Genome research.* 2001;11(7):1156-66.
32. Strautnieks SS, Bull LN, Knisely AS, Kocoshis SA, Dahl N, Arnell H, et al. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Genet.* 1998;20(3):233-8.
33. Larson A. *Drugs and the liver: Metabolism and machanisms of injury.* . 2018. In: UpToDate [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/drugs-and-the-liver-metabolism-and-mechanisms-of-injury/print>
34. Benedetti MS, Whomsley R, Canning M. Drug metabolism in the paediatric population and in the elderly. *Drug Discov Today.* 2007;12(15-16):599-610.
35. Chalasani N, Bjornsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. *Gastroenterology.* 2010;138(7):2246-59.
36. Hilmer SN, Shenfield GM, Le Couteur DG. Clinical implications of changes in hepatic drug metabolism in older people. *Ther Clin Risk Manag.* 2005;1(2):151-6.

37. Le Couteur DG, McLean AJ. The aging liver. Drug clearance and an oxygen diffusion barrier hypothesis. *Clin Pharmacokinet.* 1998;34(5):359-73.
38. Wrighton SA, Stevens JC. The human hepatic cytochromes P450 involved in drug metabolism. *Crit Rev Toxicol.* 1992;22(1):1-21.
39. Chalasani N, Bonkovsky HL, Fontana R, Lee W, Stolz A, Talwalkar J, et al. Features and Outcomes of 899 Patients With Drug-Induced Liver Injury: The DILIN Prospective Study. *Gastroenterology.* 2015;148(7):1340-52
40. Hunt CM, Yuen NA, Stirnadel-Farrant HA, Suzuki A. Age-related differences in reporting of drug-associated liver injury: data-mining of WHO Safety Report Database. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2014;70(2):519-26.
41. Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, Garcia-Cortes M, Fernandez MC, Romero-Gomez M, et al. Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology.* 2009;49(6):2001-9.
42. Hunt CM, Westerkam WR, Stave GM. Effect of age and gender on the activity of human hepatic CYP3A. *Biochem Pharmacol.* 1992;44(2):275-83.
43. Morgan ET. Regulation of cytochromes P450 during inflammation and infection. *Drug Metab Rev.* 1997;29(4):1129-88.
44. Leise MD, Poterucha JJ, Talwalkar JA. Drug-induced liver injury. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(1):95-106.
45. Alvares AP, Pantuck EJ, Anderson KE, Kappas A, Conney AH. Regulation of drug metabolism in man by environmental factors. *Drug Metab Rev.* 1979;9(2):185-205.
46. Hakooz N, Hamdan I. Effects of dietary broccoli on human in vivo caffeine metabolism: a pilot study on a group of Jordanian volunteers. *Curr Drug Metab.* 2007;8(1):9-15.
47. Pantuck EJ, Pantuck CB, Garland WA, Min BH, Wattenberg LW, Anderson KE, et al. Stimulatory effect of brussels sprouts and cabbage on human drug metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 1979;25(1):88-95.
48. Lewis J. Medication-related and other forms of toxic liver injury. In: LJ B, editor. *Clin Prac Gastroenterol.* Philadelphia: Churchill Livingstone; 1998. p. 855.
49. Vucelić B. i sur. *Gastroenterologija i hepatologija. Oštećenje jetre uzrokovano lijekovima.* Zagreb: Medicinska naklada; 2002.

50. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(12):1147-61.
51. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 1995;333(17):1118-27.
52. Marez D, Legrand M, Sabbagh N, Lo Guidice JM, Spire C, Lafitte JJ, et al. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics*. 1997;7(3):193-202.
53. Tantisira K WS. Overview of pharmacogenomics 2018.
54. Evans WE, Hon YY, Bomgaars L, Coutre S, Holdsworth M, Janco R, et al. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol*. 2001;19(8):2293-301.
55. Evans WE, Horner M, Chu YQ, Kalwinsky D, Roberts WM. Altered mercaptopurine metabolism, toxic effects, and dosage requirement in a thiopurine methyltransferase-deficient child with acute lymphocytic leukemia. *J Pediatr*. 1991;119(6):985-9.
56. Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther*. 1989;46(2):149-54.
57. Zelinkova Z, Derijks LJ, Stokkers PC, Vogels EW, van Kampen AH, Curvers WL, et al. Inosine triphosphate pyrophosphatase and thiopurine s-methyltransferase genotypes relationship to azathioprine-induced myelosuppression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(1):44-9.
58. Booth RA, Ansari MT, Loit E, Tricco AC, Weeks L, Doucette S, et al. Assessment of thiopurine S-methyltransferase activity in patients prescribed thiopurines: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2011;154(12):814-23,
59. Donnan JR, Ungar WJ, Mathews M, Hancock-Howard RL, Rahman P. A cost effectiveness analysis of thiopurine methyltransferase testing for guiding 6-mercaptopurine dosing in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57(2):231-9.
60. Veenstra DL, Higashi MK, Phillips KA. Assessing the cost-effectiveness of pharmacogenomics. *AAPS PharmSci*. 2000;2(3):E29.
61. Holt MP, Ju C. Mechanisms of drug-induced liver injury. *AAPS J*. 2006;8(1):E48-54.

62. McGill MR, Williams CD, Xie Y, Ramachandran A, Jaeschke H. Acetaminophen-induced liver injury in rats and mice: comparison of protein adducts, mitochondrial dysfunction, and oxidative stress in the mechanism of toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012;264(3):387-94.
63. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics.* 1975;55(6):871-6.
64. Gunawan B, Kaplowitz N. Clinical perspectives on xenobiotic-induced hepatotoxicity. *Drug Metab Rev.* 2004;36(2):301-12.
65. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov.* 2005;4(6):489-99.
66. Lammert C, Einarsson S, Saha C, Niklasson A, Bjornsson E, Chalasani N. Relationship between daily dose of oral medications and idiosyncratic drug-induced liver injury: search for signals. *Hepatology.* 2008;47(6):2003-9.
67. Reuben A, Koch DG, Lee WM, Acute Liver Failure Study G. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study. *Hepatology.* 2010;52(6):2065-76.
68. Uetrecht JP. New concepts in immunology relevant to idiosyncratic drug reactions: the "danger hypothesis" and innate immune system. *Chem Res Toxicol.* 1999;12(5):387-95.
69. Uetrecht J. Immunoallergic drug-induced liver injury in humans. *Semin Liver Dis.* 2009;29(4):383-92.
70. Lewis J. Medication-related and other forms of toxic liver injury. *Clin Pract Gastroenterol.* 1998.;855.
71. Kaplowitz N. Biochemical and cellular mechanisms of toxic liver injury. *Semin Liver Dis.* 2002;22(2):137-44.
72. Kleckner HB, Yakulis V, Heller P. Letter: Severe hypersensitivity to diphenylhydantoin with circulating antibodies to the drug. *Ann Intern Med.* 1975;83(4):522-3.
73. Pohl LR. Drug-induced allergic hepatitis. *Semin Liver Dis.* 1990;10(4):305-15.
74. Levy M. Role of viral infections in the induction of adverse drug reactions. *Drug Saf.* 1997;16(1):1-8.
75. Li J, Uetrecht JP. The danger hypothesis applied to idiosyncratic drug reactions. *Handb Exp Pharmacol.* 2010(196):493-509.



76. Wong WM, Wu PC, Yuen MF, Cheng CC, Yew WW, Wong PC, et al. Antituberculosis drug-related liver dysfunction in chronic hepatitis B infection. *Hepatology*. 2000;31(1):201-6.
77. Robin MA, Le Roy M, Descatoire V, Pessayre D. Plasma membrane cytochromes P450 as neoantigens and autoimmune targets in drug-induced hepatitis. *J Hepatol*. 1997;26 Suppl 1:23-30.
78. Larrey D, Vial T, Micallef A, Babany G, Morichau-Beauchant M, Michel H, et al. Hepatitis associated with amoxicillin-clavulanic acid combination report of 15 cases. *Gut*. 1992;33(3):368-71.
79. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest*. 1988;82(6):1826-32.
80. Chang CY, Schiano TD. Review article: drug hepatotoxicity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25(10):1135-51.
81. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ, et al. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950-66;
82. Hayashi PH, Fontana RJ. Clinical features, diagnosis, and natural history of drug-induced liver injury. *Semin Liver Dis*. 2014;34(2):134-44.
83. Robles-Diaz M, Lucena MI, Kaplowitz N, Stephens C, Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A, et al. Use of Hy's law and a new composite algorithm to predict acute liver failure in patients with drug-induced liver injury. *Gastroenterology*. 2014;147(1):109-18
84. Verma S, Kaplowitz N. Diagnosis, management and prevention of drug-induced liver injury. *Gut*. 2009;58(11):1555-64.
85. Meier Y, Pauli-Magnus C, Zanger UM, Klein K, Schaeffeler E, Nussler AK, et al. Interindividual variability of canalicular ATP-binding-cassette (ABC)-transporter expression in human liver. *Hepatology*. 2006;44(1):62-74.
86. Kleiner DE. Drug-induced Liver Injury: The Hepatic Pathologist's Approach. *Gastroenterol Clin North Am*. 2017;46(2):273-96.
87. Zhang X, Ouyang J, Thung SN. Histopathologic manifestations of drug-induced hepatotoxicity. *Clin Liver Dis*. 2013;17(4):547-64

88. Bjornsson E, Kalaitzakis E, Av Klinteberg V, Alem N, Olsson R. Long-term follow-up of patients with mild to moderate drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(1):79-85.
89. Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, Garcia-Munoz B, Borraz Y, Pachkoria K, et al. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: Long-term follow-up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology.* 2006;44(6):1581-8.
90. Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci.* 2011;56(4):958-76.
91. Sundaram V, Bjornsson ES. Drug-induced cholestasis. *Hepatology communications.* 2017;1(8):726-35.
92. Stieger B, Fattinger K, Madon J, Kullak-Ublick GA, Meier PJ. Drug- and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the hepatocellular bile salt export pump (Bsep) of rat liver. *Gastroenterology.* 2000;118(2):422-30.
93. Bjornsson E, Kalaitzakis E, Olsson R. The impact of eosinophilia and hepatic necrosis on prognosis in patients with drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25(12):1411-21.
94. Macias FM, Campos FR, Salguero TP, Soria PT, Carrasco FG, Martin JM. Ductopenic hepatitis related to Enalapril. *J Hepatol.* 2003;39(6):1091-2.
95. Amacher DE, Chalasani N. Drug-induced hepatic steatosis. *Semin Liver Dis.* 2014;34(2):205-14.
96. Ramachandran R, Kakar S. Histological patterns in drug-induced liver disease. *J Clin Pathol.* 2009;62(6):481-92.
97. Kumar S, DeLeve LD, Kamath PS, Tefferi A. Hepatic veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) after hematopoietic stem cell transplantation. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(5):589-98.
98. Yu YC, Mao YM, Chen CW, Chen JJ, Chen J, Cong WM, et al. CSH guidelines for the diagnosis and treatment of drug-induced liver injury. *Hepatology international.* 2017;11(3):221-41.
99. Devarbhavi H, Karanth D, Prasanna KS, Adarsh CK, Patil M. Drug-Induced liver injury with hypersensitivity features has a better outcome: a single-center experience of 39 children and adolescents. *Hepatology.* 2011;54(4):1344-50.

100. Devarbhavi H, Dierkhising R, Kremers WK, Sandeep MS, Karanth D, Adarsh CK. Single-center experience with drug-induced liver injury from India: causes, outcome, prognosis, and predictors of mortality. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(11):2396-404.
101. Fontana RJ, Watkins PB, Bonkovsky HL, Chalasani N, Davern T, Serrano J, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) prospective study: rationale, design and conduct. *Drug Saf*. 2009;32(1):55-68.
102. Khoury T, Rmeileh AA, Yosha L, Benson AA, Daher S, Mizrahi M. Drug Induced Liver Injury: Review with a Focus on Genetic Factors, Tissue Diagnosis, and Treatment Options. *Journal of clinical and translational hepatology*. 2015;3(2):99-108.
103. Chalasani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ. ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(7):950-66
104. Church RJ, Kullak-Ublick GA, Aubrecht J, Bonkovsky HL, Chalasani N, Fontana RJ, et al. Candidate biomarkers for the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury: An international collaborative effort. *Hepatology*. 2018.
105. Robles-Diaz M, Medina-Caliz I, Stephens C, Andrade RJ, Lucena MI. Biomarkers in DILI: One More Step Forward. *Frontiers in pharmacology*. 2016;7:267.
106. Stine JG, Lewis JH. Current and future directions in the treatment and prevention of drug-induced liver injury: a systematic review. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2016;10(4):517-36.
107. Makar GA, Weiner MG, Kimmel SE, Bennett D, Burke A, Yang YX, et al. Incidence and prevalence of abnormal liver associated enzymes in patients with atrial fibrillation in a routine clinical care population. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(1):43-51.
108. Tan HH, Chang CY, Martin P. Acetaminophen hepatotoxicity: current management. *The Mount Sinai journal of medicine, New York*. 2009;76(1):75-83.
109. Schmidt LE. Identification of patients at risk of anaphylactoid reactions to N-acetylcysteine in the treatment of paracetamol overdose. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa)*. 2013;51(6):467-72.
110. Baniasadi S, Eftekhari P, Tabarsi P, Fahimi F, Raoufy MR, Masjedi MR, et al. Protective effect of N-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2010;22(10):1235-8.

111. Singh S, Hynan LS, Lee WM. Improvements in hepatic serological biomarkers are associated with clinical benefit of intravenous N-acetylcysteine in early stage non-acetaminophen acute liver failure. *Dig Dis Sci*. 2013;58(5):1397-402.
112. Giannattasio A, D'Ambrosi M, Volpicelli M, Iorio R. Steroid therapy for a case of severe drug-induced cholestasis. *The Annals of pharmacotherapy*. 2006;40(6):1196-9.
113. O'Brien CB, Shields DS, Saul SH, Reddy KR. Drug-induced vanishing bile duct syndrome: response to ursodiol. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(7):1456-7.
114. Alempijevic T, Zec S, Milosavljevic T. Drug-induced liver injury: Do we know everything? *World journal of hepatology*. 2017;9(10):491-502.

## 12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 26.06.1993. u Varaždinu. Završila sam Osnovnu školu kralja Tomislava u Zagrebu i IX. gimnaziju Zagreb, gdje sam maturirala kao najbolja učenica generacije. Akademske godine 2012./2013. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Dobitnica sam Dekanove nagrade za postignut uspjeh u akademskoj godini 2015./2016.

Demonstrator sam na Katedri za pedijatriju u akademskoj godini 2017./2018. i članica Studentske sekcije za pedijatriju.