

# Uloga jetre u detoksikacijskim procesima

---

Svetić, Lucijana

Undergraduate thesis / Završni rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:265723>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



# Uloga jetre u detoksikacijskim procesima

---

Svetić, Lucijana

Undergraduate thesis / Završni

rad 2022

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:*  
University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:210711>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* 2022-05-02



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI  
STUDIJ SANITARNOG  
INŽENJERSTVA

Lucijana Svetić  
ULOGA JETRE U DETOKSIKACIJSKIM PROCESIMA  
Završni

Rijeka, 2022.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI  
STUDIJ SANITARNOG  
INŽENJERSTVA

Lucijana Svetić

ULOGA JETRE U DETOKSIKACIJSKIM PROCESIMA

Završni rad

Rijeka, 2022.

Mentor rada: prof.dr.sc Hrvoje Jakovac dr. med.

Završni rada obranjen je dana 05.09.2022., na Sveučilište u Rijeci , Medicinski fakultet , pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv. prof. dr.sc. Lara Batičić, dipl. san. ing.
2. prof. dr. sc. Zlatko Trobonjača, dr. med.
3. izv. prof. dr. sc. Hrvoje Jakovac, dr. med.

Rad ima 32 stranice, 19 slika, 2 tablice i 18 literaturnih navoda.

## SAŽETAK

Jetra je najveći i najsloženiji organ u ljudskom tijelu. Nalazi se u gornjem desnom dijelu trbušne šupljine. Jetra je organ sa velikim brojem vitalno važnih funkcija, te ima ulogu u detoksikaciji organizma. Ljudi su svakodnevno izloženi različitim ksenobioticima, a nalaze se u zraku, tlu, vodi, biljkama i životinjama. Pojam ksenobiotik podrazumijeva svaku tvar koja je „strana“ tijelu. Ksenobiotici su prisutni i u hrani koju svakodnevno konzumiramo u obliku konzervansa. Konzervansi usporavaju biološku i kemijsku razgradnju hrane te tako produžuju rok trajanja. Detoksikacija je proces u kojim se ksenobiotici u organizmu metaboliziraju, te u konačnici izlučuju iz organizma. U tom procesu ključnu ulogu ima jetra. Osnovni princip detoksikacije uključuje reakcije prvog reda i reakcije drugog reda, koje se odvijaju u parenhimu jetre. U reakcije prvog reda pripadaju procesi oksidacije, redukcije i hidrolize. Većinu reakcija prvog reda katalizira enzimski monooksigenazni sustav citokrom P-450. U reakcije drugog reda pripada proces konjugacije, a to je proces u kojem se molekula strana tijelu spaja s endogenim molekulama, s ciljem stjecanja topljivosti u vodi, što naposljetku omogućuje učinkovitije izlučivanje iz organizma. Enzimi reakcija drugog reda kataliziraju dodavanje funkcionalnih skupina kao što su acetat, sulfat ili glukuronat na metabolite ksenobiotika.

**Ključne riječi:** Jetra, ksenobiotici, detoksikacija

## **SUMMARY**

The liver is the largest and most complex organ in the human body. It is located in the upper right part of the abdominal cavity. The liver is an organ with a number of vitally important functions and it plays a role in the detoxification of the organism. Everyday, humans are exposed to various xenobiotics which are found in the air, soil, water, plants and animals. The term xenobiotic means any substance that is "foreign" to the body. Xenobiotics are also present in the food we consume every day in the form of preservatives. Preservatives slow down the biological and chemical decomposition of food and thus extend its shelf life. Detoxification is a process in which xenobiotics are metabolized in an organism and ultimately excreted from it. The liver plays a key role in this process. The basic principle of detoxification includes Phase I and Phase II reactions which take place in the liver parenchyma. Oxidation, reduction and hydrolysis processes belong to the Phase I reactions. Most Phase I reactions are catalyzed by the cytochrome P-450 enzyme monooxygenase system. Phase II reactions include the conjugation process which is a process in where a molecule foreign to the body combines with endogenous molecules with the aim of acquiring solubility in water, which ultimately enables more efficient excretion from the body. Phase II reaction enzymes catalyze the addition of functional groups such as acetate, sulfate, or glucuronate to xenobiotic metabolites.

Key words: Liver, xenobiotics, detoxification

# SADRŽAJ

<b>SAŽETAK</b> .....	III
<b>SUMMARY</b> .....	IV
<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1 Histološka građa jetre .....	1
1.2 Protok krvi kroz jetru.....	2
<b>2. METABOLIČKE FUNKCIJE JETRE</b> .....	3
2.1 Metabolizam ugljikohidrata.....	3
2.2 Metabolizam masti.....	5
2.3 Metabolizam bjelančevina.....	7
2.4 Ostale metaboličke funkcije jetre.....	8
<b>3. KSENOBIOTICI</b> .....	8
<b>4. DETOKSIKACIJSKA ULOGA JETRE</b> .....	11
4.1 Reakcije I reda .....	12
4.1.1 Sustav enzima citokrom P450 .....	15
4.1.2 Polimorfizmi gena za enzime sustava citokrom P450.....	18
4.2 Reakcije 2 reda.....	21
4.2.1 Enzimi uključeni u reakcije 2 reda .....	22
4.2.2 Stvaranje glukoronida .....	23
4.3 Aktivacija ksenobiotika u jetri uz nastanak toksičnih spojeva .....	26
<b>5. METABOLIZAM ETANOLA</b> .....	27
<b>6. ZAKLJUČAK</b> .....	29
<b>7. LITERATURA</b> .....	30
<b>8. ŽIVOTOPIS</b> .....	32

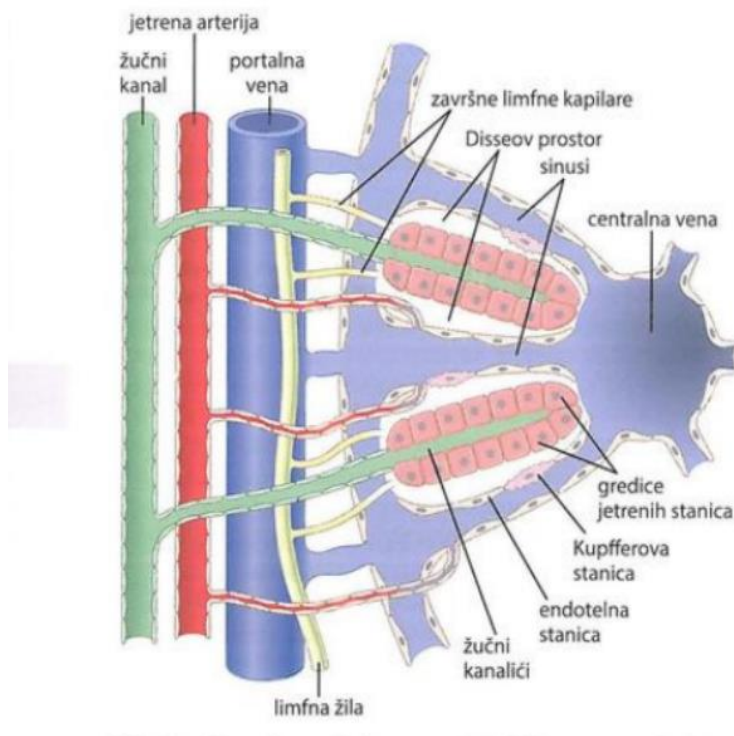


## 1.UVOD

Jetra je najveći i najsloženiji organ u ljudskom tijelu. Nalazi se u gornjem desnom dijelu trbušne šupljine, a žučnim vodovima povezana je sa žučnim mjehurom u kojem se pohranjuje žuč sintetizirana u jetrenom tkivu. Jetra je organ sa velikim brojem vitalno važnih funkcija (1,2). Jetra je uključena u metaboličke aktivnosti, skladištenje hranjivih tvari i detoksikaciju. Uloge jetre u organizmu su: 1.filtracija i pohranjivanje krvi, 2.metabolizam ugljikohidrata, masti, bjelancevina, hormona i stranih kemijskih tvari, 3.stvaranje žuči, 4.pohranjivanje vitamina (A,D,E i B12) i željeza, 5.sinteza bjelancevina krvne plazme, među kojima su čimbenici zgrušavanja krvi (2). Detoksikacija je metabolički proces kojim se endogene i egzogene toksične tvari inaktiviraju i uklanjaju iz organizma. Velika većina detoksikacijskih procesa odnosi se na metabolizam tvari koji se u organizam unose iz okoliša, a budući da su „strane“ živom organizmu, često se označavaju objedinjenim nazivom ksenobiotici. Proces detoksikacije uključuje mobilizaciju, biotransformaciju i eliminaciju otrovnih tvari egzogenog i endogenog podrijetla. Najčešći ksenobiotici koje razgrađuje jetra su lijekovi, droge, alkohol i različiti otrovi (3).

### 1.1 Histološka građa jetre

Jetra zauzima oko 1,5 kg ukupne tjelesne mase čovjeka. Glavna funkcionalna jedinica jetre je jetreni režnjić. Jetreni režnjići cilindrična su oblika dužine nekoliko milimetara i promjera 0,8 do 2 milimetra. Ukupni broj pojedinačnih režnjića u ljudskom organizmu iznosi od 50.000 do 100.000. Režnjići se nalaze oko centralne vene te se sastoje od gredica hepatocita. Gredice se sastoje od dva niza hepatocita između kojih se nalaze žučni kanalići. Žučni kanalići ulijevaju se u žučne kanale koji se nalaze u vezivnim pregradama te tako razdvajaju susjedne jetrene režnjiće. U pregradama se nalaze male portalne venule, koje krv dobivaju iz probavnog sustava putem portalnih vena. Iz venula krv otječe u plosnate, razgranate jetrene sinuse koji leže između jetrenih gredica, a iz njih u centralnu venu. Osim hepatocita, koji su nositelji metaboličkih funkcija jetre, u jetri se nalaze i takozvane „neparenhimske“ stanice, od kojih su najvažnije endotelne i Kupfferove stanice. Kupfferove stanice još se nazivaju retikuloendotelne stanice jer imaju ulogu u fagocitiranju bakterija i drugih stranih tvari koje krvlju dopijevaju u jetrene sinuse. Neposredno ispod endotelnog sloja, između jetrenih i endotelnih stanica nalaze se uski prostori nazvani Disseovi prostori. Disseovi prostori spojeni su s limfnim žilama u pregradama između režnjića, te se njima višak izvanstanične tekućine iz tog prostora uklanja limfnim sustavom. Endotel ima velike pore te se zbog toga tvari iz plazme slobodno gibaju u Disseove prostore (2).



Slika 1. Prikaz temeljne građe jetrenog režnjica. Preuzeto: John E. Hall, Guyton i Hall, udžbenik medicinska fiziologija. 13. izd; Zagreb: Medicinska naklada; 2017., str 882

## 1.2 Protok krvi kroz jetru

U središtu jetrenog režnjica nalazi se centralna vena iz koje krv protječe u jetrene vene, te iz njih idu u donju šuplju venu. Hepatociti su kontinuirano izloženi portalnoj venskoj krvi. Krv iz probavnog sustava portalnom venom ulazi u male portalne venule koje se nalaze u pregradama između jetrenih režnjica, te potom otječe u plosnate i razgranate jetrene sinuse koji se nalaze između grečica hepatocita. Iz jetrenih sinusa krv odlazi u centralnu venu. Jetrene arteriole koje se nalaze u pregradama između režnjica opskrbljuju pregradna tkiva arterijskom krvlju. Zbog opisanog ustroja protoka krvi hepatociti su izloženi svim tvarima koje se apsorbiraju u probavnom sustavu. Protok krvi kroz jetru iznimno je velik i iznosi ukupno oko 1.350 mL/min. Svake minute u jetrene sinuse utječe oko 1,050 mL krvi iz portalne vene i oko 300 ml krvi iz jetrene arterije. Ukupno to iznosi oko 27% srčanog minutnog volumena u mirovanju. Zbog male razlika u tlakovima koja iznosi 1,2 kPa između portalne i jetrene vene otpor protjecanju krvi kroz jetrene sinuse u normalnim uvjetima vrlo je malen. Krvne žile jetre mogu pohraniti znatno veliku količinu krvi jer je mikrožilje jetre vrlo popustljivo i rastegljivo, te zbog toga može primiti veliki dodatni volumen krvi, uz neznatno povišenje tlaka. Količina krvi koja se normalno nalazi u jetri je 450 ml, ali tijekom povišenja tlaka u desnom atriju, zbog sporijeg

otjecanja venske krvi (kongestija) jetra može dodatno zadržati od 0,5 do 1 l krvi. Tako jetra predstavlja veliki venski organ koji se može proširiti i zadržati velike količine krvi prilikom zatajivanja srca sa zastojem krvi u perifernoj cirkulaciji (2).

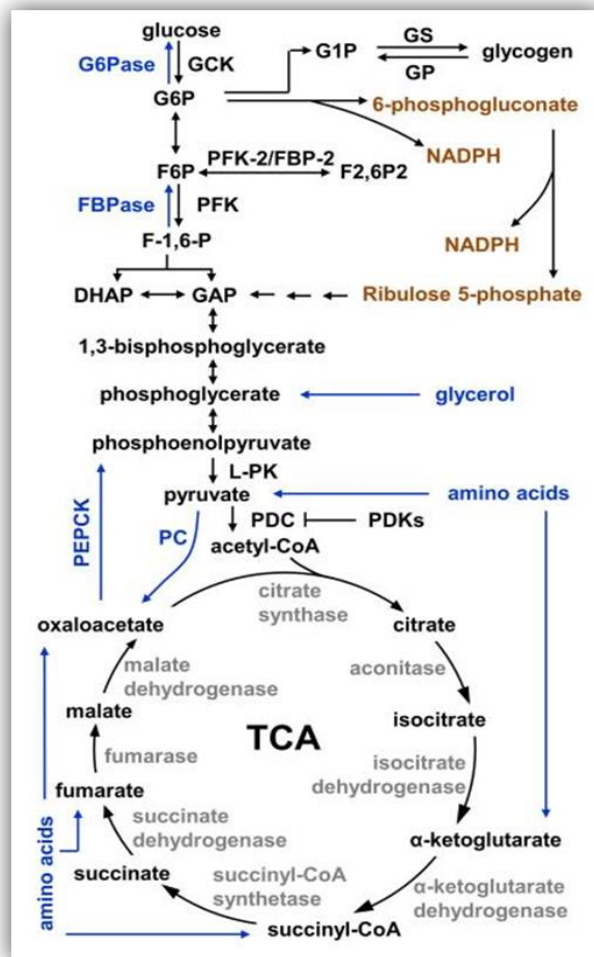
## 2. METABOLIČKE FUNKCIJE JETRE

Jetra kao organ ima mnoge funkcije koje su važne u održavanju homeostaze ljudskog organizma. Kao središnji metabolički organ odgovorna je za održavanje normalne razine glukoze u krvi, iskorištavanje i preradbu masti i aminokiselina, metabolizam amonijaka, biotransformaciju ksenobiotika, endogenih metaboličkih nusprodukata metabolizma te za sintezu žuči. Ovi mnogi procesi zahtijevaju niz puteva i enzimskih reakcija koje se odvijaju istovremeno (4).

### 2.1 Metabolizam ugljikohidrata

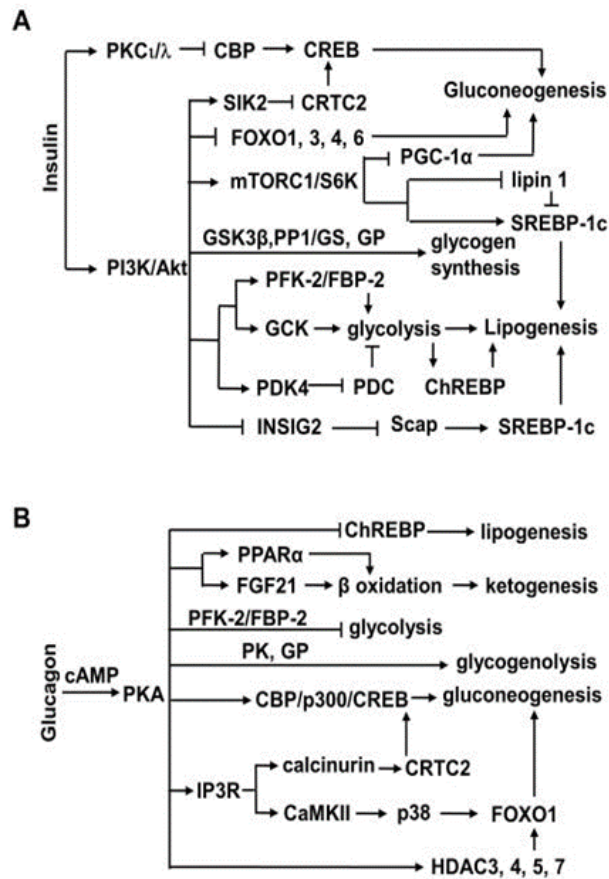
Jetra prima glukozu, masne kiseline i aminokiseline koje su apsorbirane u krvotoku preko cirkulacije portalne vene. Energetski metabolizam jetre strogo je kontroliran. Identificirani su višestruki hranjivi, hormonalni i neuronski signali za regulaciju metabolizma glukoze. Glukoza u hepatocite ulazi pomoću proteinskog prijenosnika GLUT 2 koji je neovisan o inzulinu. Po ulasku u hepatocit, glukokinaza u hepatocitima fosforilira glukozu u glukozu-6-fosfat (G6P), što dovodi do smanjenja intracelularnih koncentracija glukoze i time dodatno povećava unos glukoze. Glukoza-6-fosfat se ne može transportirati transporterima glukoze, pa se zadržava unutar hepatocita. U stanjima kada ukupna količina glukoze nije potrebna za stvaranje energije, glukozu-6-fosfat djeluje kao prekursor za sintezu glikogena. Kada se glukoza koristi za namicanje energije procesom glikolize prelazi u piruvat. Piruvat prelazi u mitohondrije i potpuno se oksidira kako bi se stvorio ATP kroz ciklus limunske kiseline i oksidativne fosforilacije. Glukoza-6-fosfat može se metabolizirati i alternativnim putem pentozofosfatnog sustava u svrhu stvaranja NADPH. NADPH je potreban za lipogenezu i biosintezu drugih bioaktivnih molekula. U stanjima potrebe za stvaranjem energije iz raspoložive glukoze, glukozu-6-fosfat se transportira u endoplazmatski retikulum (ER) i defosforilira pomoću enzima glukozu-6-fosfataze kako bi se oslobodila glukoza. Tijekom kratkotrajnih razdoblja gladovanja, jetra proizvodi i oslobađa glukozu glikogenolizom. Pri dugotrajnom gladovanju pohranjeni glikogen se iscrpljuje, a hepatociti sintetiziraju glukozu glukoneogenezom pomoću laktata, piruvata, glicerola i aminokiselina. Ovi glukoneogeni supstrati se ili stvaraju u jetri ili se isporučuju u jetru kroz cirkulaciju iz ekstrahepatičnog tkiva. Glukoneogenezu reguliraju glukoneogeni enzimi koji se razlikuju od enzima glikolize, glukoneogeneza je suprotan proces glikolizi.

Enzimi glukoneogeneze regulirani su ili posttranslacijskim modifikacijama ili alosteričnom regulacijom. Ovisno o tome da li djeluju glukagon, adrenalin ili inzulin odvija se glikoliza ili glukoneogeneza. Tijekom djelovanja glukagona i adrenalina odvijat će se glukoneogeneza, a tijekom djelovanja inzulina odvijat će se glikoliza. Tako jetra održava normalnu koncentraciju glukoze u krv i pohranjeni glikogen (5).



Slika 2. Prikaz metabolizma glukoze.

Preuzeto: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4050641/>



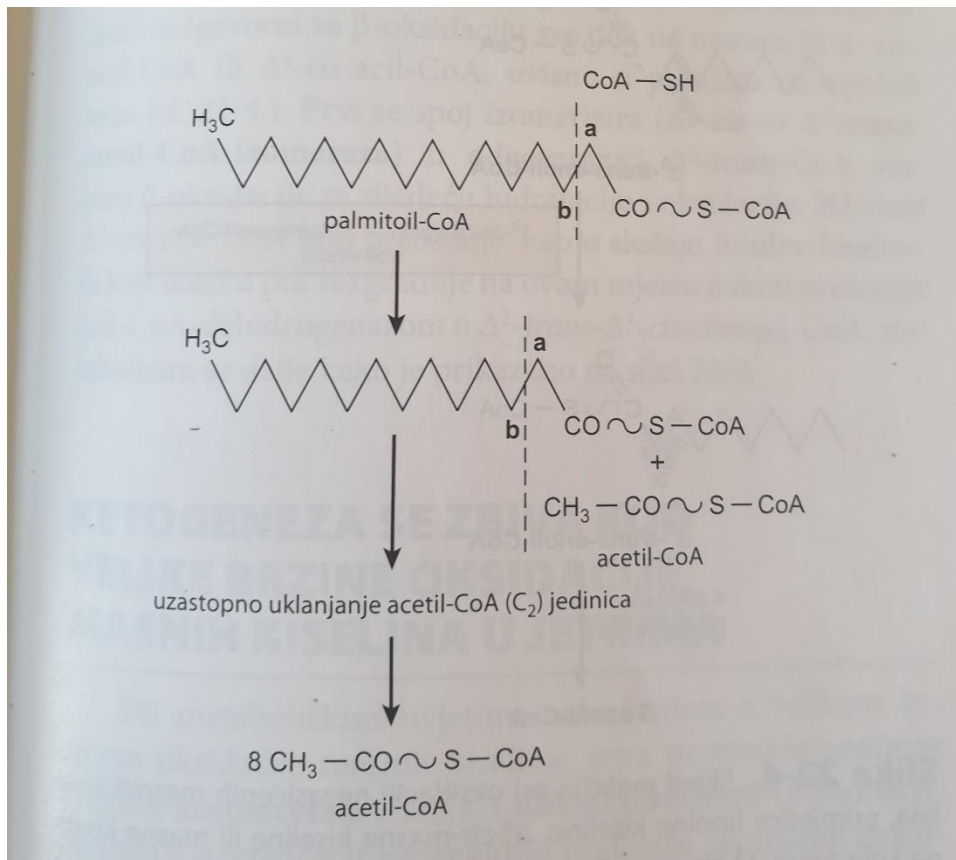
Slika 3 . Regulacija metabolizma glukoze, masni kiselina inzulinom(A) i glukagonom (B).

Preuzeto: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4050641/>

## 2.2 Metabolizam masti

Jetra ima središnju ulogu u sintezi masnih kiselina i cirkulaciji lipida pomoću sinteze lipoproteina. Masne kiseline su najčešće i najvažniji oblici energije podrijetlom iz masti, a triacilgliceroli (trigliceridi) su najvažniji pričuvni oblici masti, nastali esterifikacijom masnih kiselina i trovalentnog alkohola glicerola. Masne kiseline mogu potjecati iz četiri izvora: de novo sinteza, citoplazmatske zalihe triacilglicerola, masne kiseline oslobođene iz triacilglicerola u sklopu ostatnih lipoproteina koje izravno preuzima jetra, te i ne esterificirane masne kiseline iz plazme. Sadržaj triacilglicerola u hepatocitima ovisi o aktivnosti staničnih molekula koje olakšavaju unos masnih kiselina u jetru, razini de novo sinteze masnih kiselina, esterifikaciji te oksidaciji jetrenih masnih kiselina te otpuštanje triacilglicerola iz jetre u sklopu lipoproteina. Trenutačna razina slobodnih masnih kiselina regulira ukupni intezitet metabolizma lipida, tako što masne kiseline vežu nuklearne receptore koji moduliraju transkripciju gena uključenih u metabolizam masti (6).  $\beta$ -oksidacija je proces oksidacije masnih kiselina u mitohondrijima tijekom kojeg nastaju velike količine ATP-a. U tom procesu dolazi

do odcjepljenja jedinica acetil-CoA s acilnih lanaca. Acetil -CoA se oksidira u ciklusu limunske kiseline, što omogućuje stvaranje velike količine ATP-a procesom oksidativne fosforilacije .

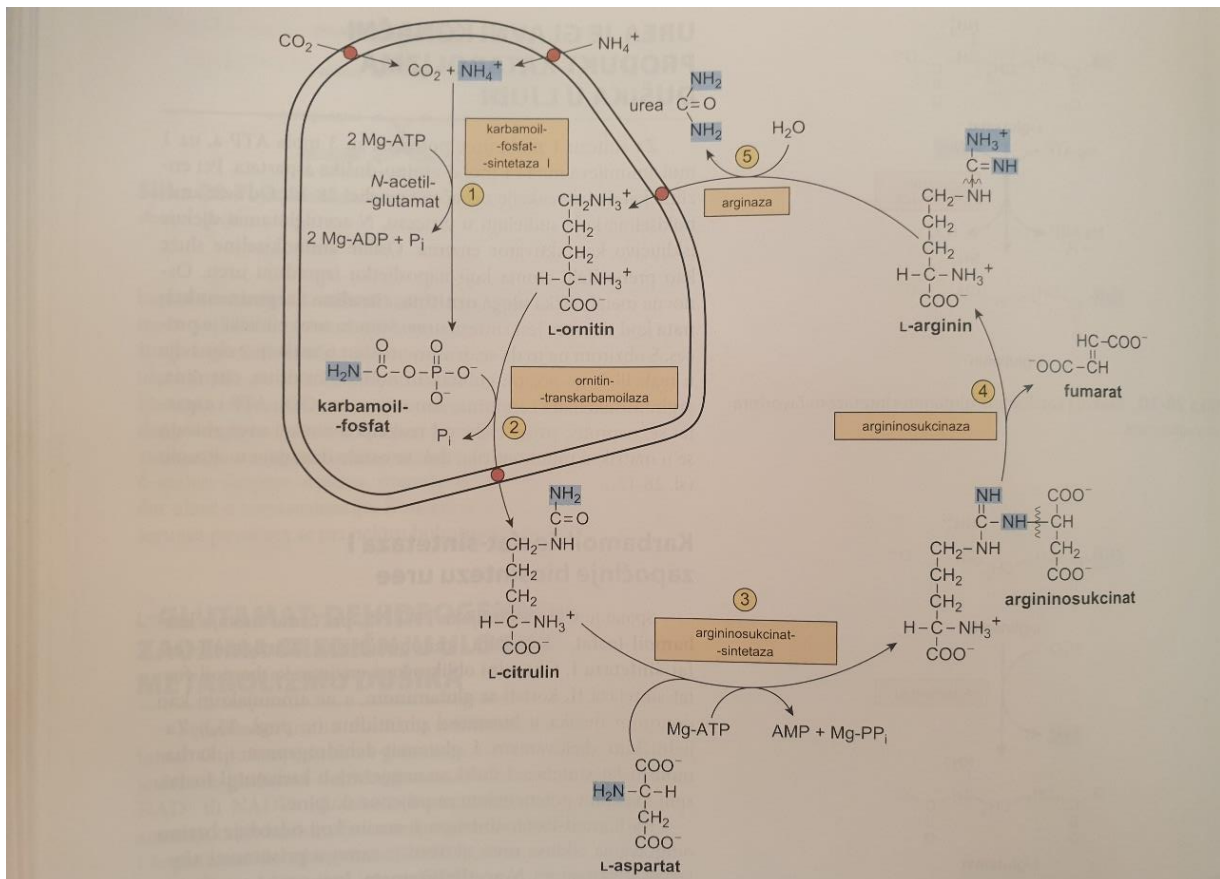


Slika 4. Prikaz  $\beta$ -oksidacije masnih kiselina. Preuzeto: Robert K.Murray, David A.Bender, Kathleen M.Botham, Peter J.Kennedly, Victor W. Rodwell i P.Anthony Weil. Harperova ilustrirana biokemija. 28 izd; Zagreb ,Medicinska naklada ; 2011., str.185

Jetra olakšava probavu i apsorpciju lipida proizvodnjom žuči. Žuč sadrži žučne soli, kolesterol, fosfolipide, elektrolite i vodu. Kolesterol je preteča drugih steroida u tijelu poput kortikosteroida, spolnih hormona, žučnih kiselina i vitamina D. Ima strukturnu uloga u staničnim membranama i lipoproteinskim česticama. Sintetizira se u potpunosti iz acetil Co-A, a sinteza endogenog kolesterola inhibira se unosom većih količina kolesterola iz hrane. Višak kolesterola izlučuje se iz jetre u žuč kao kolesterol ili kao žučne soli. Žučne soli se apsorbiraju portalnom cirkulacijom te se vraćaju u jetru enterohepatičnom cirkulacijom (6).

## 2.3 Metabolizam bjelančevina

Bjelančevine u ljudskom organizmu sastoje se od dvadeset različitih aminokiselina. Između aminokiselina bilo istih ili različitih stvara se peptidna veza te nastaju dugački lanci bjelančevina. Aminokiseline su krajnji proizvod razgradnje i apsorpcije bjelančevina u probavnom sustavu. Jetra ima funkciju u deaminaciji aminokiselina. Deaminacija je proces u kojem se uklanja aminoskupina iz aminokiselina te amino skupinu prima  $\alpha$ -keto kiselina (2). Keto kiseline su organski spojevi koji sadrže karboksilnu i keto skupinu pripojene na lanac ugljikovih atoma. One su biokemijske preteče za biosintezu aminokiselina, ali i primarni produkt njihove deaminacije. L-aminokiselinske deaminaze i L-aminokiselinske oksidaze enzimi su koji sadrže flavin kojim kataliziraju oksidativnu deaminaciju aminokiselina pri čemu nastaju odgovarajuće  $\alpha$ -keto kiseline i amonijak (7). Uz amonijak koji tako nastaje u jetri, amonijak stvaraju i crijevne bakterije u debelom crijevu. Amonijak nastao u crijevu, apsorbira se u portalni krvotok te dopijeva u jetru, gdje se zajedno sa lokalno stvorenim amonijakom pretvara u ureju (karbamid). Ureja je glavni krajnji produkt katabolizma dušika u ljudi, a njenom sintezom sprečava se toksičan učinak amonijaka. Sinteza ureje ciklički je proces, te se dio sinteze odvija u mitohondriju a dio u citosolu (6). Jetra otpušta sintetiziranu ureju u cirkulaciju, a potom se ureja izlučuje iz organizma putem bubrega.





Slika 5. Reakcije i međuprodukti u biosintezi ureje. Preuzeto ; Robert K.Murray, David A.Bender, Kathleen M.Botham, Peter J.Kennedly, Victor W. Rodwell i P.Anthony Weil. Harperova ilustrirana biokemija. 28 izd; Zagreb ,Medicinska naklada ; 2011., str.244

Jetra stvara sve bjelančevine plazme, osim gama-globulina. Dnevno može proizvesti od 15 do 50 grama plazmatskih bjelančevina. Tijekom gubitka plazmatskih bjelančevina zbog ne hepatičnih uzroka, jetra može povećati ukupnu masu kako bi pojačanom sintezom bjelančevina nadoknadila njihov manjak (2).

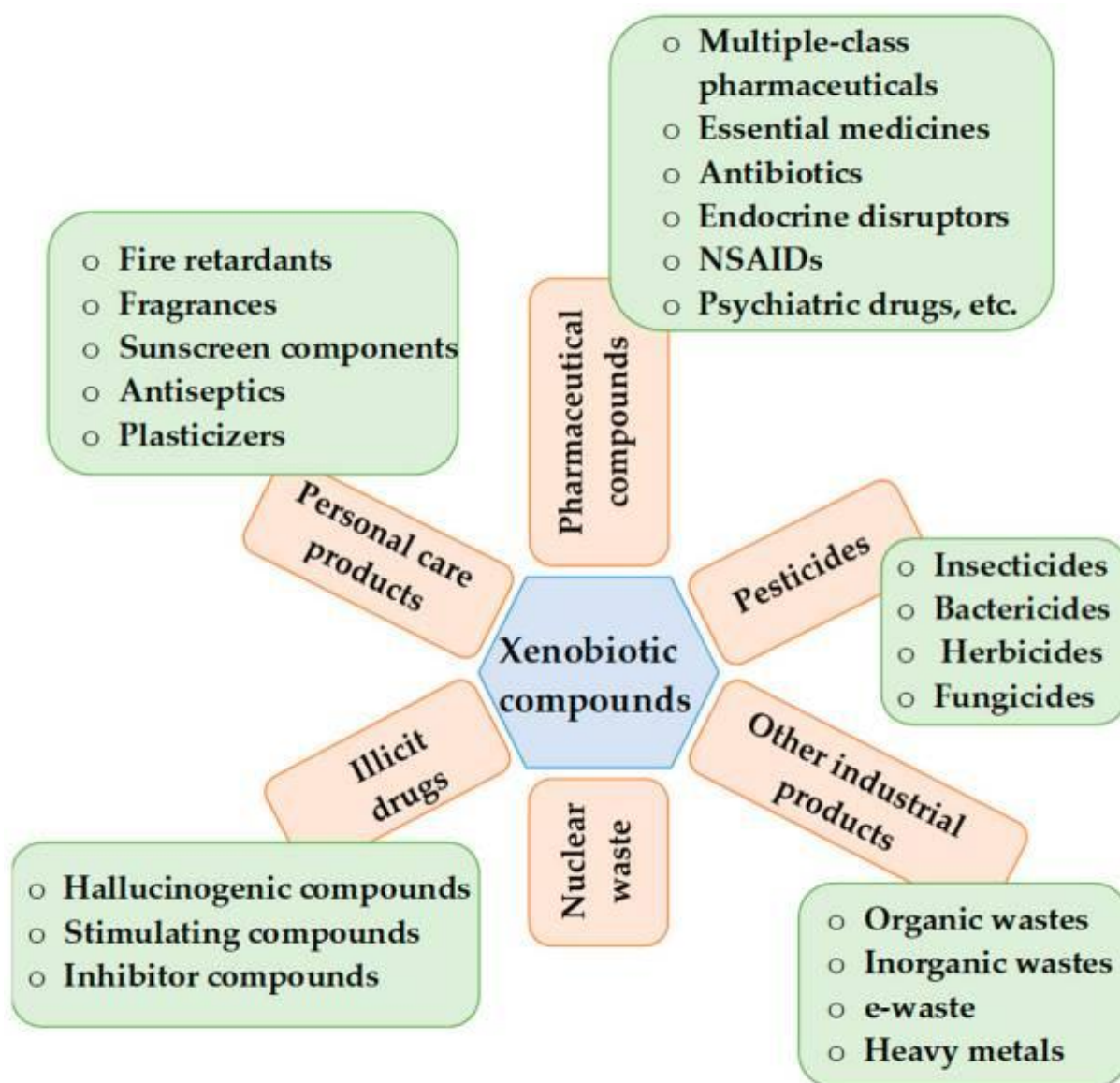
#### 2.4 Ostale metaboličke funkcije jetre

Jetra pohranjuje vitamine A, B i D te tako smanjuje mogućnost nastanka hipovitaminoze i avitaminoze ako je dnevni unos tih tvari manji od trenutnih potreba. Također pohranjuje željezo u obliku feritina jer hepatociti sadrže velike količine bjelančevine apoferritina koja reverzibilno veže željezo, te pri nedostatku željeza dolazi do otpuštanja željeza iz jetre u cirkulaciju. Jetra stvara faktore potrebne za zgrušavanje krvi. Koagulacijski čimbenici koji se stvaraju u jetri su fibrinogen, protrombin, proakcelerin i faktor VII. Za metaboličke procese u jetri pri kojima se stvaraju neke od ovih tvari, posebice protrombin i faktori VII, IX ,X, nužan je vitamin K. Pri nedostatku vitamina K koncentracija tih sastojaka krvi toliko se smanji da je zgrušavanje krvi gotovo nemoguće (2).

### 3.KSENOBIOTICI

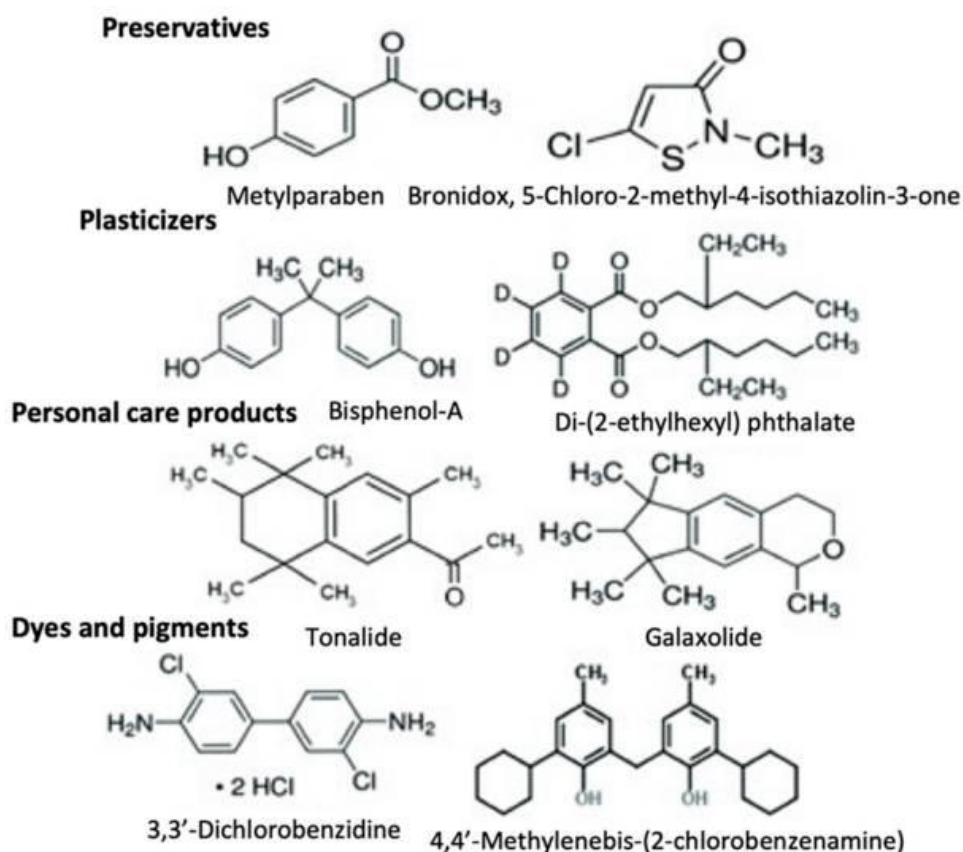
Pojam ksenobiotik podrazumijeva svaku tvar koja je „strana“ tijelu. Ljudi su svakodnevno izloženi različitim ksenobioticima, a nalaze se u zraku, tlu, vodi, biljkama i životinjama. Tehnološki napredak u 20. stoljeću doveo je do razvoja mnogih spojeva koji se koriste za poboljšanje svakodnevnog života kao što su: antibiotici, pesticidi, bojila i aditivi koji se ne moraju nužno prirodno pojaviti u okolišu ili čije su prirodne koncentracije značajno različite od onih uzrokovanih antropogenim djelovanjem. Ksenobiotici su klasificirani kao pesticidi, farmaceutski spojevi, proizvodi za osobnu njegu, nedopuštene droge, industrijski proizvodi i nuklearni otpad. Pesticidi kao što su herbicidi, fungicidi i rodenticidi, štetni su za životinje kao i za ljude, uzrokujući rak, iritaciju pluća ili neurološke poremećaje (6,8). Ksenobiotici su prisutni u hrani koju svakodnevno konzumiramo u obliku konzervansa. Konzervansi usporavaju biološku i kemijsku razgradnju hrane te tako produžuju rok trajanja (9).





Slika 6. Prikaz ksenobiotskih spojeva. Preuzeto; Tea Štefanac, Dijana Grgas, i Tibela Landeka Dragičević. Xenobiotics—Division and Methods of Detection. [Internet] 21.8.2021,[citirano:23.05.2022];Dostupno: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8628977/>

Mnogi ksenobiotici potencijalno su štetni za ljudski organizam zbog njihove fizikalno-kemijske strukture. Ksenobiotici su uglavnom molekule male molekularne mase, ionizirane molekule, topljive u vodi, lipofilne su, polarne i hlapljive, zbog čega ih je teško identificirati, kvantificirati i ukloniti iz organizma ljudi (6,8).



Slika 7. Prikaz strukture određenih ksenobiotika. Preuzeto; Tea Štefanac, Dijana Grgas, i Tibela Landeka Dragičević. Xenobiotics—Division and Methods of Detection. [Internet]

21.8.2021,[citirano:21.05.2022];Dostupno:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8628977/>

Slika 7 prikazuje četiri skupine ksenobiotika. Prva skupina su konzervansi u koje ubrajamo metilparaben koji po kemijske strukturi pripada esterima i bronidox koji po kemijskoj strukturi pripada eterima. Druga skupina prikazuje spojeve koji sudjeluju u proizvodnji plastičnih proizvoda (plastifikatori). Tu imamo predstavnike bisfenol-A koji nastaje povezivanjem dvije molekule fenola i jedne molekule acetona. Drugi predstavnik u ovoj skupini je bis(2-etilheksil)-ftalat koji pripada skupini estera. Treća skupina prikazuje spojeve koji se koriste u proizvodnji proizvoda za osobnu njegu. Predstavnici ove skupine su tonalid ili 1-(3,5,5,6,8,8-heksametil-6,7-dihidronaftalen-2-il) etanol i galaksolid. Četvrta skupina prikazuje boje i pigmente, a predstavnici su 3,3 diklorbenzen i 4,4 dimetil (2-klorobenzenamin) (8). Ulazak ksenobiotika u organizam moguć je preko kože, sluznica oka, dišnog i probavnog sustava. Može nastati lokalni učinak ili se tvar apsorbira i nastaje sustavna toksičnost koja se očituje oštećenjem udaljenih stanica, tkiva ili organa. Put izloženosti može biti subkutani, intramuskularni, intravenski i

peritonealni. Apsorpcija ksenobiotika u organizam najčešće se odvija pasivnom difuzijom, no uz nju postoji još nekoliko načina unosa tvari, a to su: olakšanom difuzijom, aktivnim transportom i endocitozom. Podjela prema izloženosti toksičnoj tvari može biti akutna, subakutna (kratkotrajna opetovana) i kronična. Akutna toksičnost obično se utvrđuje u pokusima sa životinjama i izražava se srednjom smrtonosnom dozom za određeni put unosa (12).

Izloženost	Mjesto	Učinak	Tvar
akutna	lokalna	korozija kože ozljeda pluća	metilamin klorovodik
	sustavna	bubrežno oštećenje neurotransmisija	živa antikolinesteraze
	miješana	ozljeda pluća i methemoglobinemija	dušikovi oksidi
kratkotrajna opetovana	lokalna	senzibilizacija kože senzibilizacija pluća ulceracija nosnog septa	etilendiamin toluen-diizocijanat kromati
	sustavna	neurotoksičnost oštećenje jetre	akrilamid arsen
	miješana	nadražaj dišnoga trakta i neuropsihijatrijski poremećaj	piridin
kronična	lokalna	bronhitis angiosarkom jetre	sumporni dioksid vinil-klorid
	sustavna	leukemija	benzen
	miješana	emfizem i oštećenje bubrega pneumonitis i neurotoksičnost	kadmij mangan

Slika 8. Prikaz podjele ksenobiotika prema izloženosti, prema mogućem mjestu djelovanja i konačnom učinku u organizmu. Preuzeto : Stjepan Gamulin, Matko Marušić, Zdenko Kovač, udžbenik Patofiziologija. 8 izd; Zagreb; Medicinska naknada

#### 4.DETOKSIKACIJSKA ULOGA JETRE

Detoksikacija je proces u kojim se ksenobiotici u organizmu metaboliziraju, te u konačnici izlučuju iz organizma. U tom procesu ključnu ulogu ima jetra (10). U hepatocitima postoji najmanje 30 različitih skupina enzima koji kataliziraju reakcije metabolizma ksenobiotika (6). Osnovni princip detoksikacije uključuje reakcije prvog reda i reakcije drugog reda, koje se odvijaju u parenhimu jetre. U reakcije prvog reda pripadaju procesi oksidacije, redukcije i hidrolize, kojima se određena tvar pri prolasku kroz jetru biološki inaktivira, no u pojedinim slučajevima tim reakcijama mogu nastati još toksičniji metaboliti nego što su izvorne molekule. Reakcije drugog reda predstavljaju kemijsko spajanje prethodno metabolizirane strane tvari sa spojem normalno prisutnim u organizmu, najčešće sa glukuronskom kiselinom, sulfatom,

metilnom skupinom ili taurinom. Konjugacija je proces u kojem se otrov spaja s nekim drugim spojem da postane manje toksičan. Ovi procesi služe da se otrov u metabolizmu promijeni u manje toksičan spoj od svog matičnog spoja, te da tvari postanu topljive u vodi i tako se izlučuje iz organizma putem mokraće (11). Polarne molekule su topljive u vodi te se izlučuju putem mokraće i žuči, te ne pokazuju sklonost nakupljanja u tijelu. S druge pak strane, nepolarne su molekule lipofilne. Zbog čega s lakoćom prolaze kroz stanične membrane i ulaze u masno tkivo, pa pokazuju sklonost nakupljanju u tijelu. Obrana organizma od nakupljanja lipofilnih molekula je biotransformacija tih molekula pomoću reakcija drugog reda, čime se povećava polarnost, odnosno smanjuje lipofilnost molekula (12).

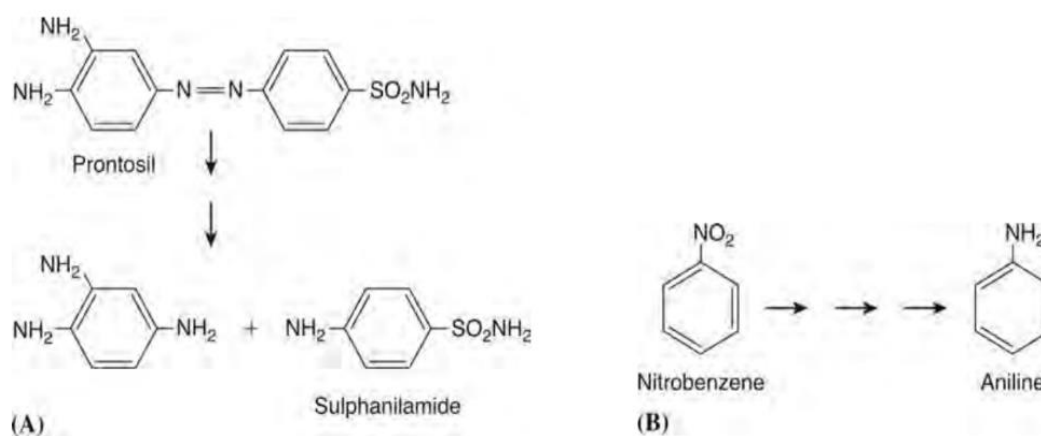
I. stupnja		II. stupnja
oksidacija	aromatski alifatski heterociklični alicyklični N-hidroksilacija dealkilacija	sulfatacija glukuronidacija konjugacija s glutationom acetilacija konjugacija s aminokiselinama
redukcija	azo nitro	metilacija
hidroliza	estera, amida, hidrazida	
dehalogenacija		

Slika 9. Prikaz reakcija 1 i 2 reda u procesu biotransformacije ksenobiotika. Preuzeto :  
Stjepan Gamulin, Matko Marušić, Zdenko Kovač, udžbenik Patofiziologija.8 izd; Zg. ;  
Medicinska naknada

#### 4.1 Reakcije I reda

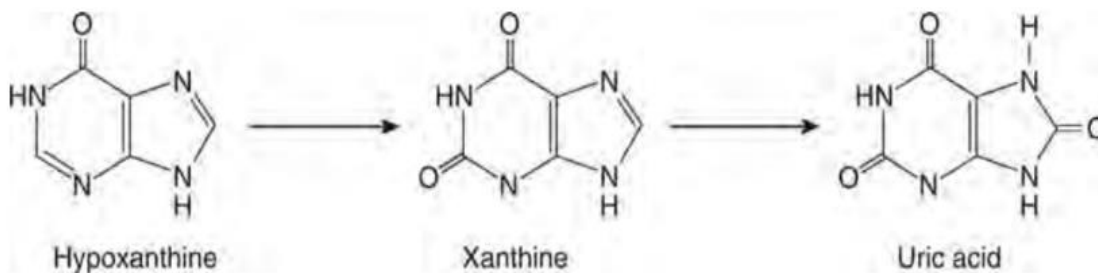
U reakcije prvog reda pripadaju oksidacija, redukcija i hidroliza. Oksidaciju većine stranih tvari u organizmu kataliziraju enzimi monooksigenaze koji se nalaze u glatkom endoplazmatskom retikulumu, a još su poznati pod imenom mikrosomalni enzimi. Drugi enzimi uključeni u oksidaciju ksenobiotika nalaze se u drugim organelima kao što su mitohondriji i citosol. Aminoksidaze su smještene u mitohondrijima, a ksantin oksidaza, alkoholna dehidrogenaza u citosolu. U oksidaciju stranih tvari mogu biti uključeni sustav prostaglandin sintetaza i razne druge peroksidaze. Mikrosomalne oksidacije mogu se podijeliti na aromatsku hidroksilaciju;

alifatsku hidroksilaciju; alicikličku hidroksilaciju; heterocikličku hidroksilaciju; N-, S- i O-dealkilaciju; N-oksidaciju; N-hidroksilaciju; S-oksidaciju; odsumporavanje; deaminaciju; i dehalogeniranje. Oksidacije koje ne pripadaju mikrosomskim oksidacijama mogu se podijeliti na oksidaciju amina, oksidaciju alkohola i aldehida, dehalogenaciju, oksidaciju purina i aromatizaciju. Enzimi odgovorni za redukciju mogu se nalaziti i u frakciji mikrosoma i u frakciji citosolnih enzima. Reduktaze prisutne u bakterijskoj mikroflori gastrointestinalnog trakta također mogu imati važnu ulogu u metabolizmu ksenobiotika. Postoji niz različitih reduktaza, koje mogu katalizirati redukciju azo i nitro spojeva. Azo-reduktaze i nitro-reduktaze crijevnih bakterija, citokrom P-450 i citokrom P-450 NADPH reduktaza u jetri i drugim tkivima mogu ukloniti nitro i azo skupine u uvjetima niske koncentracije kisika. Redukciju nitro skupina također mogu katalizirati mikrosomalne reduktaze i crijevni bakterijski enzimi. Redukcija prolazi kroz nekoliko faza kako bi se dobio potpuno reducirani primarni amin. Međuprodukti su nitrozobenzen i fenilhidroksilamin, koji su također reducirani u mikrosomskom sustavu (11).



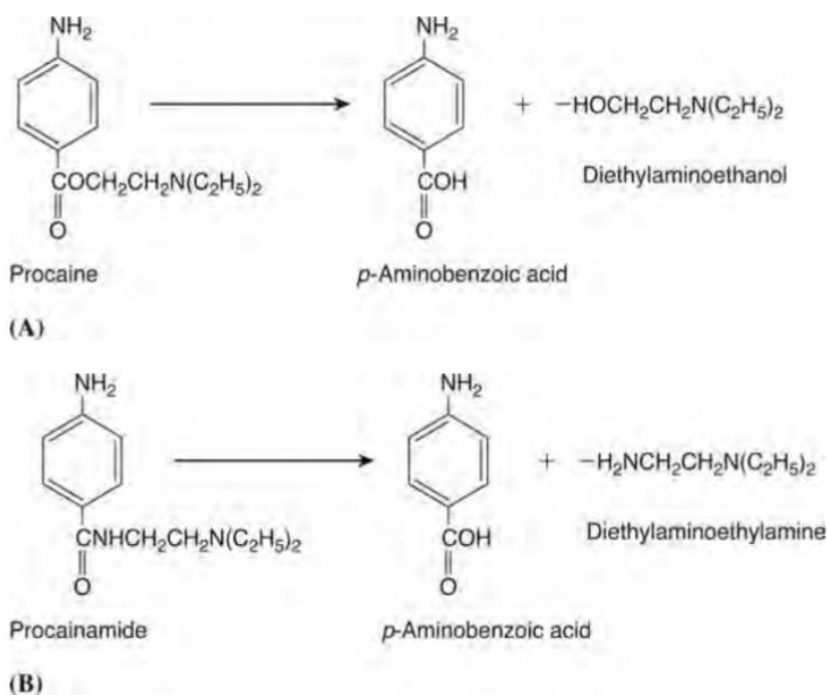
Slika 10. Prikaz redukcije amina kroz nekoliko koraka. (A) Redukcija azo skupine u prontosilu i (B) redukcija nitro skupine u nitrobenzenu. Preuzeto: John Timbrell, author. Informa Healthcare, editor. Informa Healthcare USA, Inc.: Principles of biochemical toxicology, editors, and publishers [Internet]. Fourth edition. Includes bibliographical references and index [ažurirano 2008.; citirano 2009.] Dostupno:

[www.informahealthcare.com](http://www.informahealthcare.com)



Slika 11. Prikaz reakcije oksidacije u kojoj iz hipoksantina nastaje mokraćna kiselina pomoću koje se izlučuju amonijevi ioni iz organizma. Preuzeto: John Timbrell, author. Informa Healthcare, editor. Informa Healthcare USA, Inc.: Principles of biochemical toxicology, editors, and publishers [Internet]. Fourth edition. Includes bibliographical references and index [ažurirano 2008.; citirano 2009.] Dostupno: [www.informahealthcare.com](http://www.informahealthcare.com)

Esteri, amidi, hidrazidi i karbamati mogu se metabolizirati hidrolizom. Enzimi, koji kataliziraju ove hidrolitičke reakcije, karboksilesteraze i amidaze, najčešće se nalaze u citosolu, ali mogu biti i mikrosomalne esteraze i amidaze, te se neke nalaze i u plazmi. Različiti enzimi imaju različite specifičnosti za supstrat, ali karboksilesteraze imaju amidazno djelovanje, a amidaze esterazno djelovanje. Dvije različite aktivnosti stoga mogu biti dio iste ukupne aktivnosti. Peptidaze kao što je tripsin su također važni hidrolitički enzimi (11).



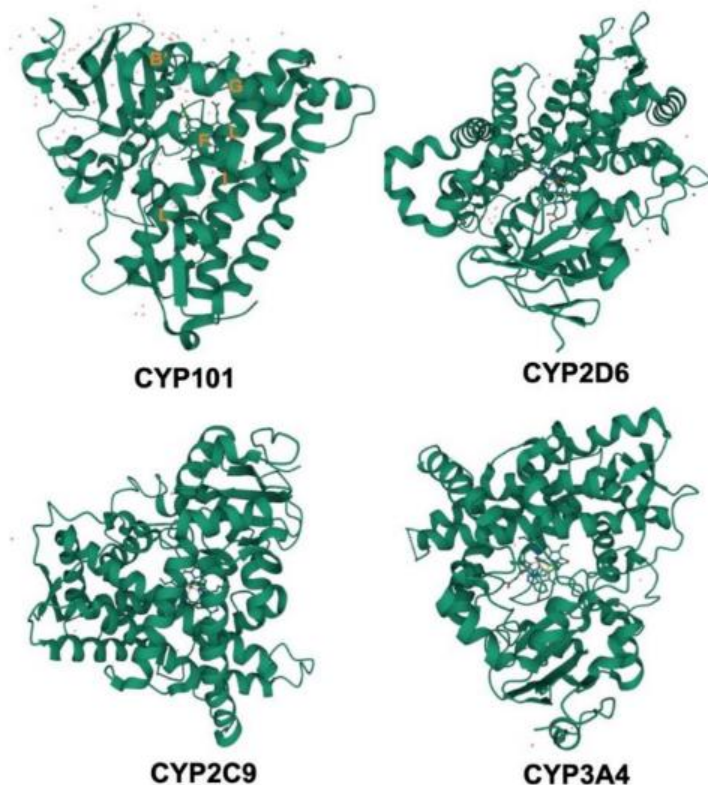


Slika 12. Prikaz reakcija hidrolize. (A) Hidroliza estera prokaina. (B) Hidroliza amida prokainamida. Preuzeto: John Timbrell, author. Informa Healthcare, editor. Informa Healthcare USA, Inc.: Principles of biochemical toxicology, editors, and publishers [Internet]. Fourth edition. Includes bibliographical references and index [ažurirano 2008.; citirano 2009.]

Dostupno: [www.informahealthcare.com](http://www.informahealthcare.com)

#### 4.1.1 Sustav enzima citokrom P450

Većinu reakcija prvog reda katalizira monooksigenazni enzimski sustav citokrom P-450 (11). CYP (citokrom P450) je skupina hemoproteina koji se sastoje od 400 do 500 aminokiselina po sekvenci i jedne prostetičke skupine hema u aktivnom mjestu. Postoje 104 jedinstvene strukture CYP-a koje su pohranjene u Banci podataka o proteinima (PDB, prema engl. *protein data bank*). Svi enzimi sustava citokrom P450 u svojoj strukturi sadrže hem sa atomom željeza u aktivnom enzimskom mjestu. Zajedničke karakteristike tercijarne strukture svih enzima iz ovog enzimskog sustava su prisustvo 12  $\alpha$ -uzvojnica (označenih slovima A-L) te četiri  $\beta$ -nabrane ploče. Strukture CYP-a prikazane su na slici 13., te su neki ključni strukturni elementi prikazani na primjeru enzima CYP101 (17).



Slika 13. Prikaz strukture enzima citokroma P450. Preuzeto; Mingzhe Zhao, Jingsong Ma, Mo Li, Yingtian Zhang, Bixuan Jiang, Xianglong Zhao, Cong Huai, Lu Shen, Na Zhang, Lin He i Shengying Qin: Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. [Internet] 26.11.2021[citirano:19.7.2022]; Dostupno na: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/23/12808>

Posebna strukturna karakteristika citokroma P450 je mogućnost prilagodbe supstratima različitih molekularnih veličina i oblika. Veličine i oblici supstrata za enzime citokroma P450 vrlo su različiti. Supstrati ulaze u aktivno enzimsko mjesto u blizini sekundarnih F i G uzvojnica, što je glavna ulazna točka za supstrate u mnogim enzimima citokroma P450. Strukturne razlike regija F i G uzvojnice u CYP su odgovorne za specifičnost prema pojedinom supstratu.

Enzimski sustav citokrom P450 je smješten u glatkom endoplazmatskom retikulumu stanice. Enzimi ovog sustava prvotno su izolirani iz takozvane mikrosomalne frakcije stanica, koja je artefakt sastavljen od fragmenata endoplazmatskog retikuluma nastalih prilikom homogenizacije stanica i frakcioniranja diferencijalnim ultracentrifugiranjem. Takve mikrosomalne vezikule su fragmenti endoplazmatskog retikuluma u kojem se zadržava većina enzimske aktivnosti. Stoga se enzimski sustav citokrom P450 izvorno nazivao sustav mikrosomalnih enzima, odnosno mikrosomalni enzimi, no taj se naziv u novije vrijeme sve više napušta. Endoplazmatski retikulum je sastavljen od uvijene mreže kanala i stoga ima veliku površinu. Osim citokroma P-450 i metabolizma stranih spojeva, endoplazmatski retikulum ima mnoge druge enzime i funkcije. To uključuje sintezu proteina i triacilglicerida, te druge aspekte metabolizma lipida i masnih kiselina. Specifični enzimi prisutni na endoplazmatskom retikulumu uključuju kolesterol esterazu, azo reduktazu, glukuronozil transferazu, NADPH citokrom P-450 reduktazu, NADH citokrom b5 reduktazu i citokrom b5. Monooksigenaza koja sadrži FAD također se nalazi u endoplazmatskom retikulumu. Sustav monooksigenaze citokroma P-450 je skup izoenzima, od kojih svi posjeduju protoporfirin IX sa atomom željeza kao prostetičku skupinu. Enzim je vezan na membranu unutar endoplazmatskog retikuluma. Citokromi P-450 usko su povezani s drugim vitalnim sustavom enzima sustavom NADPH citokrom P-450 reduktaze. Ovaj enzim je flavoprotein, koji sadrži FAD i FMN u omjeru 1:1. Enzim prenosi dva elektrona na citokrome P-450, no pojedinačno. Postoji vezno mjesto za NADPH citokrom P-450 reduktazu i citokrom b5 te nekoliko mjesta za vezanje supstrata. Segment koji veže hem uključuje cisteilni ostatak, uobičajen za citokrome P-450 u mnogim vrstama. Fosfolipidi su također potrebni u kompleksu enzima za cjelovitost cjelokupnog



kompleksa i međuodnos između citokroma P-450 i reduktaze. Pojedinačne komponente mogu se odvojiti, a rekonstitucija tih komponenti rezultira funkcionalnim enzimom. Katalitički ciklus u reakcijama biotransformacije uključuje najmanje četiri različita koraka: 1. dodatak supstrata enzimu, 2. donacija elektrona, 3. dodavanje kisika i preuređenje, 4. donacija drugog elektrona i gubitak vode. Citokromi P-450 mogu se naći u drugim organelama isto kao u glatkom endoplazmatskom retikulumu uključujući grubi endoplazmatski retikulum i jezgrinu membranu. U nadbubrežnoj žlijezdi se također nalazi u mitohondrijima, iako su ovdje adrenodoksin i adrenodoksin reduktaza dodatni specifični enzimi u cjelokupnom sustavu, koji u nadbubrežnoj žlijezdi služi za sintezu adrenalnih steroida. Iako jetra ima najveću koncentraciju ovih enzima, citokromi P-450 prisutni su skoro u svim tkivima. Sustav citokroma P-450 izuzetno je moćan enzimski sustav jer se sastoji od mnogi izoenzima ili izoformi, a kodiran je velikom obitelji gena koja je izražena u mnogim tipovima stanica i prisutna u mnogo različitih vrsta. Do sada je klonirano više od 300 cDNA molekula ovih gena, a za genske produkte pokazano je da kataliziraju više od 60 različitih grupa kemijskih reakcija. Ovako veliki broj enzimskih izoformi objašnjava mnoštvo različitih kataliziranih reakcija i supstrata koji mogu biti metabolizirani sustavom citokrom P-450. Pojedini izoenzimi se mogu razdvojiti kromatografskim i elektroforetskim tehnikama, a sekvence pripadnih odsječaka DNA odrediti sekvencioniranjem. Izraženost pojedinog izoenzima može varirati s obzirom na vrstu stanica i tkiva unutar organizma. Nadalje, udjeli izoenzima u određenom tkivu mogu se mijenjati kao odgovor na prisustvo pojedinog supstrata. Različiti izoenzimi su kodirani različitim genima, a nomenklatura koja se trenutno koristi prikazana je u tablici broj 1(11).

Tablica 1. Prikaz izoenzima enzimskog sustava citokrom P-450. Preuzeto: John Timbrell, author. Informa Healthcare, editor. Informa Healthcare USA, Inc.: Principles of biochemical toxicology, editors, and publishers [Internet]. Fourth edition. Includes bibliographical references and index [ažurirano 2008.; citirano 2009.] Dostupno: [www.informahealthcare.com](http://www.informahealthcare.com)

Isozyme	Substrate examples	Reactions
CYP1A1	benzo[a]pyrene	hydroxylation
	7-ethoxyresorufin	O-de-ethylation
CYP1A2	acetylaminofluorene	N-hydroxylation
	Phenacetin	O-de-ethylation
CYP2A1	testosterone	7- $\alpha$ -hydroxylation
CYP2A2	testosterone	15- $\alpha$ -hydroxylation
CYP2A3		
CYP2B1	hexobarbital	hydroxylation
	7-pentoxyresorufin	O-de-ethylation
CYP2B2	7-pentoxyresorufin	O-de-ethylation
	7,12-dimethylbenzanthracene	12-methyl hydroxylation
CYP2C	S-mephenytoin	hydroxylation
CYP2D	debrisoquine	alicyclic hydroxylation
CYP2E1	<i>p</i> -nitrophenol	hydroxylation
	Aniline	hydroxylation
CYP3A	ethylmorphine	N-demethylation
	aminopyrine	N-demethylation
CYP4A1	lauric acid	$\omega$ -hydroxylation
	lauric acid	$\omega$ -1-hydroxylation

Izoenzimi sustava citokrom P-450 su grupirani u obitelji temelju primarne sekvence aminokiselina. Postoje četiri glavne obitelji gena važne u metabolizmu ksenobiotika: CYP1, CYP2 i CYP3 i CYP4. Osim ključne uloge u metabolizmu ksenobiotika, pripadnici ovih obitelji uključeni su i u metabolizam lipida. Ovi izoenzimi prvenstveno su prisutni i u hepatocitima. Unutar ovih obitelji postoje četiri podobitelji CYP1A, CYP3A, CYP4A, osim CYP2, koja ima pet podobitelji A, B, C, D i E. Četiri obitelji CYP17, CYP19, CYP20 i CYP22 kodiraju za P-450 koji su uključeni u biosintezu steroida i nalaze se uglavnom u ekstrahepatičnim tkivima. Mitohondrijski P-450 je CYP11. Ljudi imaju najmanje 40 različitih enzima citokroma P-450 (11).

#### 4.1.2 Polimorfizmi gena za enzime sustava citokrom P450

Postoje razlike u izraženosti i aktivnosti sustava enzima citokrom P450 među pojedincima. Razlog tomu je postojanje velikog broja polimorfizama CYP gena, odnosno većeg broja alela za pojedini izoenzim, čija učestalost varira između različitih populacija. Najveći broj alelnih varijanti opisan je za CYP2D6 (63 alela), CYP2B6 (28 alela) i CYP2A6 (22 alela). CYP2D6 je najčešća varijabilna izoforma, koja je uključena u metabolizam gotovo 25% svih lijekova koji se danas upotrebljavaju. Varijante gubitka funkcije i varijante povećanja funkcije dvije su glavne vrste genetske varijacije u CYP genima. Dvije glavne skupine alela CYP gena su varijante (aleli) koji dovode do gubitka ili slabljenja funkcije enzima, te varijante koje kodiraju

enzime sa pojačanom enzimskom aktivnošću. Varijante s gubitkom funkcije često utječu na izražaj CYP gena, te mogu smanjiti eliminaciju pojedinog lijeka ili toksina u organizmu. S druge strane, varijante sa pojačanom enzimskom aktivnošću mogu vrlo brzo metabolizirati lijekove u njihovih nosioca, zbog čega pojedini lijekovi u takvih osoba postaju slabije učinkoviti pri određenoj dozi. S obzirom na to, postoje četiri osnovne vrste fenotipskog očitovanja varijanti CYP gena: spori metabolizatori (PM, prema engl. *poor metabolizers*), srednje brzi metabolizatori (IM, prema engl. *intermediate metabolizers*), brzi metabolizatori (EM, prema engl. *extensive metabolizers*) i ultrabrzi metabolizatori (UM, prema engl. *ultra-rapid metabolizers*). PM obično pate od više nuspojava pri normalnoj dozi lijeka, zbog potpune delecije gena koja uzrokuje potpuni gubitak aktivnost enzima. IM su heterozigoti za specifične varijante alela u kojih je prisutna delecija. EM imaju dva funkcionalno kompetentna alela. UM s dva ili više aktivnih gena na istom alelu često uopće ne reagiraju na lijekove u normalnoj dozi zbog izuzetno brzog metaboliziranja lijeka. Stoga određivanje genetskih polimorfizama CYP gena može imati važnu ulogu u optimizaciji liječenja lijekovima s obzirom na učinkovitost i predviđanje nuspojava. Osim genskih polimorfizama, postoje i epigenetski mehanizmi koji utječu na aktivnost pojedinih izoformi CYP sustava. Epigenetski mehanizam predstavlja DNA metilacija, koja može regulirati ekspresiju CYP gena modifikacijom promotorske regije gena. Metilacija DNA može utjecati na ekspresiju nekih CYP gena, posebno onih koji su uključeni u metabolizam endogenih spojeva. Na metabolizam lijeka posredovanog CYP-om također mogu utjecati pojedini unutarnji čimbenici (dob i prisustvo bolesti) te i vanjski (okolišni) čimbenici (prehrana i pušenje), kao i komedijacija pojedinim enzimskim supstratom (indukcija enzima drugim supstratom ili kompetitivna inhibicija), a svi mogu biti važni za predviđanje kako će pojedinac reagirati na lijek. Većina lijekova koji djeluju na središnji živčani sustav metaboliziraju se putem CYP-a, posebno obitelji CYP2. Izražaj pojedini CYP-ova iz obitelji CYP2 mijenja se starenjem. CYP2D6 često je slabo izražen pri rođenju, a njegov izražaj postupno raste s godinama dok ne dosegne najviše razine u dobi od 65 godina. CYP-ovi koji metaboliziraju antitumorske lijekove mogu biti prekomjerno izraženi u tumorskim stanicama, zbog njihove uključenosti u fiziologiju i patologiju tumora, kao što je npr. prekomjerni izražaj CYP2A6 u karcinomima jetre. Struktura CYP-ova ima brojna alosterička mjesta, na koja se pojedine molekule mogu specifično vezati, te time pojačati ili zakočiti enzimsku aktivnost. Indukcija enzimske aktivnosti je proces koji je čest među enzimima sustava citokrom P450 uključenima u oksidaciju ksenobiotičkih kemikalija. Postoji nekoliko glavnih sustava uključeni u indukciju CYP. Inhibicija CYP općenito je češća od indukcije (tablica 2). CYP može umanjiti biotransformaciju ili klirens gotovo svih klinički korištenih lijekova, uzrokujući povećanje

razine lijeka u plazmi i povećavajući vjerojatnost za nuspojave. Inhibicija CYP-a može se kategorizirati u dvije osnovne vrste: reverzibilna inhibicija i ireverzibilna inhibicija. Reverzibilna inhibicija uključuje kompetitivnu inhibiciju, nekompetitivnu inhibiciju. Ključna razlika između kompetitivne inhibicije i nekompetitivne inhibicije je u tome što u kompetitivnoj inhibiciji, vezanje inhibitora za aktivno mjesto enzima sprječava vezanje ciljnog supstrata za to mjesto, dok u nekompetitivnoj inhibiciji inhibitor se veže samo na kompleks enzima i supstrata. Ireverzibilna inhibicija je druga vrsta inhibicije CYP-a, u kojoj se inhibitor veže s enzimom snažnom kovalentnom vezom i inhibira aktivnost enzima (17).

Tablica 2. Prikaz funkcija ljudskih CYP obitelji. Preuzeto : Mingzhe Zhao, Jingsong Ma, Mo Li, Yingtian Zhang, Bixuan Jiang, Xianglong Zhao, Cong Huai, Lu Shen, Na Zhang, Lin He i Shengying Qin: Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. [Internet] 26.11.2021 [citirano: 19.7.2022]; Dostupno na: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/23/12808>

CYP Family	Primary Functions	Subfamilies	Genes
1	drug metabolism	3	3
2	drug/steroid metabolism	13	16
3	drug metabolism	1	4
4	arachidonic acid/fatty acid metabolism	5	12
5	thromboxane synthase	1	1
7	steroid 7 $\alpha$ -hydroxylase	2	2
8	bile acid biosynthesis; prostacyclin synthase	2	2
11	steroid biosynthesis	2	3
17	steroid 7 $\alpha$ -hydroxylase	1	1
19	aromatase	1	1
20	function not determined	1	1
21	steroid biosynthesis	1	1
24	vitamin D deactivation	1	1
26	retinoic acid hydroxylase	3	3
27	bile acid biosynthesis; vitamin D3 activation	3	3
39	function not determined	1	1
46	cholesterol 24-hydroxylase	1	1
51	lanosterol 14 $\alpha$ -demethylase	1	1

## 4.2 Reakcije 2 reda

U reakcije 2 reda pripada konjugacija. Reakcijama konjugacije ksenobioticima se dodaju polarne skupine endogenih spojeva koji su u organizmu prisutni u velikoj količini. Reakcije 2 reda se brže odvijaju od reakcija 1 reda (11). Konjugati su polarne molekule, najčešće inaktivne, koje se lako izlučuju zbog svoje topljivosti u vodi. Za stvaranje konjugata potrebni su specifični prijenosni enzimi i visokoenergijski međuprodukti. Specifični prijenosni enzimi (transferaze) mogu biti smješteni u mikrosomima ili u citoplazmi. Najzastupljeniji je uridin 5'-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT). Ovi mikrosomski enzimi kataliziraju spajanje aktivirane endogene tvari s endogenim spojem poput bilirubina, krajnjeg produkta metabolizma hema ili lijekovima. Devetnaest gena uridin 5'-difosfat-glukuronoziltransferaze kodira UGT-proteine uključene u metabolizam lijekova i ksenobiotika. Poput UGT postoji 11 humanih sulfotransferaza (SULT) koje kataliziraju sulfaciju supstrata rabeći 3'-fosfoadenozin 5'-fosfosulfat kao endogeni donor sulfata. U metabolizam ksenobiotika još su uključene citoplazmatske i mikrosomske glutation transferaze, leukotrieni i prostaglandini (13).

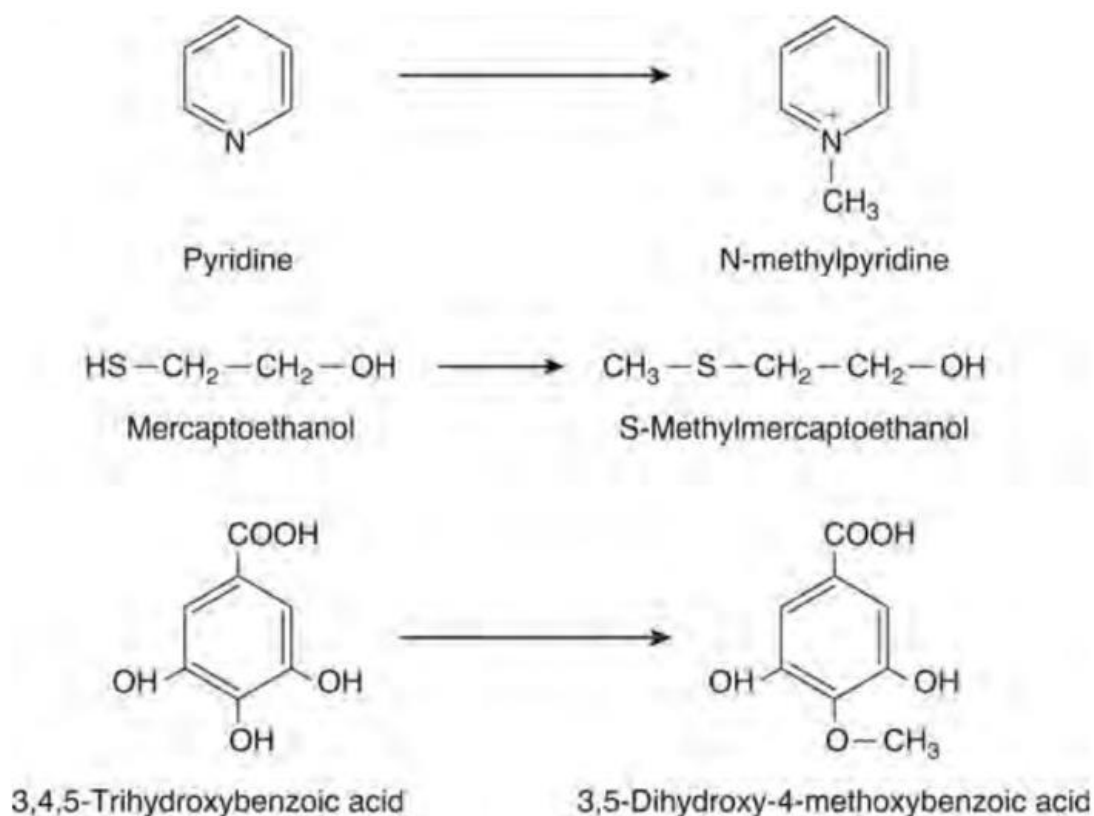
Vrsta konjugacije	Endogeni reaktanti	Transferaze (mjesto)	Vrste supstrata	Primjeri
<b>glukuronidacija</b>	UDP glukuronska kiselina (UDPGA)	UDP glukuronoziltransferaza (mikrosomi)	fenoli, alkoholi, ugljična kiselina, hidroksilamini, sulfonamidi	nitrofenol, morfin, acetaminofen, diazepam, N-hidroksidapson, sulfatazazol meprobamat, digitoksin, digoksin
<b>acetilacija</b>	acetil-CoA	N-acetiltransferaza (citosol)	amini	sulfonamidi, izoniazid, klonazepam, dapson, meskalin
<b>konjugacija s glutationom</b>	glutacion (GSH)	GSH-S-transferaza (citosol, mikrosomi)	epoksidi, arenjski oksidi, nitro skupine, hidroksilamini	acetaminofen, etakrinska kiselina, brombenzen
<b>konjugacija s glicinom</b>	glicin	acil-CoA glicintransferaza (mitohondriji)	acil-CoA derivati ugljične kiseline	salicilna kiselina, benzoična kiselina, nikotinska kiselina, cinamična kiselina, holična kiselina, đezoksiholična kiselina
<b>sulfatacija</b>	fosfoadenozil fosfosulfat	sulfotransferaza (citosol)	fenoli, alkoholi, aromatski amini	estron, anilin, fenol, 3-hidroksikumarin, acetaminofen, metildopa
<b>metilacija</b>	S-adenozilmetionin	transmetilaze (citosol)	katekolamini, fenoli, amini	dopamin, epinefrin, piridin, histamin, tiouracil
<b>konjugacija s vodom</b>	voda	epoksid hidrolaza (mikrosomi)  (citosol)	arenjski oksidi, cis-disupstituirani i mono-supstituirani oksirani  oksidni alkeni, epoksidi masnih kiselina	benzopiren 7,8-epoksid, stiren 1,2-epoksid, karbamazepin epoksid  leukotrien A <sub>4</sub>

Slika 14. Biokemijski mehanizmi reakcija 2. reda, njihovi endogeni reaktanti i enzimi.

Preuzeto: Bertram G. Katzung, Temeljna i klinička farmakologija. 14. izd; Zagreb: Medicinska naklada ;2020

#### 4.2.1 Enzimi uključeni u reakcije 2 reda

Enzimi reakcije 2. reda kataliziraju dodavanje funkcionalni skupina kao što su acetat, sulfat ili glukuronat na molekule ksenobiotika prethodno podvrgnutih reakcijama 1. reda. Rezultirajući metaboliti ovih enzima često imaju značajno veću molekularnu težinu od matičnih molekula uz to što su polarniji i hidrofilniji. Postoji nekoliko enzima: N-Acetiltransferaza, metiltransferaza, sulfotransferaza, glukuronidaza. N-Acetiltransferaza citosolni enzim koji prenosi acetat iz acetyl CoA u primarne amine, sulfonamide i aromatske amine (14). Postoje reakcije katalizirane različitim izoformama metiltransferaza, koji su uglavnom citosolni enzimi, iako se neki nalaze u endoplazmatskom retikulumu. Neki od ovih enzima vrlo su specifični za određeni endogeni spoj kao što je N-metiltransferaza, koja metilira histamin. Međutim, nespecifična N-metiltransferaza postoji u plućima i drugim tkivima, koja metilira više različitih endogenih spojeva, kao i ksenobiotike koji sadržavaju dušik u sklopu aromatskog prstena. Mikrosomalna O-metiltransferaza također se nalazi u jetri sisavaca, a metilira fenole kao što je paracetamol. Metilacija je uključena i u odstranjivanje steroidnih hormona, pri čemu katechol-O-metiltransferaza metilira 4-hidroksiestradiola i njegove derivate (8).



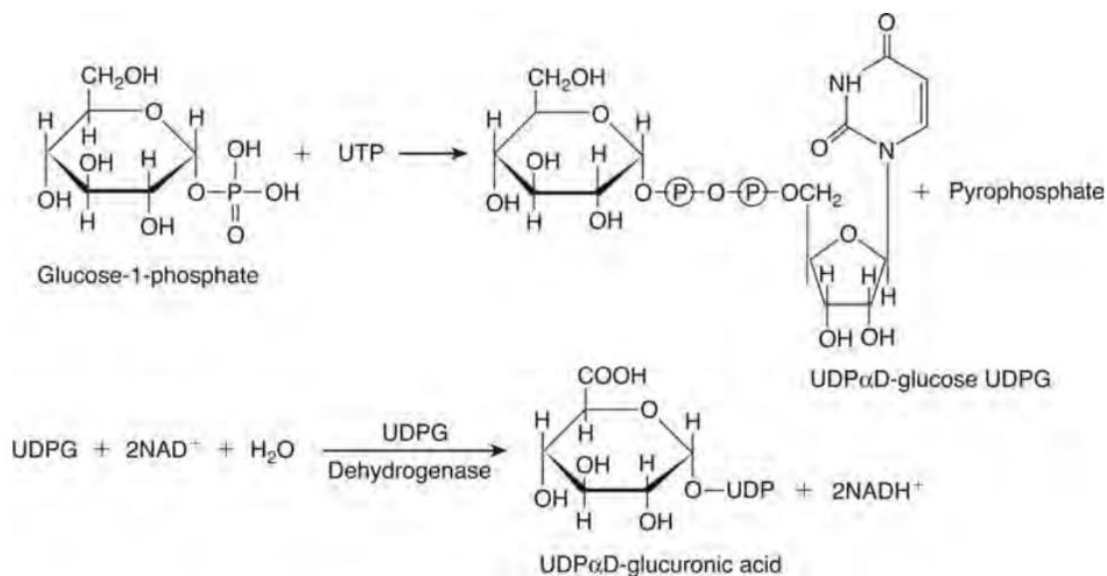
Slika 15. Reakcije N-, O- i S-metilacije. Preuzeto: Tea Štefanac, Dijana Grgas, i Tibela Landeka Dragičević. Xenobiotics—Division and Methods of Detection. [Interent] 21.8.2021 [citirano: 21.05.2022]; Dostupno na :

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8628977/>

Enzimi iz skupine citosolnih sulfotransferaza (SULT) nalaze se u ljudskoj jetri, bubrezima, crijevima i drugim tkivima. Ovi enzimi kataliziraju prijenos -SO<sub>3</sub> skupine s 3'-fosfo-adenozil-5'-fosfosulfata (PAPS) na nukleofilnu, hidroksilnu ili aminsku skupinu na molekulu ksenobiotika. Sulfotransferaze su stabilni kao dimeri, s visoko očuvanom domenom dimerizacije u blizini C-kraja proteina. Istraživanja kristalnih struktura ovih enzima pokazala su da njihove molekule sadrže fleksibilna područja peptidnih petlji, od kojih se za jedno, smješteno blizu domene dimerizacije, smatra da tvori tzv. „vrata“ koja mijenjaju položaj nakon što se PAPS veže na PAPS-vezno mjesto i tako omogućava pristup supstrata aktivnom mjestu enzima. Također oksidacija i redukcija određenih cisteinskih ostataka reverzibilno reguliraju vezanje supstrata i PAPS ili PAP na enzim, modulirajući tako sulfonaciju. Budući da enzimi sulfotransferaze imaju dva supstrata, ksenobiotik i PAPS, uobičajeno je za ove enzime govoriti o „prividnim“ kinetičkim konstantama koje ovise o koncentraciji ksenobiotika i PAPS-a. Kinetika stvaranja proizvoda može slijediti klasičnu Michaelis-Menten kinetiku, tipično u uskom rasponu koncentracija supstrata. U širokom rasponu koncentracija supstrata, uobičajeno je promatrati djelomičnu ili potpunu inhibiciju supstrata sa sulfotransferaznim enzimima (15).

#### 4.2.2 Stvaranje glukoronida

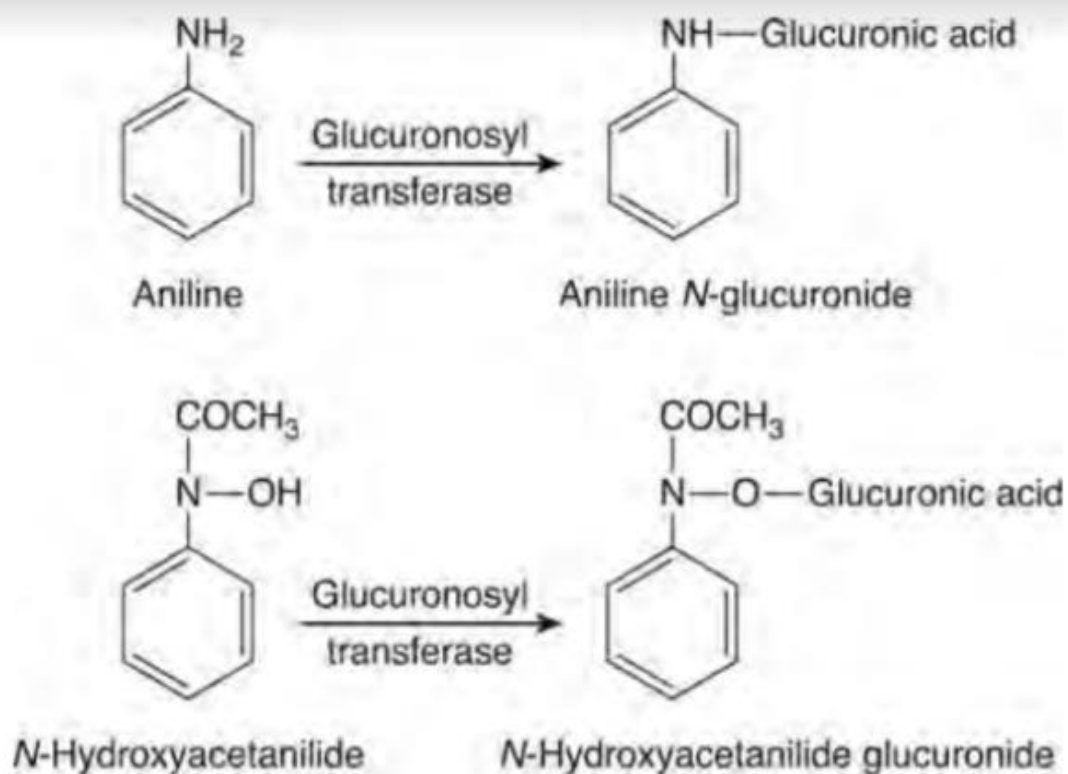
Stvaranje glukoronida je glavna reakcija konjugacije koja se javlja kod većine vrsta s velikim brojem supstrata, uključujući i mnoge endogene tvari. Sastoji se od prijenosa glukuronske kiseline u aktiviranom obliku uridin difosfata (UDPGA; uridin difosfat glukuronska kiselina) na hidroksilni, karboksilni, dušikov, sumporov ili ugljikov atom. UDPGA nastaje u citosolu iz glukoza-1-fosfata u reakciji koja se sastoji od dva koraka. Prvi korak dodavanje uridin difosfata, a reakciju katalizira uridin difosfat glukoza pirofosforilaza, a drugi korak katalizira uridin difosfat glukoza dehidrogenaza. Enzim koji katalizira reakciju konjugacije je UDP-glukuronozil transferaza (UGT). Uridin difosfat glukuronozil transferaza postoji u više oblika, od kojih svaki ima različite specifičnosti za supstrata, iako se one mogu preklapati (8).



Slika 16. Prikaz nastanka uridin difosfat glukuronske kiseline u dva koraka. Preuzeto: Tea Štefanac, Dijana Grgas, i Tibela Landeka Dragičević. *Xenobiotics—Division and Methods of Detection*. [Interent] 21.8.2021 [citirano: 21.05.2022]; Dostupno na : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8628977/>

Enzimi se nalaze u endoplazmatskom retikulumu stanica mnogih tkiva uključujući jetru, bubrege i crijeva. Konjugacija s glukuronskom kiselinom uključuje reakcije nukleofilne supstitucije. Konjugacija s hidroksilnim skupinama daje eter glukuronide, a s karboksilnim kiselinama ester glukuronide. Amino skupine mogu se konjugirati izravno, kao u primjeru anilina gdje konjugacijom nastaje anilin N-glukoronid. Ova reakcija također može teći preko atoma kisika, kao što je u primjeru N-hidroksiacetanilida gdje konjugacijom nastaje N-hidroksiacetanilida glukuronid. Iako je konjugacija glukuronida pri normalnim uvjetima korisna, u nekim slučajevima stvaranje glukuronida može biti uzrok toksičnosti. Primjer je N-glukuronidna konjugacija aromatskog amina N-hidroksi-2-naftilamina, koji se potom izlučuje urinom. Međutim u mokraćnom mjehuru, zbog kiselosti mokraće spoj se spontano dekonjugira, pri čemu nastaje vrlo reaktivni nitrenijev ion, koji reagira s DNK, a to stvara rizik za pojavu karcinoma mokraćnog mjehura (8).

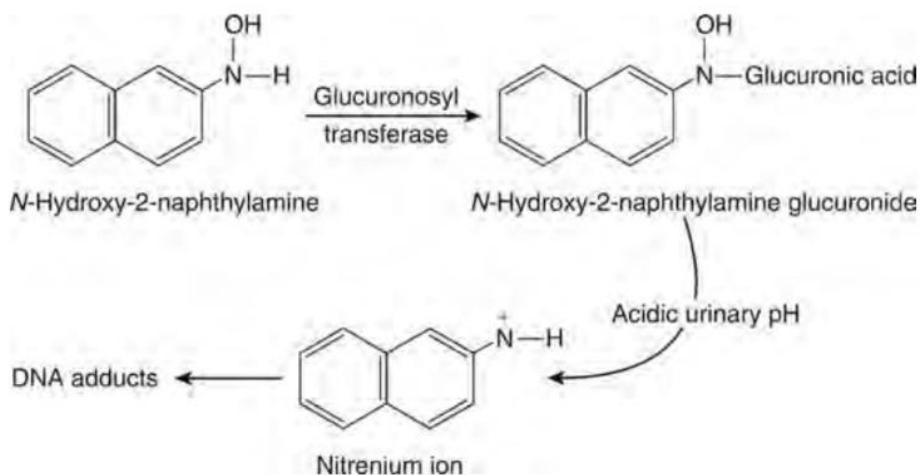




Slika 17. Glukuronidacija anilina i N-hidroksiacetanilid. Preuzeto : Tea Štefanac, Dijana Grgas, i Tibela Landeka Dragičević. Xenobiotics—Division and Methods of Detection.

[Interent] 21.8.202[citirano:21.05.2022]; Dostupno na :

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8628977/>



Slika 18. Prikaz N-hidroksi glukuronidne konjugacije N-hidroksi-2-naftilamina i nastanak reaktivnog nitrenijevog ion. Preuzeto: Tea Štefanac, Dijana Grgas, i Tibela Landeka Dragičević. Xenobiotics—Division and Methods of Detection. [Interent] 21.8.2021 [citirano: 21.05.2022]; Dostupno na : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8628977/>

Glukuronidni konjugati se spontano disociraju na pripadne ione pri fiziološkom pH. Time postaju topljivi u vodi te se s toga mogu lako eliminirati iz organizma. Pored toga, oni su također supstrati za transporter organskih aniona, koji je obilno izražen na apikalnim membranama hepatocita. Ovaj transporter konjugirane spojeve iz jetre izlučuje u žuč, što je dodatni put za izlučivanje konjugiranih ksenobiotika. Kada dođu u tanko crijevo putem žuči, takvi se konjugati mogu cijepati djelovanjem enzima  $\beta$ -glukuronidaze kojeg stvaraju crijevne bakterije. Nastali produkt može se reapsorbirati i transportirati natrag u jetru gdje se može podvrgnuti daljnjem metabolizmu. Takva enterohepatična recirkulacija može dovesti do toksičnosti. U određenim reakcijama mogu se stvarati konjugati glukoze (glukozidi), a mehanizam je potpuno isti onome koji sudjeluje u stvaranju glukuronida. Analizi purina i pirimidina mogu se konjugirati s ribozom ili riboznim fosfatima kako bi nastali ribonukleotidi i ribonukleozidi (8).

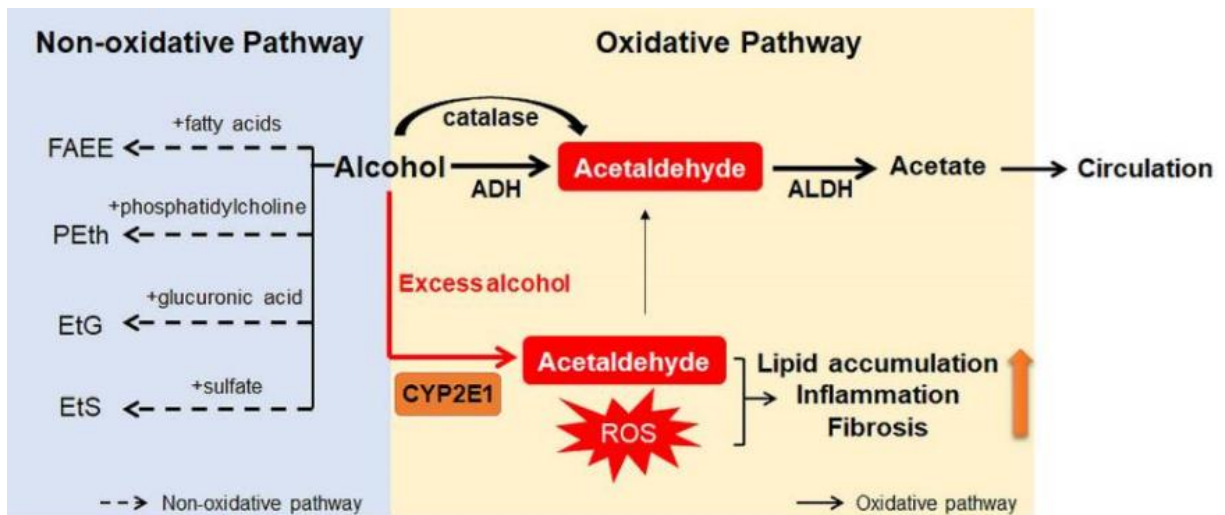
#### 4.3 Aktivacija ksenobiotika u jetri uz nastanak toksičnih spojeva

Postoje ksenobiotici koji se aktiviraju u jetri te postaju toksični. Jedan od takvih ksenobiotika je ugljikov tetraklorugljik ( $\text{CCl}_4$ ).  $\text{CCl}_4$  je bezbojna, bistra i hlapljiva tekuća tvar. Sastoji se od atoma ugljika u središtu na koji su vezana četiri atoma klora.  $\text{CCl}_4$  se široko koristio u proizvodnji sredstava za čišćenje, te u sredstvima za prskanje žitarica sve dok se nije otkrilo njegovo toksično djelovanje. Ulaz  $\text{CCl}_4$  u tijelo moguć je kroz dišni sustav, gastrointestinalni sustav te putem kože. Dišni sustav je primarni način izlaganja, plućna apsorpcija  $\text{CCl}_4$  dospjelog u dišni sustav je oko 60%. Stopa apsorpcije iz gastrointestinalnog trakta je brza i pod velikim utjecajem prehrane (mast ili alkohol povećavaju apsorpciju  $\text{CCl}_4$  u crijeva). Nakon izlaganja  $\text{CCl}_4$  širi se u tijelu s najvećom koncentracijom kroz jetru, mozak, bubrege, mišiće, mast i krv. Prvi korak u obrani tkiva ili stanica od toksičnosti uzrokovane  $\text{CCl}_4$  je prijenos jednog elektrona na C–Cl vezu pomoću citokroma P450. Ovo dovodi do stvaranja triklormetila ( $\bullet\text{CCl}_3$ ), koji je radikal i intermedijarni metabolit, te se brzo transformira u triklorometil peroksilni radikal ( $\bullet\text{OCCl}_3$ ) u prisutnosti kisika. Reaktivni slobodni radikali  $\text{CCl}_4$  iniciraju peroksidaciju lipida. Lipidna peroksidacija je proces u kojem se odvijaju reakcije vezanja kisika s više nezasićenim masnim kiselinama (PUFA). Proizvodi peroksidacije lipida su vrlo reaktivni i pokazuju značajne biološke učinke koji, ovisno o njihovoj koncentraciji, uzrokuju selektivne promjene u staničnoj signalizaciji, proteinima i DNK oštećenjima, te citotoksičnosti. Proteini lako stupaju u interakciju sa slobodnim radikalima zbog osjetljivosti aminokiselina koje imaju pozitivan naboj u svojoj strukturi, a to su bazične aminokiseline. Proteini koji se sastoje od aminokiselina cisteina, metionina i histidina osjetljivi su na oksidaciju hidroksilnog radikala. Enzimi, gdje se te aminokiseline nalaze na pozicijama kritičnim za aktivnost enzima, pri

interakciji sa slobodnim radikalima gube svoju enzimsku aktivnost. Osim slobodnih radikala oksidacija proteina može dovesti do promjena u trodimenzionalnoj strukturi proteina. Reaktivne vrste kisika važan su izvor oštećenja DNA koje uzrokuju kidanje niti i uklanjanja nukleotida. Jetra je organ koji obavlja širok spektar funkcija, uključujući biotransformaciju i detoksikaciju endogenih i egzogenih štetnih tvari. CCl<sub>4</sub> pripada skupini hepatotoksina koji se aktiviraju i postaju toksični nakon metaboliziranja u samoj jetri. CCl<sub>4</sub> ulazi u hepatocyte i stvara slobodne radikale. Slobodni kisikovi radikali sudjeluju u lipidnoj peroksidaciji, što dovodi do poremećaja jetreni struktura i oštećenja funkcije jetre. Razvojne faze oštećenja jetre izazvane CCl<sub>4</sub> su: redukcija, dehalogenacija, pojačano vezanje radikala, inhibicija sinteze proteina, nakupljanje masti, gubitak homeostaze kalcija, apoptoza i fibroza. CCl<sub>4</sub> je vrlo hepatotoksičan i izaziva hepatocelularni karcinom, fibrozu i cirozu jetre (16).

## 5. METABOLIZAM ETANOLA

Etilni alkohol (etanol) najčešći je ksenobiotik koji se unosi u organizam, a pokazuje niz toksičnih učinaka. Nakon unosa kroz usta, etanol se apsorbira u krvotok kroz stijenku želuca i crijeva. Jetra ima glavnu ulogu u metabolizmu etanola, zbog prisutnosti velikih količina enzima važnih za njegov metabolizam. U jetri se etanol metabolizira oksidativnim i neoksidativnim putovima. Oksidativni put predstavlja glavni put metabolizma etanola i sastoji se od dva koraka. U prvom koraku etanol se oksidira u acetaldehid pomoću enzima alkohol dehidrogenaze (ADH). ADH pretvara etanol u acetaldehid. Konzumacija etanola u velikim količinama dovodi do povećane ekspresije i aktivnost citokroma P450 2E1 (CYP2E1), ali ne i ADH. CYP2E1 također iz etanola stvara acetaldehid uz istodobnu proizvodnju velike količine reaktivnih kisikovih radikala. Drugi korak u oksidativnom putu uključuje brzu pretvorbu acetaldehida u acetat pomoću aldehid dehidrogenaze (ALDH). U perifernim tkivima acetat se metabolizira u ugljični dioksid (CO<sub>2</sub>), masne kiseline (FA) i vodu (H<sub>2</sub>O). Neoksidativni put odgovoran je za manji dio metabolizma etanola. Mala količina etanola se neoksidativno konjugira u razne endogene metabolite različitim enzimima. Etanol konjugiran s glukuronskom kiselinom i sulfatom stvara etil glukuronid (EtG) odnosno etil sulfat (EtS). Najpoznatiji toksični spoj koji nastaje metabolizmom etanola je acetaldehid. Acetaldehid sve svrstava u genotoksične spojeve budući da uzrokuje točkaste mutacije DNA. Također acetaldehid se veže na razne proteine u stani i stvara hibridne molekule poznate kao adukti, koji narušavaju funkciju i strukturu jetre. Ovi proteinski adukti pojačavaju ekspresiju CYP2E1 i pojačavaju oksidativni stres, što dodatno pojačava etanolom posredovano oštećenje jetre (18).



Slika 19. Prikaz oksidativnog i ne oksidativnog puta metabolizma etanola. Preuzeto: Jeongeun Hyun, Jinsol Han, Chanbin Lee, Myunghee Yoon i Youngmi Jung: Pathophysiological Aspects of Alcohol Metabolism in the Liver. [Interent] 27.5.2021 [citirano: 19.7.2022]; Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8197869/>

## 6. ZAKLJUČAK

Nakon apsorpcije iz probavnog sustava, većina tvari prvotno dospijeva u jetru. Stoga u ovom organu postoje brojne biokemijske reakcije kojima se potencijalno štetne tvari inaktiviraju i pretvaraju u metabolite pogodne za izlučivanje iz organizma. Ksenobiotici su anorganske tvari koje su strane organizmu i u njemu se ne proizvode, no iz okoliša mogu dospjeti u organizam. U ksenobiotike spadaju različite kemikalije i karcinogene tvari među kojima su pesticidi i insekticidi. Jetra je ključna za procese detoksikacije organizma zahvaljujući brojnim enzimima u hepatocitima. Detoksikacijom se ksenobiotici transformiraju u manje reaktivne metabolite koji se mogu eliminirati iz organizma putem bubrega ili crijeva. U procesu detoksikacije u jetri razlikujemo dvije grupe biokemijskih reakcija, a to su reakcije prvog reda u kojima su strane tvari biološki inaktiviraju, te reakcije drugog reda u kojima se njihovi metaboliti konjugiraju s endogenim tvarima čime postaju topljivi u vodi. Reakcije prvog reda katalizira enzimski monooksigenazni sustav citokrom P-450, koji je smješten u glatkom endoplazmatskom retikulumu hepatocita. Reakcije drugog reda kataliziraju enzimi: N-Acetiltransferaza, metiltransferaza, sulfotransferaza, glukuronidaza.

## 7. LITERATURA

1. Medicinski priručnik za pacijente. Bolesti jetre i žučnog mjehura. [citirano:10.05.2022.] Dostupno:<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/bolesti-jetre-i-zucnog-mjehura/biologija-jetre-i-zucnog-mjeh>
2. John E. Hall.Guyton i Hall, udžbenik medicinska fiziologija. 13. izd; Zagreb: Medicinska naklada; 2017., str 827,881,882,883
3. John C Cline. Nutritional aspects of detoxification in clinical practice. [Internet] 5.6.2015.[citirano:17.05.2022];Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26026145/>
4. Jungermann K., Kietzmann T. Annu. Zonation of Parenchymal and Nonparenchymal Metabolism in Liver. [Internet] srpanj,1996. [citirano:17.05.2022] Dostupno: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.nu.16.070196.001143>
5. P. Nguyen,V. Leray,M. Diez,S. Serisier,J. Le Bloc'h,B. Siliart,H. Dumon. Liver lipid metabolism. [Internet] 28.6.2008 [citirano:14.05.2022]; Dostupno na : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1439-0396.2007.00752.x>
6. Robert K.Murray, David A.Bender, Kathleen M.Botham, Peter J.Kennedly, Victor W. Rodwell i P.Anthony Weil. Harperova ilustrirana biokemija. 28 izd; Zagreb, Medicinska naklada ; 2011., str.184,185,224,229,242,243
7. Project Nshimiyimana, Long Liu i Guocheng Dua. Engineering of L-amino acid deaminases for the production of  $\alpha$ -keto acids from L-amino acids . [Internet] 27.3.2019 [citirano:14.05.2022]:Dostupno na : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6527072/>
8. Tea Štefanac, Dijana Grgas i Tibela Landeka Dragičević. Xenobiotics—Division and Methods of Detection. [Internet] 21.8.2021 [citirano: 21.05.2022]; Dostupno na : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8628977/>
9. John Timbrell, author. Taylor & Francis Inc, editor. Taylor & Francis Group: Introduction to toxicology, editors, and Publishers [Internet]. Third edition. Bethesda (MD): Taylor & Francis e-Library; 2003-[ažurirano 2002.; citirano 2003.] Dostupno: [yhttps://books.google.hr/books](https://books.google.hr/books)  
[hl=hr&lr=&id=B5tNcIqnCawC&oi=fnd&pg=PR11&dq=introduction+to+toxicology&ots=mj2trBI7cG&sig=BCXWpO79wB\\_uTZjF2enCECpBI0E&redir\\_esc=y#v=onepage&q=introduction%20to%20toxicolog&f=false](https://books.google.hr/books?hl=hr&lr=&id=B5tNcIqnCawC&oi=fnd&pg=PR11&dq=introduction+to+toxicology&ots=mj2trBI7cG&sig=BCXWpO79wB_uTZjF2enCECpBI0E&redir_esc=y#v=onepage&q=introduction%20to%20toxicolog&f=false)

10. Aydan Gadimli i Javanshir Isaev. Benefits of detox. [Internet] 6.1.2021 [citirano: 23.05.2022]; Dostupno na :  
[https://www.researchgate.net/publication/348277504\\_Benefits\\_of\\_detox](https://www.researchgate.net/publication/348277504_Benefits_of_detox)
11. John Timbrell, author. Informa Healthcare, editor. Informa Healthcare USA, Inc.: Principles of biochemical toxicology, editors, and Publishers [Internet]. Fourth edition. Includes bibliographical references and index [ažurirano 2008.; citirano 2009.]  
Dostupno: [www.informahealthcare.com](http://www.informahealthcare.com)
12. Stjepan Gamulin, Matko Marušić, Zdenko Kovač, udžbenik Patofiziologija. 8 izd; Zagreb; Medicinska naknada ; str.767,769
13. Bertram G. Katzung, Temeljna i klinička farmakologija. 14. izd; Zagreb: Medicinska naklada ; 2020 .,str. 63,64
14. Hacker M., Bachmann K., Messer W.: Pharmacology: Principles and practise ; Academic Press, 2009. str.166-167
15. Margaret O James. Enzyme Kinetics of PAPS-Sulfotransferase. [Internet] 17.7.2021 [citirano: 9.7.2022]; Dostupno na :  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34272699/#affiliation-1>
16. Velid Unsal, Mustafa Cicek i Ilhan Sabancilar : Toxicity of carbon tetrachloride, free radicals and role of antioxidants. [Internet] 25.9.2020 [citirano: 17.7.2022];  
Dostupno na : <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/reveh-2020-0048/html>
17. Mingzhe Zhao, Jingsong Ma, Mo Li, Yingtian Zhang, Bixuan Jiang, Xianglong Zhao, Cong Huai, Lu Shen, Na Zhang, Lin He i Shengying Qin: Cytochrome P450 Enzymes and Drug Metabolism in Humans. [Internet] 26.11.2021 [citirano: 19.7.2022];  
Dostupno na: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/23/12808>
18. Jeongeun Hyun, Jinsol Han, Chanbin Lee, Myunghee Yoon i Youngmi Jung: Pathophysiological Aspects of Alcohol Metabolism in the Liver. [Internet] 27.5.2021 [citirano: 19.7.2022]; Dostupno na:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8197869/>

## 8. ŽIVOTOPIS

Lucijana Svetić rođena je 13.12.2000. godine u Gospiću. Dolazi iz Gospića gdje je 2014. završila Osnovnu školu “dr. Jure Turića “, kao i Srednju školu u Gospiću 2019. smjer opća gimnazija. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, preddiplomski studij Sanitarnog inženjerstva je upisala u akademskoj godini 2019./2020. Aktivno se snalazi i koristi programima MS Office paketa. Od jezika se služi engleskim i njemačkim.