

Uvod u anatomiju - znanstvena pozadina odabranih slučajeva

Ipša, Anna; Jurina, Ena; Ljubičić, Iva; Štriga, Patricia; Bojić, Mirza

Source / Izvornik: **Farmaceutski glasnik, 2022, 78, 259 - 271**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:258517>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2022-12-07**



Repository / Repozitorij:

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



Uvod u anatomiju – znanstvena pozadina odabranih slučajeva

ANNA IPŠA¹, ENA JURINA¹, IVA LJUBIČIĆ¹,
PATRICIA ŠTRIGA¹, MIRZA BOJIĆ²

¹Studentice 5. godine studija farmacije, Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet, Ante Kovačića 1, 10 000 Zagreb

²Sveučilište u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijski fakultet,
Zavod za farmaceutsku kemiju, Ante Kovačića 1, 10 000 Zagreb

Uvod

Televizijske serije „Uvod u anatomiju“ (engl. izvornik *Grey’s Anatomy*), „House“ (engl. izvornik *House, M.D.*) i „Hitna služba“ (engl. izvornik *ER*) pripadaju klasicima televizijskih serija posvećenih popularizaciji biomedicine uz koje su odrastale mnoge generacije. Dok je snimanje „Housa“ i „Hitne službe“ okončano, „Uvod u anatomiju“ je svoju 18. sezonu započeo s emitiranjem 30. rujna 2021. Inspiracija za radove fikcije često se nalazi u svakodnevnom životu pa stoga i ne iznenađuje da ove popularne serije svoje slučajeve pronalaze u zdravstvenim kartonima stvarnih ljudi. Osim biomedicinske tematike, kroz serije se prožima biokemija ksenobiotika koja objašnjava uzročno posljedičnu vezu kliničke slike pacijenta i metabolizma lijekova i drugih organizmu stranih tvari koje pacijenti koriste. Stoga smo u ovom radu odlučili prikazati biokemijsku pozadinu, odabrani slučajevi iz i danas aktualne serije „Uvod u anatomiju“.

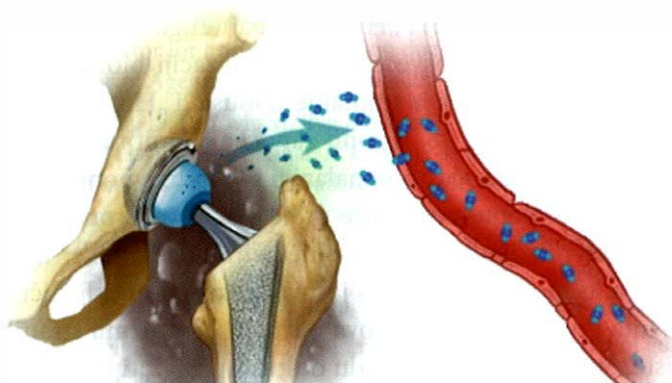
Trovanje kobaltom (neurotoksičnost)

Prikaz slučaja: Pretkraj 16. sezone jedan od glavnih protagonista serije doktor Richard Webber (kojeg glumi James Pickens Jr.) pokazuje niz simptoma, što zadaje sate i sate istraživanja i pretraživanja medicinske literature kako bi kolege liječnici i stazisti dokučili ispravnu dijagnozu. Naime, pacijent je dementan i depresivan što u prvom mahu navodi doktore na Alzheimerovu bolest. Međutim, tijekom vizite pacijent navodi kako su mu nožni prsti utrnuti te kako ne osjeća ni prste na rukama. Daljnjim pretragama (elektromiografija, EMG) otkriva se živčana degeneracija.

Nadalje, saznaje se da je pacijent nekoliko godina unatrag podvrgnut operaciji zamjene kuka s metalnom protezom izrađenom od kobalta. S novim saznanjima dolazi se do konačne pacijentove dijagnoze: trovanje kobaltom.

Kobalt (Co) element atomskog broja 27, kao prilično rijedak element u zemljinoj kori, esencijalan je za sisavce u obliku kobalamina odnosno vitamina B12. U organizmu je uključen u proizvodnju i regulaciju crvenih krvnih stanica, trombocita, DNA, kao i u sintezu masnih kiselina i proizvodnju energije (1, 2). Sive je boje, sjajan, ali lomljiv metal koji ima magnetska svojstva slična željezu i niklu. Danas se kobalt koristi za izradu čelika i legura. Normalna koncentracija kobalta u plazmi (te vitamina B12) je <0,2 ng/mL odnosno 200–900 pg/mL (1).

Totalna endoproteza kuka jest operativni zahvat u kojem dolazi do ugradnje umjetnoga kuka (3). Metalna proteza kuka može biti od materijala poput metala (kobalt-krom ili nehrđajući čelik), keramike ili polietilena. U slučaju kobalt-krom odnosno metal na metal proteze dolazi do mehaničkog trenja koji može rezultirati oslobađanjem metalnih čestica te njihovom apsorpcijom u cirkulaciju što može rezultirati sistemskom toksičnošću (slika 1.) (2).



Slika 1. ◀ Izgled metalne proteze te proces apsorpcije metalnih čestica u sistemsku cirkulaciju (preuzeto iz: 2)

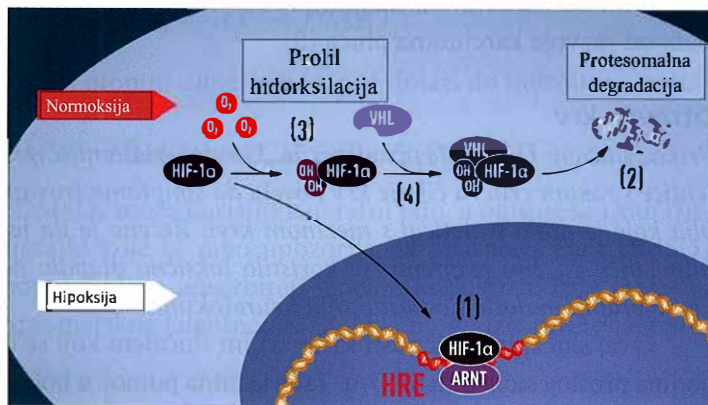
Apsorpcija kobaltovih iona, nakon peroralne primjene, nastupa od dvanaesnika do proksimalnog jejunuma, a olakšana je transporterom dvovalentnog metala 1 (DMT1) (4). Nakon apsorpcije kobalt se, poput ostalih metalnih elementa, veže na proteine plazme. Najvećim se dijelom veže na albumin i transferin (2, 5). Osim vezanja za proteine plazme, kobalt ulazi i u same stanice. Nije poznato postoji li specifičan transporter, ali pokazalo se kako je transporter P2X7 uključen i u unos kobalta. Na isti način unos kobalta u stanice omogućuje i transporter DMT1 prethodno poznat kao DCT1, NRAMP2 ili Slc11a2 (aktivni transporter

željeza, cinka, mangana, kobalta, kadmija, bakra, nikla i olova). DMT1 igra ključnu ulogu u obrambenom mehanizmu neurona od toksičnosti metala te je sam transporter reguliran proteinom *family interacting protein 1* (Ndfip1) (2).

In vitro ispitivanja pokazala su da je ionizirani kobalt (Co^{2+}) primarni toksični oblik za sistemsku toksičnost. Nevezani (slobodni) ioni Co^{2+} su glavni u samoj toksičnosti kobalta jer su biološki raspoloživiji od kobalta vezanog za albumine. Razlog veće biološke raspoloživosti jest to što slobodna frakcija ulazi u interakciju s različitim staničnim receptorima, ionskim kanalima i biomolekulama (5). Kobalt djeluje citotoksično na mnoge stanice u koje spadaju i živčane stanice. Svoje citotoksične učinke ostvaruje izazivanjem stanične smrti putem apoptoze i nekroze. Nadalje, može uzrokovati fragmentaciju DNA, aktivaciju kaspaza, povećanu proizvodnju reaktivnih kisikovih vrsta (ROS), povećanu fosforilaciju kinaza aktiviranih mitogenim proteinima i transkripcijsku represiju humanog gena p53. Na štakorima su provedena ispitivanja neurotoksičnosti kobalta koja su pokazala da kobalt uzrokuje iscrpljivanje neurotransmitera poput dopamina, norepinefrina i serotonina te promjene u ponašanju (1).

Kobalt smanjuje postsinaptički odgovor induciran neurotransmiterima te dolazi do pre-sinaptičke blokade kalcijevih kanala što uzrokuje inhibiciju sinaptičke transmisije. Čini se kako mitohondriji imaju središnju ulogu u toksičnosti kobalta zbog njegovog utjecaja na gubitak membranskog potencijala mitohondrija, oslobađanja apoptogenih faktora te povećane produkcije ROS. Kada je stanica u normalnim uvjetima kisika, kobalt može stabilizirati α -podjedinicu faktora induciranog hipoksijom (HIF-1 α) te tako blokirati njegovu degradaciju. Posljedično, povećane razine proteina uzrokuju pojačanu transkripciju gena koji kodiraju za proteine poput glikolitičkih enzima, eritropoetina i proteina toplinskog šoka čija je uloga bitna za prilagodbu stanice na hipoksični stres (slika 2.) (1).

Slika 2. ► HIF-1 α u uvjetima hipoksije i normoksije (preuzeto iz: 6)



Kobalt katalizira stvaranje hidroksilnih radikala iz vodikovog peroksida u Fenton reakciji. Izloženost kobaltu može rezultirati povećanjem oksidativnog stresa te smanjenjem razine glutationa (povećanje razine oksidiranog glutati-ona) uz aktivaciju heksoznog monofosfatnog šanta te oštećenje DNA izazvano slobodnim radikalima (1). Također, magnetskom rezonancijom mozga ustanovilo se kako je glavni uzrok neurotoksičnosti kobalta to što dolazi do demijelinizacije i gubitka aksona. Prethodno opisano stvaranje ROS-a ima središnju ulogu u navedenim procesima. Oksidativni stres u stanici ima brojne učinke poput oštećenja lipida, proteina i nukleinskih kiselina stanice i mitohondrija. Oligodendrociti su u *in vitro* uvjetima osjetljivi na oksidativni stres zbog smanjenog antioksidacijskog kapaciteta u borbi protiv oksidativnog stresa. Stoga se može zaključiti da je u *in vivo* uvjetima to razlog demijelinizacije i smrti oligodendrocita (1). Međutim, oštećenje može nastupiti izravno peroksidacijom lipida i neizravno aktivacijom proteaza i fosfolipaze A2 (1). Neurotoksičnost je rezultirala simptomima povezanim sa sluhom (gubitak sluha) i ravnotežom. Simptomi povezani s vidom su atrofija vidnog živca (uglavnom obostrana), smanjena vidna oštrina te potpuna sljepoća. Nadalje, simptomi povezani s kognitivnom funkcijom su slaba koncentracija, gubitak pamćenja (npr. imena i mjesta), oslabljena pažnja, dezorijentacija i poteškoće s registracijom novih informacija. Zahvaćene su i senzorne i motorne izvedbe (poput tremora, poremećaja koordinacije, glavobolje, motorne aksonopatije, smetnji u hodu, utrnulosti i parestezije) (5).

Osim neurotoksičnosti, tijekom trovanja kobaltom stradaju i drugi organski sustavi. Kod kardiovaskularnog sustava uočena je kardiomiopatija, hipertenzija te ubrzani rad srca. U endokrinom aspektu toksičnosti javlja se kronični tiroiditis, poremećaj metabolizma hormona štitnjače (uglavnom hipotireoza) i smanjeni volumen štitnjače. U dodiru s kožom može se razviti profesionalni kontaktni dermatitis. Udisanjem prašine koja sadrži kobalt uočen je povećani rizik od razvoja karcinoma pluća (5).

Otrovna krv

Prikaz slučaja: U jednoj epizodi serije „Uvod u anatomiju“ prikazan je slučaj pacijentice s rakom crijeva čija je krv dovela do simptoma trovanja zdravstvenog osoblja koje je došlo u doticaj s njezinom krvi. Rečeno je da je pacijentica koristila biljni lijek za čiju pripremu se koristilo toksično otapalo pa je u kombinaciji s kemoterapijom došlo do nastajanja neurotoksina.

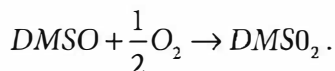
Ovaj slučaj ima sličnosti sa stvarnim slučajem koji se dogodio devedesetih godina prošlog stoljeća u SAD-u. Tada je hitna pomoć u bolnicu dovela pacijenticu

s neujednačenim otkucajima srca i otežanim disanjem. Ustanovljeno je da ima rak grlića maternice, a posljednjih nekoliko dana osjećala je mučninu te je povraćala. Pacijentici je pružena medicinska pomoć, ali je ona ipak umrla. Prilikom uzorkovanja krvi članovi medicinskog osoblja primijetili su miris amonijaka kod pacijentice, a kasnije je kod njih došlo i do gubitka svijesti. Drugi simptomi su uključivali otežano disanje i konvulzije (7).

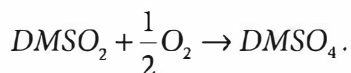
Jedna je pretpostavka da je za trovanje medicinskog osoblja odgovoran dimetil sulfoksid (DMSO) koji je korišten kao otapalo jer je u krvi pacijentice dokazana prisutnost dimetil sulfona ($DMSO_2$) koji je metabolit DMSO, a član medicinskog osoblja je primijetio miris na češnjak iz usta pacijentice (7).

DMSO je aprotično otapalo u kojem su topljive tvari koje nisu topljive u vodi. Neka važnija svojstva uključuju brzo prodiranje samog DMSO i pojačanu apsorpciju drugih tvari kroz biološke membrane, hvatanje slobodnih radikala, utjecaj na koagulaciju i poticanje izlučivanja histamina iz mastocita. DMSO ima nisku toksičnost, ali u vrlo visokim dozama može doći do konvulzija, dispneje ili tahipneje, hipotenzije, edema pluća, respiratornog aresta, a u krajnjem slučaju i smrti. Toksičnost je izražena u kombinaciji s drugim tvarima koje djeluju hepatotoksično i karcinogeno (8).

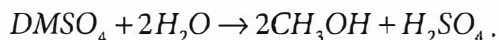
DMSO se metabolizira oksidacijom u $DMSO_2$ koji je na sobnoj temperaturi u obliku bijelih kristala. Član medicinskog osoblja je tijekom uzimanja krvi pacijentice primijetio bijele kristale u krvi što dodatno upućuje na mogućnost da je za njezino stanje odgovorna izloženost DMSO. Budući da je pacijentica u bolnici primala kisik, pretpostavka je da je oksidacija u $DMSO_2$ zbog toga bila pojačana.



Iz nastalog $DMSO_2$ dalje nastaje dimetil sulfat ($DMSO_4$).



$DMSO_4$ se u vodenoj otopini umjereno otapa i dolazi do hidrolize u metanol i sulfat.



Smatra se da se $DMSO_4$ može koristiti kao ratni plin, a opisuje se i kao izuzetno opasan bez značajki koje bi rano upozorile na opasnost. Para $DMSO_4$ može se udisati ili, poput DMSO, apsorbirati izravno kroz kožu. Pare $DMSO_4$, nakon relativno asimptomatskog latentnog razdoblja, mogu izazvati teške reakcije i smrt (7).

Pretpostavka je da je za simptome koji su se javili kod medicinskog osoblja odgovoran upravo DMSO₄ jer se simptomi poklapaju sa simptomima trovanja DMSO₄, osim mučnine i povraćanja koji nisu simptomi karakteristični za trovanje DMSO₄ (7).

Drugo moguće objašnjenje ovog slučaja je nastajanje kloramina iz smjese hipoklorita i tvari koje sadrže amonijak ili ureu, što se ponekad događa u medicinskim ustanovama ili u kućanstvu, a kod pacijentice je primijećen miris amonijaka. Upotreba izbjeljivača u bolnici može dovesti do interakcije između hipoklorita i urina u odvodu. Pokazalo se da miješanje izbjeljivača s urinom lako može proizvesti kloramin i klor. Moguće je da je urin pacijentice iz slučaja ispušten u odvod napunjen hipokloritom, uzrokujući štetne plinove koje bi dalje uzrokovale sve uočene simptome opisane u slučaju (9). Simptomi izloženosti kloraminu su iritacija očiju i dišnih putova te mučnina i povraćanje što su sve simptomi medicinskog osoblja iz opisanog slučaja (10).

Buđenje pacijenta iz anestezije

Prikaz slučaja: Pacijentica se budi iz anestezije tijekom operacije karcinoma abdomena, otvara oči i pokazuje simptome kao što su tahikardija i vidna panika. Međutim, nije mogla govoriti ni izvoditi bilo kakve druge naprednije funkcije, budući da se tada još nije u potpunosti „oporavila“ od anestezije. Nedugo zatim, anesteziolog vraća pacijenticu u anesteziju novom dozom propofola.

Anestezija je stanje u koje se uvodi pacijenta s ciljem izvođenja lakših ili težih zahvata, a u tu svrhu koriste se anestetici i lijekovi kao dio preanestetske medikacije (analgetici, sedativi, miorelaksansi). Osnovna podjela anestezije, s obzirom na opseg tjelesnih funkcija koje je potrebno privremeno utišati, je podjela na opću i lokalnu anesteziju. Dok se lokalnim anestheticima gasi osjet određenog područja u kojem ili na kojem je izvršena primjena, općom anestezijom uvodimo pacijenta u stanje potpune odsutnosti tjelesnih i središnjih funkcija (održavanje svijesti, mišićni refleksi, osjećaj boli, sjećanje), izuzev pravilnog disanja i krvotoka, koje je nužno ostaviti očuvanima. U opću anesteziju pacijent ulazi postupno, kroz različite faze i uz veliki oprez i stručnost anesteziologa, kako bi anestezija bila dovoljno duboka da pacijent izgubi svijest i sve funkcije koje trebaju biti utišane, a opet ne preduboka da ne dođe do paralize vazomotor-nog i respiratornog centra te smrti pacijenta (11).

Opći anestetici uglavnom se primjenjuju intravenski ili inhalacijski. Od inhalacijskih anestetika danas su najčešće u uporabi hlapljivi izofluran, desfluran i sevofluran te plin dušikov oksidul, a od intravenskih propofol, fospropofol, etomidat, midazolam, diazepam i rjeđe ketamin (11). Danas se uglavnom koristi

princip tzv. balansirane anestezije, odnosno kombiniraju se različiti anestetici, uzimajući u obzir njihove povoljne značajke, ali i ograničenja, koji uz dodatak pred- i postanestetske terapije daju u konačnici željeni učinak (11). Uz opće anestetičke obično se veže relativno kratko vrijeme polueliminacije, što općenito važi za lošu karakteristiku lijeka, najčešće kada je u pitanju učestalost doziranja i adherencija pacijenta. Međutim, u ovom slučaju to svojstvo anesteziolozima omogućuje lako predviđanje vremena djelovanja anestezije i titriranje potrebne doze kroz očekivano vrijeme trajanja zahvata (11).

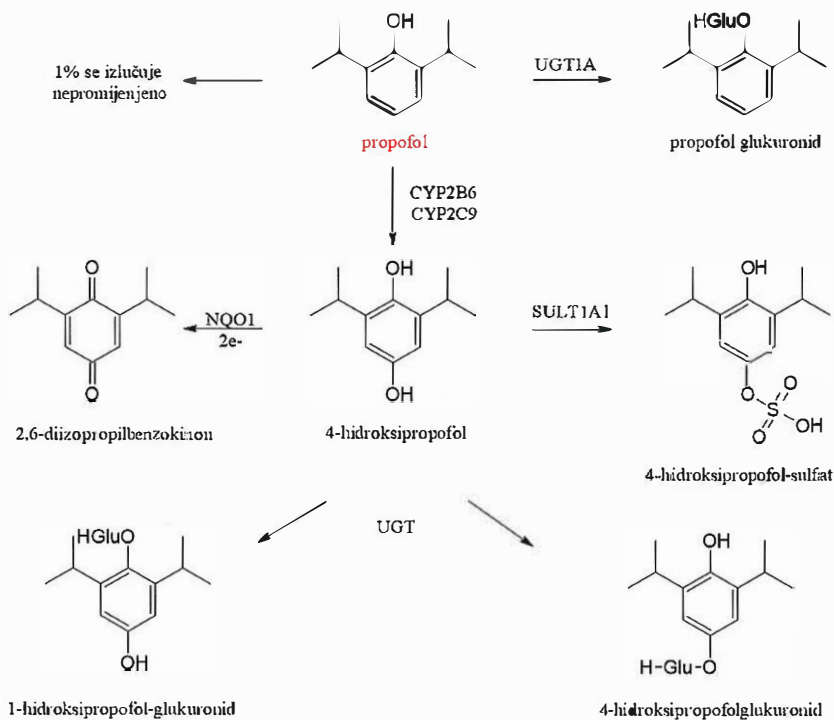
Koncentracija inhalacijskih anestetika u krvi pa i početak i trajanje njihovog djelovanja ovisi o parcijalnom tlaku anestetika, što pak određuje u najvećoj mjeri njihova topljivost, odnosno liposolubilnost (12). Što je veća liposolubilnost anestetika, brže će se podići njegova vrijednost parcijalnog tlaka i anestezija će nastupiti prije. Isto tako, lipofilniji anestetici dulje će se zadržavati u mozgu i masnom tkivu pa će i oporavak od anestezije biti sporiji. Intravenske opće anestetičke karakterizira brz nastup i relativno kratko djelovanje, a za brzi prestanak djelovanja glavni čimbenik je zapravo redistribucija, a ne eliminacija. Drugim riječima, nakon brzog postizanja učinkovite koncentracije anestetika u mozgu zahvaljujući opsežnom cerebralnom protoku, slijedi ravnomjerna distribucija anestetika po tijelu, zbog čega mu opada koncentracija u mozgu i djelovanje prestaje. Međutim, lijek je i dalje u organizmu jer hepatički metabolizam intravenskih anestetika može potrajati satima, tako da je kod ponovljene injekcije učinak dalje teško predvidjeti (12).

Osim svih navedenih čimbenika, na trajanje djelovanja anestetika i drugih ksenobiotika utječe svakako i metabolizam. Naime, kada u tijelo dospije neka strana supstancija, organizam isti nastoji eliminirati, a to između ostalog čini i metaboličkim reakcijama kojima se tvari raznim strukturnim modifikacijama u pravilu prevode u lakše izlučive i manje aktivne varijante.

Genetski polimorfizam metabolizma očituje se kao promjena aktivnosti enzima ili transportnih sustava, a posljedica je promjene u strukturi gena koji nose informaciju o strukturi tih makromolekula. Ove promjene mogu biti rezultat nasljednih ili stečenih značajki u strukturi gena i mogu uzrokovati razliku u konačnim učincima lijekova i drugih ksenobiotika (13).

S obzirom na genotip, u populaciji razlikujemo normalne metabolizatore (engl. *intermediate*), brze metabolizatore (engl. *rapid*) i spore metabolizatore (engl. *poor*), iz čega proizlazi koncentracija ksenobiotika u tijelu, kao i trajanje njegovog djelovanja (16). Genetski polimorfizam može zahvatiti različite superporodice enzima, a u ovdje prikazanom slučaju preranog buđenja iz anestezije je posljedica polimorfizma citokrom P450 enzima (CYP) pacijentice.

Enzimi CYP450 superporodice podložni takvoj pojavi su u najvećoj mjeri CYP2D6, zatim CYP3A4, CYP3A5, CYP2C9 i CYP2C19 (13). CYP enzimi općenito su uključeni u metabolizam širokog spektra endo- i ksenobiotika. Kada je riječ o anesteziji, anestetici kao i lijekovi pred- i postanestetske medikacije također se metaboliziraju nekima od enzima ove superporodice. Hlapljivi (inhalacijski) anestetici općenito minimalno podliježu metabolizmu, izuzev halotana koji se metabolizira do 40 % (12), a pretežno se metaboliziraju pomoću CYP2E1 enzima (14), a u manjoj mjeri CYP3A4 i CYP2A6 (15). S druge strane, u metabolizam većine intravenskih općih anestetika uključena je CYP3A potporodica enzima (14), dok se glavni metabolički put u metabolizmu propofola odvija putem glukuronidacije uz uridin-glukuronozil transferaza (UGT), uz prethodnu oksidaciju CYP2C i CYP2B6 enzimima (15) (slika 3.).



Slika 3. ► Metabolizam propofola

U kliničkoj praksi uočena je velika interindividualna razlika u odgovoru na propofol. Polimorfizam enzima CYP2C9, CYP2B6 i UGT1A9 utječe na koncentraciju propofola u plazmi (16). Rezultati istraživanja pokazali su da zamjetniji

utjecaj na razinu propofola u plazmi među ispitivanim enzimima ima samo polimorfizam CYP2B6 enzima, ali i indeks tjelesne mase. Ti podatci, kao i spoznaje dobivene drugim istraživanjima, mogli bi se iskoristiti za optimizaciju anestezije propofolom (16).

Nakon incidenta buđenja pacijentice opisanog slučaja, liječnici kroz farmakogenomska ispitivanja aktivnosti CYP enzima utvrđuju da pacijentica ima genotip brzog metabolizatora, zbog čega u većoj mjeri metabolizira primijenjene anestetike u odnosu na pojedince bez takve genetske varijacije. Budući da se metabolizmom anestetika općenito smanjuje koncentracija njihovog aktivnog oblika, a pacijentica primijenjenu dozu anestetika metabolizira ekstenzivnije čime se skraćuje vrijeme djelovanja te se posljedično pacijentica preuranjeno budi iz anestezije.

Umišljena pacijentica s plavom bojom urina

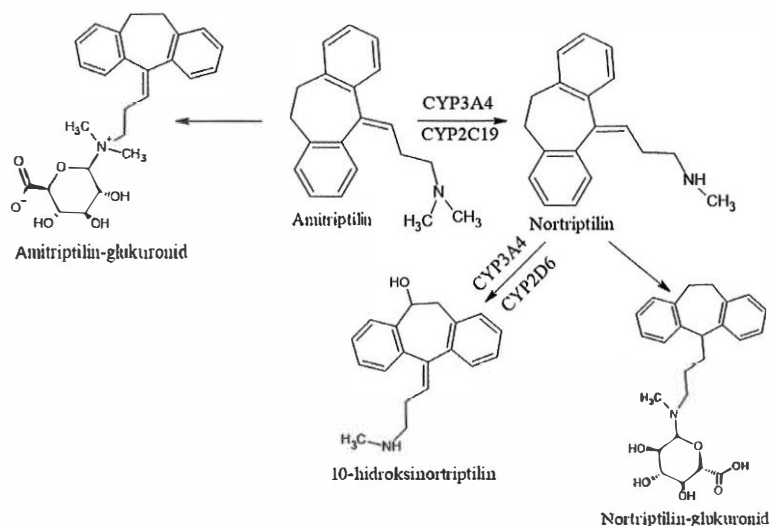
Prikaz slučaja: Pacijentice je hospitalizirana zbog mnogobrojnih sinkopalnih epizoda i aritmija čija je etiologija bila nepoznata. Tijekom pretraga primjećena je plava boja urina, koja je identificirana kao posljedica uzimanja amitriptilina. Na kraju se ispostavilo da je pacijentica namjerno uzimala triciklički antidepresiv u svrhu izazivanja simptoma bolesti. Poremećaj u kojem pacijent namjerno izmišlja ili izaziva simptome bolesti se naziva Münchhausen sindrom (17).

Ovaj prikaz temeljen je na stvarnom slučaju namjernog trovanja djeteta amitriptilinom. Dvogodišnjeg dječaka je skrbnica namjerno trovala amitriptilinom. Prvotno, u svrhu sedacije kako bi si olakšala brigu za njega jer bi dijete spavalo 14–16 sati dnevno. Iako je ubrzo primjetila korelaciju između napadaja i uzimanja amitriptilina i dalje je nastavljala djetetu davati antidepresiv (18). Ovaj oblik zlostavljanja gdje skrbnik namjerno truje dijete u svrhu izazivanja bolesti se naziva Münchhausen sindrom putem posrednika (19). Dječak je na dnevnoj bazi imao idiopatske generalizirane toničko-kloničke napadaje usprkos terapiji antiepilepticima, po primitku u bolnicu krvni tlak mu je bio nizak, iznosio je 93/61 mmHg, EKG je pokazao produljen QT interval, prisutne su bile i znatne respiratorne poteškoće. Tijekom jednog od boravaka u bolnici primjećena je neuobičajena tirkizna supstancija koja mu je prekrivala jezik, no stručnjaci je tada nisu uspjeli identificirati. U narednim mjesecima dijete je nekoliko puta bilo ponovno hospitalizirano, do desete hospitalizaciji napadaje je imao 12 puta dnevno. Prilikom jedne epileptičke epizode s respiratornim poteškoćama, liječnik je primjetio ostatke narančastih fragmenata tablete u djetetovom aspiratu. Analiza tih fragmenata je pokazala da se radi o tableti amitriptilina. U torbici skrbnice nađene su tablete amitriptilina, te je tada skrbnica priznala da je namjerno davala djetetu amitriptilin kako bi ga sedirala (18).

Amitriptilin je triciklički antidepresiv i analgetik koji sprječava ponovnu pohranu noradrenalina i serotonina na živčanim završecima. Indiciran je za liječenje velikog depresivnog poremećaja, neuropatske boli, profilaktičko liječenje kronične tenzijske glavobolje, profilaktičko liječenje migrene (20). Najčešće se primjenjuje oralno prije spavanja jer uzrokuje sedaciju. Česte nuspojave su povećanje tjelesne mase, konstipacija, vrtoglavica i glavobolja. Zbog blokade alfa adrenergičkih receptora može uzrokovati ortostatsku hipotenziju, sedaciju, razne aritmije i produljenje QT intervala. Antikolinergičke nuspojave uključuju zamagljen vid, suha usta, retenciju urina, tahikardiju i delirij. Amitriptilin, ovisno o dozi, može dovesti do epileptičkih napadaja kod ljudi s epileptičkim poremećajima (20). Također je, nakon oralne primjene amitriptilina, zabilježen slučaj verdoglobinurije – promjene boje urina u zelenu (23).

Glavna metabolička reakcija je *N*-demetilacija do nortriptilina posredovana CYP3A4 i CYP2C19 enzimima (slika 4.). Amitriptilin se još može hidrosilirati enzimom CYP2D6 na položaju 2 fenolnog prstena i na položaju 10 alifatskog lanca te konjugirati s glukuronskom kiselinom do amitriptilin glukuronida (21,22,24). Eliminacija je renalna u obliku 10-hidroksinortriptilina i glukuronidnih metabolita koji su odgovorni za promijenu boje urina (22,25,26).

Kod predoziranja amitriptilinom se javljaju razni antikolinergički i srčani simptomi. Neki od primjećanih antikolinergičkih simptomi su proširenje zjenica, tahikardija, retencija urina, konvulzije, vrućica i respiratorna depresija.



Slika 4. ► Biotransformacija amitriptilina odgovorna za pojavu zelenog urina

Srčani simptomi koji su dokumentirani: razne aritmije, primjerice ventrikularna tahiaritmija, *torsade de pointes*, ventrikularna fibrilacija. EKG pokazuje produženi PR interval, proširenje QRS kompleksa, produženje QT intervala izravnane ili inverziju T-vala, depresiju ST segmenata te mnoge stupnjeve srčanog bloka koji mogu napredovati do srčanog zastoja (25). Navedeni simptomi se podudaraju s kliničkom slikom predstavljenom kako u stvarnim slučajevima iz literature, tako i sa slučajem u epizodi serije „Uvod u anatomiju”. Dakle, bolest pacijentice u seriji posljedica je namjernog predoziranja antidepresivom amitriptilinom, srčani simptomi koji su se javili su rezultat blokade alfa adrenergičkih receptora, dok je obojenost urina uzrokovana metabolitima amitriptilina.

Zaključak

Biomedicinski slučajevi u seriji „Uvod u anatomiju“ nerijetko prikazuju znanstveno utemeljene kliničke slučajeve iako su ti slučajevi dramatizirani sa svrhom približavanja široj javnosti. U ovom radu odabrali smo one epizode u kojima su obrađeni slučajevi čija je pozadina povezana s biotransformacijom lijekova odnosno ksenobiotika: pacijentica se probudila iz anestezije jer je brzi metabolizator anestetika, promjena boje urina pacijentice posljedica je hidroksilacije i glukuronidacije amitriptilina, neurotoksičnost kobalta posljedica je utjecaja na hemostazu složenih biokemijskih procesa, interakcija metabolita otapala biljnog pripravka i kemoterapeutika pacijentice dovelo je do razvijanje neurotoksina. Svi navedeni primjeri potekli su iz studija slučaja koji su objavljeni u biomedicinskim časopisima. Studije slučaja služe za upoznavanje znanstvenika s rijetkim i neuobičajnim pojavama koje mogu poslužiti kao inspiracija za razvoj novih znanstvenih teorija. U slučaju TV serija ovi slučajevi mogu poslužiti za popularizaciju znanosti, a vjerojatno su i neke od učenika ponukali da razmisle o studiranju farmacije i medicine.

5-6
2022

Grey's Anatomy – The scientific background of selected cases

A. Ipša, E. Jurina, I. Ljubičić, P. Štriga, M. Bojić

Abstract In this paper few clinical cases from the popular series *Grey's Anatomy* are presented. These cases are related to biotransformation of drugs and xenobiotics: the patient who kept waking up from anesthesia

because she was a rapid metabolizer of an anesthetic, the changed color of urine that is the result of hydroxylation and glucuronidation of the drug amitriptyline, neurotoxicity of cobalt is a consequence of its influence on the hemostasis of complex biochemical reactions, the interaction of a herbal drug and chemotherapeutic agent that led to the formation of a neurotoxin. The inspiration for these cases was found in biomedical journals from real case reports. Case reports are used as a means of introducing scientists with rare and unusual occurrences which can lead to form new hypothesis. Television series such as *Grey's Anatomy* popularize science and are likely to kindle a spark of interest in students to study in fields such as medicine and pharmacy.

Literatura – References

1. Catalani S, Rizzetti MC, Padovani A, Apostoli P. Neurotoxicity of cobalt. *Hum Exp Toxicol.* 2012; 31:421–437.
2. Garcia MD, Hur M, Chen JJ, Bhatti MT. Cobalt toxic optic neuropathy and retinopathy: Case report and review of the literature. *Am J Ophthalmol Case Rep.* 2020; 17:100606.
3. <https://www.svkatarina.hr/centar-izvrsnosti/167/totalna-endoproteza-kuka/167/>; datum pristupa: 11.10.2021.
4. Danzeisen R, Williams DL, Viegas V, Dourson M, Verberckmoes S, Burzloff A. Bioelution, Bioavailability, and Toxicity of Cobalt Compounds Correlate. *Toxicol Sci.* 2020; 174:311–325.
5. Leysens L, Vinck B, Van Der Straeten C, Wuyts F, Maes L. Cobalt toxicity in humans-A review of the potential sources and systemic health effects. *Toxicology.* 2017; 387:43–56.
6. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/advanced-information/>; datum pristupa: 11.10.2021.
7. Grant PM, Haas JS, Whipple RE, Andresen BD. A possible chemical explanation for the events associated with the death of Gloria Ramirez at Riverside General Hospital. *Forensic Sci Int.* 1997; 87:219–237.
8. Brayton CF. Dimethyl sulfoxide (DMSO): a review. *Cornell Vet.* 1986; 76:61–90.
9. Contostavlos DL, Lichtenwalner MR. Comments on “A possible explanation for the events associated with the death of Gloria Ramirez at Riverside Hospital”. *Forensic Sci Int.* 1998; 94:217–218.
10. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/chloramine/>; datum pristupa: 7.10.2021.
11. Jukić M, Carev M, Karanović N, Lojpur M. Anestezija i intenzivna medicina za studente, skripta. Sveučilište u Splitu Medicinski fakultet, 2015.
12. Kovačević M. Načini djelovanja anestetika, diplomski rad. Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, 2015.
13. Medić-Šarić, M.; Rendić, S. Metabolizam lijekova i odabranih ksenobiotika. Zagreb: Medicinska naklada, 2013.

14. Rendic S, Di Carlo FJ. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev.* 1997; 29:413–580.
15. Restrepo JG, Garcia-Martín E, Martínez C, Agúndez JA. Polymorphic drug metabolism in anaesthesia. *Curr Drug Metab.* 2009; 10:236–246.
16. Mikstacki A, Zakerska-Banaszak O, Skrzypczak-Zielinska M, et al. The effect of UGT1A9, CYP2B6 and CYP2C9 genes polymorphism on individual differences in propofol pharmacokinetics among Polish patients undergoing general anaesthesia. *J Appl Genet.* 2017; 58:213–220.
17. Sousa Filho D, Kanomata EY, Feldman RJ, Maluf Neto A. Munchausen syndrome and Munchausen syndrome by proxy: a narrative review. *Einstein (Sao Paulo).* 2017; 15:516–521.
18. Mullins ME, Cristofani CB, Warden CR, Cleary JF. Amitriptyline-associated seizures in a toddler with Munchausen-by-proxy. *Pediatr Emerg Care.* 1999; 15:202–205.
19. Meadow R. ABC of child abuse. Munchausen syndrome by proxy. *BMJ.* 1989; 299:248–250.
20. Thour A, Marwaha R. Amitriptyline. U: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.
21. Olesen OV, Linnet K. Metabolism of the tricyclic antidepressant amitriptyline by cDNA-expressed human cytochrome P450 enzymes. *Pharmacology.* 1997; 55:235–243.
22. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Amitriptyline#section=Transformations>; datum pristupa: 8.10.2021.
23. Greenberg M. Verdoglobinuria. *Clin Toxicol (Phila).* 2008; 46:485–486.
24. https://www.ebi.ac.uk/chembl/compound_report_card/CHEMBL629/; datum pristupa: 8.10.2021.
25. <https://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/Amyzol-10-mg-filmom-oblozene-tablete/12998/>; datum pristupa: 8.10.2021.
26. Vandel B, Sandoz M, Vandel S, Allers G, Volmat R. Biotransformation of amitriptyline in depressive patients: urinary excretion of seven metabolites. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982; 22:239–245.

Primljeno 17. studenoga 2021.