

DINAMIKA PROMENE SERUMSKIH PARAMETARA JETRE KOD AKUTNIH TROVANJA KSENOBIOTICIMA

Narcisa Petrović Subić¹, Veljko Todorović²
¹Hemofarm A.D., Vršac,
²Vojnomedicinska akademija, Beograd

TREND OF THE LIVER SERUM PARAMETER CHANGES IN ACUTE INTOXICATION CAUSED BY XENOBIOTICS

Narcisa Petrovic Subic¹, Veljko Todorovic²
¹Hemofarm A.D., Vrsac,
²Military Medical Academy, Belgrade, Serbia

SAŽETAK

Biohemijski parametri jetrene funkcije i njenog oštećenja su dobro poznati i široko korišćeni ali bliži podaci o njihovoj dinamici kod akutnog trovanja ksenobiotika su rariteti. Ispitivanje je sprovedeno kao opservaciona klinička studija na Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu tokom 2004. i 2005. godine, gde su lečeni bolesnici zbog akutnih trovanja različitim agensima, kod kojih se ispoljila i lezija jetre. Procena funkcionalnog stanja jetre je vršena na osnovu aktivnosti jetrinih enzima u serumu aminotransaminaza, gama glutamat transferaze, laktat dehidrogenaze. Praćeni su i bilirubin i protrombinsko vreme. Navedeni parametri su određivani prilikom prijema u kliniku, i na pet vizita tokom hospitalizacije. Ukupno je analizirano 79 bolesnika. Od ksenobiotika koji su izazvali hepatotoksičnost bili su zastupljeni lekovi, hemijska sredstva i sredstva zloupotrebe. Znaci direktne hepatotoksičnosti izazvane lekovima su se ispoljavali porastom aktivnosti transaminaza, produženim INR-om, povećanim vrednostima γ GT, LDH i bilirubina. Na holestatsko oštećenje ukazuje jasan porast bilirubina i održanje visokih vrednosti. Kod akutnih trovanja hemijskim sredstvima funkcionalno oštećenje se ispoljavalo porastom skoro svih parametara, i to u mnogo većoj meri nego kod lekova. U akutnim trovanjima supstancama zavisnosti nastaje oštećenje jetre kao posledica direktnog toksičnog delovanja na hepatocite. U biohumoralnom sindromu se registruje izrazito povišena aktivnost transaminaza. U zaključku, kod akutnih trovanja lekovi, supstance zavisnosti i otrovi imaju selektivni uticaj na vrednosti pojedinih biohemijskih markera hepatičkog oštećenja, na njihovu magnitudu i dinamiku tokom lečenja. Bliže poznavanje obrasca promene serumskih analita koji su povezani sa morfološkim i funkcionalnim statusom jetre bi moglo da doprinese boljem lečenju akutno otrovanih pacijenata.

Cljučne reči: jetra, ksenobiotici, trovanje, krv, hemijska analiza, abnormalnosti

UVOD

Jetra ima značajnu, često i ključnu ulogu u biotransformaciji i eliminaciji toksičnih materija iz organizma, bilo da se radi o egzogenim supstancama ili o jedinjenjima koja se stvaraju kao produkti

ABSTRACT

Biochemical parameters of the liver function and its damage are well known and widely used but closer data about their dynamics during acute xenobiotic poisonings are rare. The investigation was conducted as an observational study at the Military Medical Academy in Belgrade during the years 2004 and 2005, where patients, who had also experienced the liver lesion, were treated for acute intoxication caused by different agents. The assessment of the liver functioning was carried out based on the activity of the liver serum enzymes including aminotransaminase, gamma glutamate transferase and lactate dehydrogenase. Bilirubin and prothrombin time were also monitored. The indicated parameters were determined at the admittance to the clinic and on five further visits during the stay. Seventy-nine patients were analyzed. The xenobiotics, which caused hepatotoxicity, included drugs, chemical agents and abuse agents. The symptoms of direct hepatotoxicity caused by medicines were manifested in the increase of transaminase activity, prolonged INR, elevated levels of γ GT, LDH and bilirubin. Cholestatic impairment was indicated by an obvious increase and maintenance of high levels of bilirubin. In the acute intoxication caused by chemical agents, the functional impairment was manifested by the increase of almost all parameters, to much larger extent compared to drugs. The acute intoxication by dependence-causing substances causes the liver impairment as a result of direct toxic effect on hepatocytes. Distinctly increased activity of transaminases is recorded in the biohumoral syndrome. In conclusion, in the acute intoxication, drug, abusing substances and poisons have a selective effect on particular biochemical markers of the hepatic impairment, on their magnitude and trend throughout the stay. Closer familiarity with the pattern of changes of serum analytes, which are associated with the morphological and functional status of the liver, might contribute to better treatment of acutely intoxicated patients.

Key words: liver, xenobiotics, poisoning, blood, chemical analysis, abnormalities

metabolizma. Najmanje 600 lekova i hemijskih toksina i sve veći broj lekovitih biljnih preparata može da izazive oštećenje jetre (1-3). Okolnosti, mehanizam i tok hepatotoksičnog dejstva lekova i drugih hemijskih noksija je različit. Slučajno ili namerno predoziranje je

čest uzrok a ponekad tome doprinose i posebne kliničke okolnosti, kao u slučaju paracetamola kod pacijenata koji redovno konzumiraju alkohol (4, 5). Kod ogromne većine lekova koji izazivaju oštećenje jetre do istog dolazi na nepredvidljiv način, samo kod osetljivih pojedinaca (idiosinkrazija). Oštećenja mogu poticati od toksičnih metabolita koji deluju na ćelijske proteine, dovodeći na taj način do nekroze ili koji formiraju antigenske komplekse koji stimulišu T-limfocite, dovodeći tako do imunološke reakcije koja izaziva hepatičko oštećenje. Hepatotoksično dejstvo ksenobiotika dovodi do raznovrsnih, nespecifičnih lezija koji podsećaju na mnoga druga oboljenja jetre.

Kliničke manifestacije oboljenja jetre koja su izazvana ksenobiotcima su isto tako različite kao i morfološke manifestacije oštećenja koje oni uzrokuju. Mnogi lekovi izazivaju asimptomatski porast vrednosti jetrenih enzima koji ne progredira uprkos kontinuiranoj upotrebi leka. Nasuprot tome, kod nekih pacijenata ovi biohemijski poremećaji se nastavljaju ili pogoršavaju, što može dovesti do klinički evidentnog i ponekad fatalnog oštećenja jetre (6, 7). Različiti ksenobiotici mogu dovesti do sledećih promena: asimptomatsko povećanje aminotransferaza (npr. statini), akutno hepatocelularno oštećenje (npr. izoniazid), akutna holestaza (amoksicilin sa klavulanskom kiselinom), hronična holestaza (hlorpromazin), granulomatozni hepatitis (karbamazepin), hronični autoimuni hepatitis (nitrofurantoin), veno-okluzivna bolest (toksični alkaloidi) (8).

Iako su biohemijskih parametri jetrene funkcije i njenog oštećenja veoma dobro poznati i dugo i široko korišćeni kako u istraživanjima tako i u kliničkoj praksi, iznenađuje odsustvo bližih podataka o njihovoj dinamici kod akutnog trovanja ksenobiotika. Podaci su uglavnom usmereni na pojedinačne lekove (9), supstance zavisnosti (10) i otrove (11), dok su podaci kod polivalentnih trovanja raritentni, pretežno usmereni na grupu srodnih supstanci (12, 13).

Međutim u rutinskoj praksi, u jedinicama intenzivne nege i urgentne medicine, inicijalno najčešće nije poznat identitet ksenobiotika. U tehnološki slabije opremljenim ustanovama definitivna identifikacija ksenobiotika često nije ni moguća. Zato je od značaja poznavanje dinamike i magnitude promene onih parametara koji su lako dostupni u rutinskom radu najširem krugu lekara. Praćenje ovih parametara tokom lečenja bi moglo da pomogne u proceni težine hepatičkog oštećenja i ishoda lečenja te olakšati odluke u vezi izbora optimalnih terapijskih modaliteta.

Cilj našeg istraživanja je ispitivanje uticaja određenih ksenobiotika iz grupe lekova, industrijskih i prirodnih otrova i sredstava zloupotrebe na serumske parametre jetre kao i utvrđivanje stepena korelacije

između funkcionalnih oštećenja jetre i morfoloških promena u akutnim trovanjima ksenobiotcima.

BOLESNICI I METODE

Ispitivanje je dizajnirano kao opservaciona, retrospektivno-prospektivna klinička studija, i sprovedeno je u periodu od 01.01.2004. do 30.06.2005. godine. Ispitivanje je izvršeno na Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu (Klinika za urgentnu i kliničku toksikologiju i farmakologiju Centra za kontrolu trovanja), gde su lečeni bolesnici zbog akutnih trovanja različitim agensima i kod kojih se, kao jedna od manifestacija trovanja, ispoljila i lezija jetre. Podaci iz istorija bolesti su preuzeti bez navođenja identiteta bolesnika. Kriterijumi za uključivanje ispitanika u studiju su bili: a) potvrda da se radi o akutnoj ekspoziciji ksenobiotcima, što je utvrđeno na osnovu pouzdanih anamnestičkih i/ili hetero anamnestičkih podataka, kliničke slike, a u slučajevima akutnih trovanja i dokazivanjem ksenobiotika u biološkom materijalu (krv ili urin), b) isključivanje drugih oboljenja, povreda ili patoloških stanja koja mogu da dovede do morfološkog i funkcionalnog oštećenja jetre, c) ispoljavanje morfoloških i funkcionalnih oštećenja jetre. Morfološka oštećenja su utvrđivana na osnovu pregleda ultrazvukom ili kompjuterizovanom tomografijom, kao i zaživotno urađenom biopsijom jetre ili patohistološkom analizom tkiva jetre na materijalu dobijenom u toku autopsije. Funkcionalna oštećenja su utvrđivana na osnovu povećane enzimске aktivnosti (transaminaze, gama glutamat transferaze (γ -GT)), hiperbiliru binemije i protrombinskog indeksa (PI, odnosno INR).

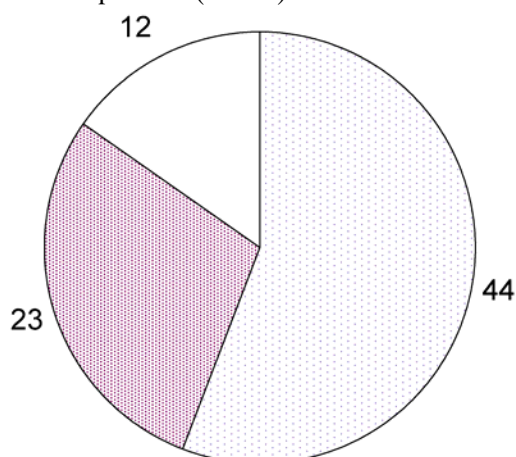
Procena funkcionalnog stanja jetre je vršena na osnovu aktivnosti jetrenih enzima u serumu aminotransaminaza (alanin aminotransferaza-ALT i aspartat aminotransferaza-AST), kao i γ -GT i laktat dehidrogenaze (LDH). Praćeni su i drugi biohemijski parametri, kao što su bilirubin i protrombinsko vreme (PT-INR). Navedeni parametri su određivani prilikom prijema u kliniku, zatim trećeg, petog, sedmog, desetog i petnaestog dana hospitalizacije. Kao referentne vrednosti za navedene parametre uzete su sledeće ALT od 20 do 65 U/L, AST od 10 do 37 U/L, gGT od 5 do 85 U/L, LDH od 100 do 220 U/L, ukupni bilirubin od 0 do 18 mmol/l i protrombinski indeks (INR) od 0,9 do 1,3.

Rezultati ispitivanja su obrađeni standardnim statističkim metodama i testovima (14). Vrednosti numeričkih parametara su prikazani kao srednja vrednost i standardna devijacija (SD). Testiranje hipoteze je vršeno korišćenjem t-testa za parametarske podatke i χ^2 testa za neparametarske podatke. Kod poređenja tri i više grupa korišćena je jednofaktorska

analiza varijanse (one-way ANOVA). Granična verovatnoća u svim statističkim izračunavanjima je ustanovljena na $p < 0.05$.

REZULTATI

Ukupno je analizirano 79 bolesnika (46 muškaraca i 33 žene), prosečne starosti od $46 \pm 16,10$ godina (rang, 15 do 83 godina). Od ksenobiotika koji su izazvali hepatotoksičnost najviše su zastupljeni lekovi, potom otrovi i hemijska sredstva iz okruženja kao i različita sredstva zloupotrebe (slika 1).



Slika 1. Udeo trovanja lekovima ($n=44$), otrovima i hemijskim sredstvima iz okruženja ($n=23$) i supstancama zavisnosti ($n=12$).

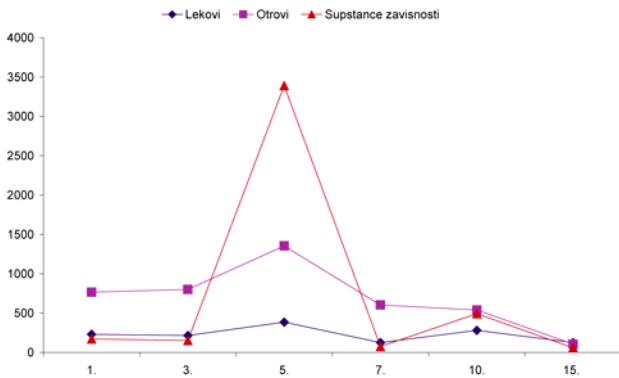
Lekovi koji su bili uzrok hepatotoksičnosti su bili: maprotilin (kod 8 bolesnika), bromazepam (4), hlorpromazin (4), karbamazepin (4), diazepam (3), diklofenak (2), klonazepam (2), klozapin (2), levopromazin (2), triheksifenidil (2), verapamil (2), fenobarbiton (1), gliklazid (1), haloperidol (1), ibuprofen (1), midazolam (1), paroksetin (1), salbutamol (1), tioridazin (1). Jedan bolesnik je bio akutno otrovan istovremeno sa tri leka, glibenklamid, maprotilin i karbamazepin. Prirodni i industrijski otrovi koji su bili uzrok hepatotoksičnosti su sledeći: koncentrovana sirćetna kiselina (kod 9 bolesnika), amanitin (3), ugljen monoksid (3), aceton (1), dimetoat (1), dinitroortokrezol (1), glifosfat (1), malation (1), olovo (1). Kod dva bolesnika je došlo do trovanja istovremeno sa dva otrova, dimetoatom i metiokarbom odnosno nikel hlorid sulfatom i bornom kiselinom. Od supstanci koje izazivaju zavisnost registrovane su sledeće: heroin (kod 3 bolesnika), alkohol (2), ekstazi (2), heroin i alkohol (2), ekstazi i opijati (1), heroin i amfetamin (1) i heroin i kokain (1).

Biohemijski testovi kod trovanja lekovima

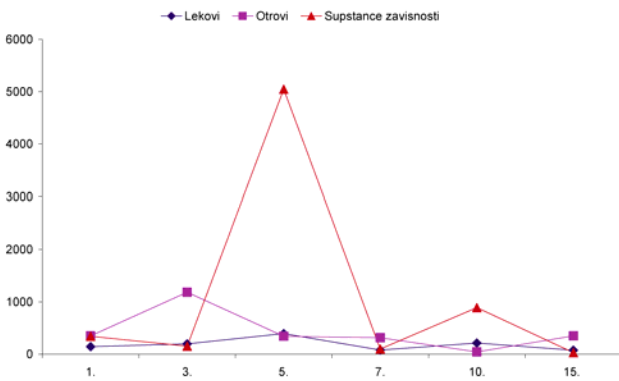
Aktivnost enzima AST u grupi bolesnika kod kojih se ispoljilo toksično oštećenje jetre u toku akutnih trovanja lekovima je povišena već prvog dana hospitalizacije i to nekoliko puta u odnosu na normalnu aktivnost, dostiže maksimum petog dana, a kasnije se približava normalnoj vrednosti ($F=0,39$

Dan	ALT	AST	gGT	Bilirubin	LDH	INR
RV	20-65	10-37	5-85	0-18	100-220	0,9-1,3
1.	230,9±530,3 (44)	144,1±187,1 (44)	28,0±14,3 (21)	33,3±60,0 (41)	465,1±258,0 (14)	1,25±0,43 (16)
3.	216,5±577,9 (26)	197,7±250,0 (26)	58,9±54,2 (10)	21,9±24,2 (18)	793,6±452,4 (11)	1,50±0,43 (4)
5.	386,2±1071,7 (31)	394,4±1324,6 (32)	86,5±36,5 (18)	50,7±88,2 (24)	1007,1±806,6 (12)	1,36±0,25 (11)
7.	126,4±108,9 (5)	79,4±35,2 (5)	47,7±36,8 (3)	16,3±1,5 (3)	861,8±270,4 (4)	1,23±0,11 (3)
10.	281,1±652,4 (19)	213,0±453,5 (20)	55,2±47,6 (13)	47,8±62,1 (16)	750,5±264,5 (6)	1,13±0,07 (9)
15.	127,6±212,7 (10)	75,5±43,5 (10)	49,8±49,1 (8)	35,0±57,8 (9)	1099,3±1317,1 (3)	1,36±0,51 (6)

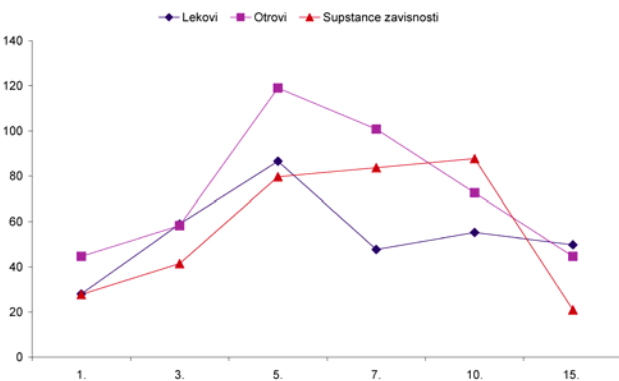
Tabela 1. Vrednosti biohemijskih parametara u toksičnom oštećenju jetre kod akutnih trovanja lekovima. Vrednosti predstavljaju srednju vrednost \pm standardnu devijaciju; RV-rang referentnih vrednosti; vrednosti aktivnosti enzima u U/L, vrednosti ukupnog bilirubina u mmol/L, INR-neimenovani broj; vrednosti u zagradama-broj bolesnika kod kojih je određen dati parametar



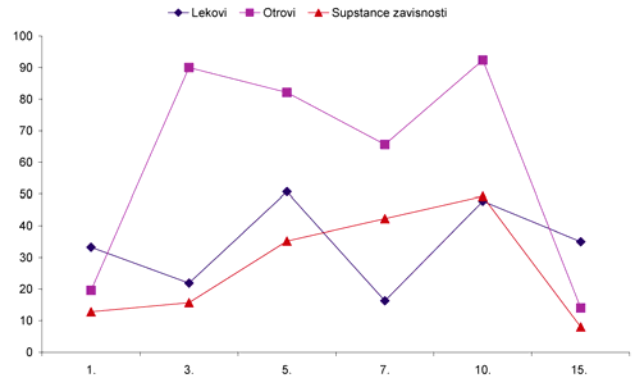
Slika 2. Srednje vrednosti ALT u U/L kod akutnog trovanja lekovima, otrovima i supstancama zavisnosti, u 1., 3., 5., 7., 10. i 15. danu hospitalizacije.



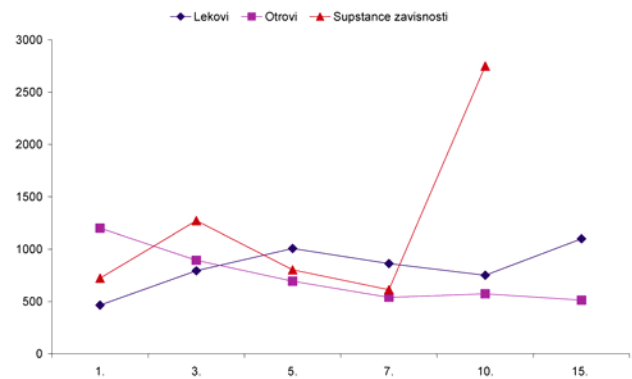
Slika 3. Srednje vrednosti AST u U/L kod akutnog trovanja lekovima, otrovima i supstancama zavisnosti, u 1., 3., 5., 7., 10. i 15. danu hospitalizacije.



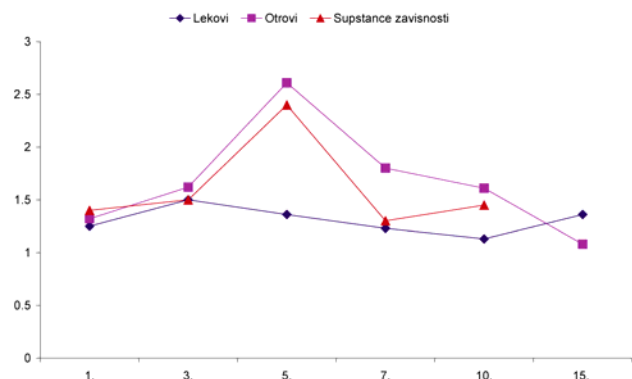
Slika 4. Srednje vrednosti γ GT u U/L kod akutnog trovanja lekovima, otrovima i supstancama zavisnosti, u 1., 3., 5., 7., 10. i 15. danu hospitalizacije. Radi tehničke jasnoće, izostala vrednost u 7. danu kod trovanja supstancama zavisnosti je prikazana kao virtuelna veličina srednjih vrednosti prethodnog i potonjeg merenja.



Slika 5. Srednje vrednosti ukupnog bilirubina u mmol/L kod akutnog trovanja lekovima, otrovima i supstancama zavisnosti, u 1., 3., 5., 7., 10. i 15. danu hospitalizacije. Radi tehničke jasnoće, izostala vrednost u 7. danu kod trovanja supstancama zavisnosti je prikazana kao virtuelna veličina srednjih vrednosti prethodnog i potonjeg merenja.



Slika 6. Srednje vrednosti LDH u U/L kod akutnog trovanja lekovima, otrovima i supstancama zavisnosti, u 1., 3., 5., 7., 10. i 15. danu hospitalizacije. Vrednost u 15. danu kod trovanja supstancama zavisnosti nije određivana.



Slika 7. Srednje vrednosti INR kod akutnog trovanja lekovima, otrovima i supstancama zavisnosti, u 1., 3., 5., 7., 10. i 15. danu hospitalizacije. Vrednost u 15. danu kod trovanja supstancama zavisnosti nije određivana.

p=0,88) (tabela 1). Kod aktivnosti enzima AST kod bolesnika sa akutnim trovanjem lekovima zapaža se sličan trend kao i u slučaju enzima ALT, osim što je aktivnost enzima AST nešto niža za sve vreme praćenja (F=0,63 p=0,71). Kod aktivnosti enzima γ -GT kod bolesnika koji su lečeni zbog akutnog trovanja lekovima različitih grupa ispoljio se blagi porast aktivnosti sve vreme, sa postepenim početkom, nešto dužim platom i ne potpunim vraćanjem u granice normalnih vrednosti u posmatranom periodu (F=0,76 p=0,61). Aktivnost enzima LDH pokazuje umeren porast sve vreme posmatranja (F=1,29 p=0,28). Dinamika vrednosti ukupnog bilirubina u akutnim trovanjima lekovima je pokazala da je od prvog dana utvrđen povišen nivo ukupnog bilirubina, koji je dostizao je maksimum petog dana, sa tendencijom normalizacije (F=0,68 p=0,67). Vrednost protrombinskog vremena, izražavana kao PI, odnosno INR, nije odstupala od normalne vrednosti kod većine bolesnika koji su lečeni zbog akutnog trovanja lekovima (F=1,45 p=0,23). Odustvo statističke razlike u istovremenom poređenju vrednosti parametara u ispitivanim danima praćenja (1., 3., 5., 7., 15.), te njihov širok rang, ukazuje da se hepatotoksično oštećenje lekovima ne ispoljava po jasnom vremenskom progresivnom obrascu već radije prema nepravilnim fluktuacijama, iz dana u dan (slike 2-7).

Biohemijski testovi kod trovanja otrovima i hemijskim sredstvima iz okruženja

Aktivnost enzima ALT u akutnim trovanjima otrovima je prikazana u tabeli 2. Regstruje se lako povećana aktivnost koja je na početku, a od petog dana je ta aktivnost izrazita, sa dosta brzim padom i potpunom normalizacijom u toku 15 dana (F=0,58 p=0,77). Aktivnost AST je povećana od samog početka, maksimum postiže petog dana, a do petnaestog dana se normalizuje kod većine bolesnika (F=1,09 p=0,38). Aktivnost enzima γ GT počinje da raste od trećeg dana u trovanju sredstvima zloupotrebe, dostiže maksimum petog dana, a postepeno se normalizuje do petnaestog dana hospitalizacije (F=1,0 p=0,45). Aktivnost enzima LDH u akutnim trovanjima sredstvima zloupotrebe je bila u većine bolesnika povećana sve vreme praćenja (F=0,77 p=0,61). Vrednost ukupnog bilirubina u trovanju sredstvima zloupotrebe su bile veće nego kod trovanja otrovima, ali tokom lečenja se registruju dva maksimuma, tako da je ovaj obrazac nepravilan (F=1,10 p=0,39). Vrednost PI (INR) u akutnim trovanjima sredstvima zloupotrebe je svo vreme praćenja nešto iznad granice normale. Odustvo statističke razlike u istovremenom poređenju vrednosti parametara u ispitivanim danima praćenja, te njihov širok rang, ukazuje da se hepatotoksično oštećenje otrovima takođe ne ispoljava po jasnom vremenskom

Dan	ALT	AST	γ GT	Bilirubin	LDH	INR
RV	20-65	10-37	5-85	0-18	100-220	0,9-1,3
1.	172,83±146,71 (12)	342,8±630,20 (12)	27,8±16,9 (4)	12,8±5,2 (8)	722,66±363,59 (3)	1,40±0,14 (2)
3.	152,37±85,29 (8)	152,4±131,10 (8)	41,5±3,5 (2)	15,7±7,2 (6)	1271,00±340,82 (3)	1,50 (1)
5.	3390,40±7219,30 (5)	5048,4±10960,99 (5)	79,7±36,1 (3)	35,2±35,8	803,00±117,38 (3)	2,40 (1)
7.	77,00 (1)	99,0 (1)	n.p. (0)	n.p. (0)	612,00 (1)	1,30 (1)
10.	494,00±777,67 (4)	889,5±1653,86 (4)	87,7±48,7 (3)	49,33±57,81 (3)	2749,33±4177,54 (3)	1,45±0,49 (2)
15.	60,00 (1)	30,0 (1)	21,0 (1)	8,0 (1)	n.p (0)	n.p. (0)

Tabela 2. Vrednosti biohemijskih parametara u toksičnom oštećenju jetre kod akutnih trovanja otrovima. vrednosti predstavljaju srednju vrednost standardnu devijaciju; RV-rang referentnih vrednosti; vrednosti aktivnosti enzima u U/L, vrednosti ukupnog bilirubina u mmol/L, INR-neimenovani broj; vrednosti u zagradama-broj bolesnika kod kojih je određivan dati parametar

progresivnom obrascu već radije prema nepravilnim dnevnim fluktuacijama (slike 2-7).

Biohemijski testovi kod trovanja supstancama zavisnosti

Vrednosti biohemijskih parametre jetre i INR kod akutnog trovanja supstancama zavisnosti su prikazana u tabeli 3. Slično kao i kod trovanja lekovima i otrovima, istovremeno poređenje vrednosti aktivnosti u ispitivanim danima enzima ALT (F=1,02 p=0,43), AST (F=0,98 p=0,49), γ GT (F=2,32 p=0,15) i LDH (F=0,35 p=0,84) kao i vrednosti ukupnog bilirubina (F=1,55 p=0,23) i INR (F=2,13 p=0,35) ukazuje da se njihove promene ne ispoljavaju po jasnom vremenskom progresivnom obrascu već radije prema dnevnim nepravilnim fluktuacijama (slike 2-7).

DISKUSIJA

U kliničkoj praksi, lekovi su najčešći uzrok toksičnog oštećenja jetre. To je bio slučaj i sa bolesnicima iz ove studije. Od lekova koji su bili uzrok akutnog trovanja, hepatotoksičnost su najčešće izazivali različiti psihofarmaci, a među slučajevima toksičnog oštećenja jetre kod primene terapijskih doza lekova, najčešći uzročnici toksičnog oštećenja jetre su

bili antineoplastični i antimikrobni lekovi i nesteroidna antiinflamatorna sredstva. Utvrđeno je da su lekovi uzročnici 15-20% svih slučajeva fulminantnog i subfulminantnog hepatitisa u Zapadnoevropskim zemljama (15, 16) i 10% od ukupnog broja slučajeva u Japanu (17). Hepatitis sa žuticom koji je uzrokovan lekovima ima mnogo veće šanse da poprimi fulminantni tok (20%) od virusnog hepatitisa sa žuticom (1%). Izgleda da su lekovi ređe uzročnici hroničnih bolesti jetre, jer se po podacima iz literature hronični hepatitis i ciroza registruju u manje od 1% od svih slučajeva (18, 19).

U najvećem broju slučajeva prekid ekspozicije dovodi do brzog povlačenja simptoma, a kompletan oporavak nastaje u toku 1-3 meseca. Ponekad, akutni hepatitis može da pređe u fulminantni oblik. Tok je tada veoma ozbiljan i završava se u oko 90% slučajeva smrtnim ishodom (15,17). U tom slučaju je neophodno uraditi hitnu transplantaciju jetre. Rizik od razvoja fulminantnog hepatitisa je veliki kada se nastavi sa primenom preparata ili ako se produži ekspozicija ksenobiotiku i posle pojave žutice (15). Tok toksičnog oštećenja jetre može da bude i podmukao, sa progresivnim razvojem hroničnog hepatitisa ili čak ciroze. Ovu vrstu hepatitisa mogu da izazovu organski rastvarači, neki teški metali, neki biljni preparati, sredstva zloupotrebe i neki ekscipijenti (20, 21).

Znaci direktne hepatotoksičnosti izazvane lekovima su se ispoljavali porastom aktivnosti transaminaza,

Dan	ALT	AST	gGT	Bilirubin	LDH	INR
RV	20-65	10-37	5-85	0-18	100-220	0,9-1,3
1.	767,8±1860,4 (23)	351,0±723,4 (7)	44,7±52,6 (12)	19,6±23,3 (20)	1200,2±1424,6 (13)	1,32±0,44 (13)
3.	801,4±1901,8 (7)	1182,4±1907,2 (15)	58,2±52,1 (10)	90,0±143,8 (5)	894,0±573,8 (5)	1,62±0,79 (5)
5.	1354,8±1974,7 (15)	342,6±528,8 (7)	119,0 (1)	82,1±103,7 (11)	694,0±453,1 (11)	2,61±2,09 (9)
7.	603,6±929,9 (7)	313,9±307,2 (8)	100,8±78,5 (4)	65,6±111,8 (7)	540,0±204,2 (7)	1,80±1,24 (6)
10.	540,6±670,6 (7)	43,1±26,6 (9)	72,6±42,4 (7)	92,4±157,4 (7)	573,4±293,4 (5)	1,61±0,93 (7)
15.	105,9±148,1 (9)	351,0±723,4 (7)	44,7±52,6 (12)	14,0±5,7 (6)	512,9±301,0 (7)	1,08±0,04 (5)

Tabela 3. Vrednosti biohemijskih parametara u toksičnom oštećenju jetre kod akutnih trovanja supstancama zavisnosti. vrednosti predstavljaju srednju vrednost standardnu devijaciju; RV-rang referentnih vrednosti; vrednosti aktivnosti enzima u U/L, vrednosti ukupnog bilirubina u mmol/L, INR-neimenovani broj; vrednosti u zagradama-broj bolesnika kod kojih je određivan dati parametar

delom i produženim INR-om, ali još i više povećanim vrednostima γ GT, LDH i bilirubina. Maksimalne vrednosti većine parametara su registrovane oko petog dana, a kasnije dolazi do postepene regresije. Na hepatocelularno oštećenje ukazuje porast aktivnosti ALT više puta preko gornje granice normalne vrednosti (22). U grupi bolesnika sa akutnim trovanjima lekovima nije bilo forme fulminantnog akutnog toksičnog hepatitisa. Jedno od mogućih objašnjenja je to što u našoj grupi bolesnika nije bilo akutnih trovanja paracetamolom, koja su česta u razvijenim zemljama. Na holestatsko oštećenje, posebno kod fenotiazina i nesteroidnih antiinflamatornih lekova, ukazuje jasan porast bilirubina i održanje visokih vrednosti. Uticaj lekova na metabolizam bilirubina se ispoljava na mnogim delovima njegovog metaboličkog puta, počev od mesta stvaranja, preuzimanja u hepatocitima, konjugacije pa do ekskrecije iz organizma. Poremećaj u transportnim sistemima jetre dovodi do smanjenja ekskrecije bilirubina i povećanog deponovanja žučnih soli u svim tkivima.

U grupi bolesnika koji su lečeni zbog akutnog trovanja otrovima, najčešće su od agenasa bili zastupljeni koncentrovana sirćetna kiselina, amanitin iz gljiva roda *Amanita phalloides* i organski rastvarači. U većini slučajeva se radilo o direktnom oštećenju jetre. Funkcionalno oštećenje se ispoljavalo porastom skoro svih parametara i to u mnogo većoj meri nego kod lekova. Kod jedne grupe bolesnika se radilo o oštećenju jetre sa znacima poremećene holestaze. Fulminantni toksični hepatitis izazivaju u akutnim trovanjima organski rastvarači, koji se, na bilo koji način da uđu u organizam, nakon apsorpcije i ulaska u krv, vezuju za tkivo jetre u veoma visokom procentu (23), ali u našoj studiji nije bilo ovakvih slučajeva.

U akutnim trovanjima ili predoziranju supstancama zavisnosti, a u ovoj studiji najčešće se radilo o heroinu, nastaje oštećenje jetre kao posledica direktnog toksičnog delovanja na hepatocite. U biohumoralnom sindromu se registruje izrazito povišena aktivnost transaminaza, nešto manje izraženo povećanje aktivnosti enzima koji ukazuju na jako hepatocelularno oštećenje. U patogenezi nastajanja oštećenja jetre, pored direktnog delovanja ksenobiotika, jednim delom učestvuje i prolongirana hipoksija, kao posledica respiratorne insuficijencije, izazvane depresijom centra za disanje i opstrukcijom disajnih puteva. Navedeni poremećaji jetre su najizraženiji u toku prvih pet dana trovanja. U akutnom trovanju ili predoziranju kokainom, amfetaminom i njihovim analozima, česta su oštećenja jetre, koja su slična oštećenjima kao u slučaju trovanja acetaminofenom. Izrazito povećana ezimska aktivnost se ispoljava posle nekoliko sati, a znatno smanjenje te aktivnosti i normalizovanje ostalih funkcija jetre se dešava u toku nekoliko dana od trovanja (24).

Uzimajući u obzir vremenski tok promene parametara jetre, najkritičniji period trovanja su prvi

dani lečenja, od 3. do 7. dana, sa maksimumom za većinu parametara u 5. danu. Brži elevacija jetrih parametara je najčešće pokazatelj fudrojantnog toka i nepovlnog (fatalnog) ishoda (25). Ipak, holestazno oštećenje ima protrahovaniji tok, sa pojavom sekundarnog maksimuma oko 10. dana lečenja. U svim slučajevima, normalizacija biohemijskih parametara nastaje od 10. do 15. dana od prijema na bolničko lečenje, što je iskustvo i drugih autora (26). Kod akutnih trovanja, uz praćenje jetrih parametara bi trebalo analizirati i promene u drugim enzimskim sistemima koji se koriste za detekciju toksičnosti na ostalim organima, npr. kardijalnih enzima (troponin, kreatin kinaza MB izoezim). Međutim, u interpretaciji ovakvih analiza tokom reakcije akutne hepatotoksičnosti treba biti obazriv jer se nekada radi o lažno pozitivnim nalazima, a na šta ukazuje odsustvo kliničkih simptoma i znakova oštećenja drugog ciljnog organa (27).

Bliže poznavanje obrasca promene serumskih analita koji su povezani sa morfološkim i funkcionalnim statusom jetre bi moglo da doprinese boljem lečenju aktuno otrovanih pacijenata. To bi pre svega pomoglo u diferencijaciji stanja i oboljenja koje često izazivaju poremećaje različitih parametara hepatograma kao što su lekovi koji se intenzivno metabolišu jetre npr. antiepileptici (28), patološki procesi samog hepatičkog parenhima (29) ali i bolesti drugih organa i tkiva koji se razmatraju u diferencijalnoj dijagnozi (30).

U zaključku, kod akutnih trovanja različiti lekovi, supstance zavisnosti i otrovi imaju selektivni uticaj na vrednosti pojedinih biohemijskih markera hepatičkog oštećenja, kao i na njihovu magnitudu i dinamiku tokom perioda lečenja. Bliže poznavanje obrasca promene serumskih analita koji su povezani sa morfološkim i funkcionalnim statusom jetre bi moglo da doprinese boljem lečenju aktuno otrovanih pacijenata.

ZAHVALNOST

Autori se zahvaljuju upravi i osoblju Klinike za urgentnu i kliničku toksikologiju i farmakologiju Centra za kontrolu trovanja, Vojnomedicinske akademije u Beogradu, na svesrdnoj pomoći tokom sprovođenja studije.

LITERATURA

1. Lewis JH. Drug-induced liver disease. Gastroenterol Clin North Am 1995; 24: 739-1094.
2. Farrell GC. Drug-induced liver disease. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994.
3. Zimmerman HJ. Hepatotoxicity: the adverse effects of drugs and other chemicals on the liver. New York: Appleton-Century-Crofts, 1978.

4. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: Analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995; 22: 767-73.
5. Schiodt FV, Rochling FA, Casey DL, Lee WM. Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. *N Engl J Med* 1997; 337: 1112-7.
6. Lee WM. Acute liver failure. *N Engl J Med* 1993; 329: 1862-72.
7. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 1995; 333: 1118-27.
8. Larrey D, Pageaux GP. Hepatotoxicity of herbal remedies and mushrooms. *Semin Liver Dis* 1995; 15: 183-8.
9. Luke DR, Rocci ML Jr, Schaible DH, Ferguson RK. Acute hepatotoxicity after excessively high doses of carbamazepine on two occasions. *Pharmacotherapy* 1986; 6: 108-11.
10. Silva MO, Roth D, Reddy KR, Fernandez JA, Albores-Saavedra J, Schiff ER. Hepatic dysfunction accompanying acute cocaine intoxication. *J Hepatol*. 1991; 12: 312-5.
11. Tillmann HL, van Pelt FN, Martz W, Luecke T, Welp H, D'Árries F, Veuskens A, Fischer M, Manns MP. Accidental intoxication with methylene dianiline p,p'-diaminodiphenylmethane: acute liver damage after presumed ecstasy consumption. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997; 35: 35-40.
12. Strahl S, Ehret V, Dahm HH, Maier KP. Necrotizing hepatitis after taking herbal remedies. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123: 1410-4. [in German].
13. Berg P, Hahn EG. Hepatotoxic reactions induced by beta-lactamase inhibitors. *J Med Res* 2001; 6: 535-42.
14. Jevtović I, Dević R. Medicinska statistika: sa uvodom u multivarijacionu analizu. Beograd, Kraljevo: Autori i Komino-Trade, 1999.
15. Bernuau J, Berhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure. In: Bircher J, Berhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, eds. *Oxford Textbook of clinical hepatology*. Vol 2. 2nd ed. Oxford : Oxford University Press, 1999: 1341-72.
16. Presayre D, Larrey D, Biour M. Drug-induced liver injury. In: Bircher J, Berhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, eds. *Oxford Textbook of clinical hepatology*. Vol 2. 2nd ed. Oxford : Oxford University Press, 1999:1261-315.
17. Schiodt FV, Lee WM. Fulminant liver disease. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 331-49.
18. Larrey D. Hepatites medicamenteuses: aspects épidémiologiques, cliniques, dignostiques, et physiopathologiques en 1995. *Rev Med Int* 1995; 16: 752-8. [in French].
19. Jean-Pastor MJ, Jouglard J Bilan des accidentes hépatiques médicamenteux recueillis par la pharmacovigilance française. *Thérapie* 1984; 39: 493-500. [in French].
20. Larrey D. Hepatotoxicity of herbal medicine. *J Hepatol* 1997; 26 (Suppl 1): 47-51.
21. Negro F, Mondardini A, Palmas F. Hepatotoxicity of saccharin. *N Engl J Med* 1994; 331: 134-5.
22. Bagheri H, Michel F, Lapeyre-Mestre M. Detection and incidence of drug-induced liver injuries in hospital a prospective analysis from laboratory signals. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50: 479-84.
23. Wang PY, Kaneko T, Tsukada H, Nakano M, Nakajima T, Sato A. Time courses of hepatic injuries induced by chlorophorm and by carbon tetrachloride: comparison of biochemical and histopatological changes. *Arch Toxicol* 1997; 71: 638-45.
24. Wanless IR, Dore S, Gopidath N. Hystopathology of cocaine hepatotoxicity: Report of four patients. *Gastroenterology* 1990; 98: 497-501.
25. Turgut M, Alhan CC, Gurgoze M, Kurt A, Dogan Y, Tekatli M, Akpolat N, Aygun AD. Carboxyatractyloside poisoning in humans. *Ann Trop Paediatr* 2005; 25: 125-34.
26. Daryani NE, Hosseini P, Bashashati M, Haidarali M, Sayyah A. Butachlor-induced acute toxic hepatitis. *Indian J Gastroenterol* 2007; 26: 135-6.
27. Unverir P, Soner BC, Dedeoglu E, Karcioğlu O, Boztok K, Tuncok Y. Renal and hepatic injury with elevated cardiac enzymes in Amanita phalloides poisoning: a case report. *Hum Exp Toxicol* 2007; 26: 757-61.
28. Milovanović JR, Janković SM. Naša iskustva u terapijskom monitoringu lekova. *Medicinski Časopis* 2006; 1-2: 19-23.
29. Mijailović Z, Gajović O, Nešić Lj, Čanović P. Savremena terapija HBeAg negativnog hronicnog hepatitisa B. *Medicinski Časopis* 2006; 1-2: 59-63.
30. Čanović P, Mijailović Ž, Gavrilović J, Gajović O. Epidemijaska pleurodinija - mogući imitator koronarne bolesti. *Medicinski Časopis* 2005; 1: 46-8.