Oštećenja gastrointestinalnog sustava uzrokovana lijekovima

Marinić, Petra

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:243997

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Petra Marinić

Oštećenja gastrointestinalnog sustava uzrokovana lijekovima

Diplomski rad

Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Petra Marinić

Oštećenja gastrointestinalnog sustava uzrokovana lijekovima

Diplomski rad

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkoj bolnici Merkur, Klinici za unutarnje bolesti, Zavodu za gastroenterologiju pod vodstvom doc. dr. sc. Anne Mrzljak, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

POPIS KRATICA:

NSAIL - nesteroidni antiinflamatorni lijekovi

COX - eng. cyclooxygenase, hrv. ciklooksigenaza

COX - 1- eng. cyclooxygenase-1, hrv. ciklooksigenaza-1

COX - 2- eng. cyclooxygenase-2, hrv. ciklooksigenaza-2

SAŽETAK

PETRA MARINIĆ

OŠTEĆENJA GASTROINTESTINALNOG SUSTAVA UZROKOVANA LIJEKOVIMA

Oštećenje gastrointestinalnog trakta uzrokovano lijekovima česta je pojava. Ovakvu vrstu ozljede mogu uzrokovati brojni lijekovi, a klinička manifestacija ovih oštećenja je raznolika te može varirati od benignih ozljeda do teških komplikacija kao što je krvarenje ili perforacija crijeva.

Oštećenje jednjaka najčešće se prezentira ezofagitisom, pri čemu se endoskopski mogu uočiti upalne promjene, erozije i ulceracije. Osobita sklonost oštećenju lijekovima postoji kod osoba s poremećajem motiliteta, kardiomegalijom te mehaničkom zaprekom, npr. stenozom jednjaka ili tumorom.

Lijekovi koji oštećuju želudac dovode do reaktivne gastropatije, erozija, ulkusa i perforacije. Lijekovi koji najviše oštećuju želudac su nesteroidni antiinflamatorni lijekovi zbog njihove široke, ali i dugoročne primjene. Međutim, brojni drugi lijekovi imaju svoj učinak na želučanu sluznicu.

Nepovoljni učinci lijekova najčešće se javljaju u tankom i debelom crijevu. Simptomi oštećenja tankog crijeva često su blagi i nespecifični, međutim izazovi vezani uz pregled tankog crijeva otežavaju dijagnostiku. Ujedno brojni lijekovi povezani su s oštećenjem kolona, a mehanizmi oštećenja su različiti bilo da mijenjaju normalnu floru i potiču infekcije, ili dovode do tromboza i ishemije.

Cilj ovog preglednog rada je prikazati i sažeti dosadašnja saznanja o učinku određenih lijekova na gastrointestinalni sustav, te prikazati njihove kliničke, endoskopske i histološke značajke.

Ključne riječi: lijekovi, nuspojave, gastrointestinalni sustav

SUMMARY

PETRA MARINIĆ

DRUG-INDUCED GASTROINTESTINAL INJURIES

The damage of gastrointestinal tract caused by drugs is a common occurence. This type of injury can be caused by numerous medications. The clinical manifestation of these damages may vary from benign injury to severe complications such as bleeding or perforation of the intestine.

Esophageal injury is most commonly presented with esophagitis, where inflammatory changes, erosions and ulcers whose depth may vary can be detected endoscopically. There is a particular predisposition to drug damage in people with motility disorder, cardiomegaly, and mechanical obstruction, eg. esophageal stenosis or tumor.

Drugs that damage the stomach lead to reactive gastropathy, erosions, ulcers and perforation. Drugs that damage the stomach the most are nonsteroidal antiinflammatory drugs due to their wide but also long-term applications. However, many other drugs have an effect on the gastric mucosa.

Adverse drug effects usually occur on small and large intestine. The symptoms of small intestine damage are often mild and nonspecific, but the challenges associated with examining the small intestine make it difficult to diagnose. At the same time numerous drugs are associated with colon damage, and the mechanisms of damage are different either by changing the normal flora and inducing infection, or leading to thrombosis and ischemia.

The aim of this review is to present and summarize the current knowledge of the effects of certain drugs on the gastrointestinal system and to show their clinical, endoscopic and histological features.

Keywords: drugs, side effects, gastrointestinal system

Sadržaj:

SAŽETAK
SUMMARY
1. UVOD 1
2. GASTROINTESTINALNI SUSTAV 2
2.1. JEDNJAK 2
2.2. ŽELUDAC 3
2.3. TANKO i DEBELO CRIJEVO 4
3. LIJEKOVI KOJI OŠTEĆUJU CIJELI GASTROINTESTINALNI TRAKT 5
3.1. NESTEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LIJEKOVI 5
3.1.1. OŠTEĆENJE JEDNJAKA 6
3.1.2. OŠTEĆENJE ŽELUCA 6
3.1.3. OŠTEĆENJE TANKOG CRIJEVA 7
3.1.4. OŠTEĆENJE DEBELOG CRIJEVA 8
3.1.5. OŠTEĆENJE REKTUMA I ANUSA 10
3.2. KORTIKOSTEROIDI 10
3.3. NATRIJEV POLISTIREN SULFONAT 11
3.4. MIKOFENOLAT MOFETIL 12
4. LIJEKOVI KOJI OŠTEĆUJU GORNJI GASTROINTESTINALNI TRAKT 14
4.1. TETRACIKLINI 14
4.2. BISFOSFONATI 15
4.3. ANTIMITOTIČKI LIJEKOVI - KOLHICIN I PAKLITAKSEL 16
4.4. OZLJEDA POVEZANA S ODLAGANJEM ŽELJEZA 17
5. LIJEKOVI KOJI OŠTEĆUJU DONJI GASTROINTESTINALNI TRAKT 18
5.1. ANTIBIOTICI 18
5.2. ESTROGEN, ERGOTAMIN I KOKAIN 19
5.3. LAKSATIVI 20
6. ZAKLJUČAK 22
7. ZAHVALE 23
8. LITERATURA: 24
9. ŽIVOTOPIS 35

1. UVOD

Ozljeda gastrointestinalnog trakta uzrokovana lijekovima česta je nuspojava primjene lijekova. Iako postoji velik broj lijekova koji su povezani s nepovoljnim gastrointestinalnim učincima, postoji ograničen broj ozljeda s karakterističnim patološkim nalazima. (Parfitt J i sur, 2007.)

Poznavanje općih i specifičnih obrazaca gastrointestinalne ozljede posredovane lijekovima uvelike olakšava dijagnozu u kliničkoj praksi.

Faktori kao što su doza lijeka, mehanizam djelovanja, interakcije lijekova i zdravstveno stanje pacijenta utječu na vrstu i težinu tih ozljeda.

Neki lijekovi dovode do karakterističnih histoloških promjena, ali većina lijekova uzrokuje nespecifične uzorke ozljeda. Te ozljede pokazuju znatno preklapanje s patološkim nalazima uzrokovanim drugim lijekovima, infekcijama i imunološki posredovanim bolestima.

Procjena lijekovima uzrokovane gastrointestinalne ozljede uključuje kompleksan dijagnostički postupak pri čemu uz anamnestičke podatke i kliničku sliku važnu ulogu ima endoskopija gornjeg i donjeg dijela gastrointestinalnog sustava s patohistološkom analizom. (Panarelli N, 2014.)

Cilj ovog preglednog rada je prikazati i sažeti dosadašnja saznanja o učinku određenih lijekova na gastrointestinalni sustav, te prikazati njihove kliničke, endoskopske i histološke značajke.

2. GASTROINTESTINALNI SUSTAV

2.1. JEDNJAK

Jednjak je dio probavnog trakta, mišićna cijev koja služi za brzi prijenos unesenih tvari do želuca. Zbog kratkog zadržavanja tvari unutar lumena jednjaka, sluznica jednjaka vrlo je kratko izložena direktnom utjecaju lijekova. U prilog tome ide i činjenica da se većina lijekova razgradi tek nakon dolaska u želudac ili tanko crijevo.

Jednjak je pod povećanim rizikom za oštećenje kada mehanički faktori stvaraju prepreku prolasku lijekova kroz lumen te zbog toga dolazi do produženog kontakta toksičnih supstanci sa sluznicom jednjaka. (Abid S i sur, 2005.) Vjerojatnost oštećenja jednjaka lijekom povezana je najviše sa supstancama koje su toksičnije za sluznicu jednjaka, položajem tijela prilikom uzimanja lijekova, te količinom tekućine koja se uzima s lijekom. Pod povećanim rizikom su osobe kojima se lijek daje u ležećem položaju s malo tekućine ili koje nakon uzimanja lijeka odmah legnu. Mehanička zapreka, npr. stenoza, omogućuje dulji kontakt supstance sa sluznicom jednjaka ujedno i poremećen motilitet jednjaka također predisponira razvoj ozljede. Osobe s kardiomegalijom i povećanom lijevom srčanom klijetkom koja pritišće jednjak i usporava prolaz lijeka, također mogu razviti ovo stanje. Kako bi se smanjila mogućnost ozljede, prilikom uzimanja lijeka potrebno je napomenuti da ga se uzima u uspravnom položaju, sa punom čašom vode i ne prije lijeganja u krevet.

Oštećenje jednjaka će se manifestirati kao ezofagitis, pri čemu dolazi do stvaranja upale, erozija i ulkusa čija dubina može varirati. Tipičan simptom ezofagitisa je naglo nastala retrosternalna bol koja se pojavljuje nekoliko sati nakon uzimanja preparata. Bol se pojačava gutanjem (odinofagija), a može biti progresivna sa osjećajem pečenja (žarenja) u prsnom košu. Bol se tijekom vremena postepeno smanjuje. Ezofagitis uzrokovan lijekovima može se prezentirati i krvarenjem koje nastaje prvenstveno zbog primjene nesteroidnih antiinflamatornih lijekova (NSAIL), a može se prezentirati i disfagijom uslijed razvoja ezofagealnih striktura te rijetko ulkusima koji mogu perforirati i uzrokovati mediastinitis.

Metoda izbora za dijagnozu ezofagitisa uzrokovanog lijekovima je ezofagoskopija kojom se prikaže sluznica jednjaka s promjenama, i u sklopu koje je moguće uzimanje uzoraka tkiva u svrhu isključivanja infekcije ili neoplazme. (Kikendall J, 2007.)

2.2. ŽELUDAC

Želudac je organ koji se nastavlja na kardiju jednjaka. Sporo se prazni, što znači da unesene tvari ostaju unutar želuca od nekoliko minuta do nekoliko sati. Zbog produljenog kontakta unesenih tvari, želudac bi trebao biti podložniji njihovom štetnom djelovanju, ali visoko učinkovita zaštita sluznice omogućuje da se oralni lijekovi ili otope ili prođu kroz želudac bez uzrokovanja većih oštećenja. (Pusztaszer M i sur, 2007.)

„Zaštitno djelovanje želučane sluznice može biti oštećeno nadražajnim tvarima, što često vodi akutnom ili kroničnom gastritisu.“ (Hall JE i sur, 2017.) Pojava gastritisa označava prisutnost upalne komponente. Iako gastritis može biti uzrokovan lijekom, češća je infektivna ili autoimuna etiologija. (Feldman M i Jensen PJ, 2015.) Lijekovima uzrokovano oštećenje sluznice želuca uključuju submukozno krvarenje, erozije i ulkuse. Oštećenje vezano za primjenu određenog lijeka bazira se na nastanku kemijske ili reaktivne gastropatije. Ona je karakterizirana vrlo blagom ili odsutnom upalom, različitim stupnjem epitelne degeneracije i mukoznog edema, foveolarnom hiperplazijom sa atipijom u bazalnim dijelovima sluznice te sa proliferacijom glatkih mišićnih stanica. Sve te promjene su izraženije u području antruma želuca. (Quinn C i sur, 1993.)

Jedan od najčešće upotrebljavanih lijekova povezanih sa oštećenjem sluznice želuca je aspirin. (Hall JE i sur, 2017.)

Najčešći simptom povezan sa reaktivnom gastropatijom je dispepsija, praćena probavnim tegobama, mučninom, nelagodom u gornjem dijelu trbuha i povraćanjem. (Sepulveda AR, 2017.) No kronično korištenje lijekova, prvenstveno NSAIL-ova, može dovesti do erozija i ulkusa, povećavajući rizik za komplikacije kao što su krvarenje i perforacija. (Sepulveda AR, 2017.)

Pod povećanim rizikom za nastanak oštećenja uzrokovanog lijekovima, prvenstveno NSAIL-a, su stariji ljudi koji ih koriste u većim količinama protiv bolova za liječenje

artritisa i drugih kroničnih stanja. Također na oprezu trebaju biti i pojedinci koji su od ranije imali peptični ulkus, gastritis ili povezane komplikacije, pri čemu je potrebno dodatno zaštititi sluznicu želuca za vrijeme primjene ovih lijekova. (National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1992.)

2.3. TANKO i DEBELO CRIJEVO

Tanko i debelo crijevo najčešća su mjesta pojave nepovoljnih učinaka lijekova, što čini 20-40% svih nuspojava lijekova. Razlog visoke incidencije nuspojava u crijevima je kombinacija visoke koncentracije lijekova i mikroba crijeva. (Zeino Z i sur, 2010.)

Simptomi oštećenja tankog crijeva su često blagi i nespecifični. Donedavno, jejunum i većina ileuma bili su teško dostupni endoskopskoj pretrazi. Endoskopija video kapsulom, sve dostupnija kliničarima, postaje metoda izbora za dijagnozu oštećenja tankog crijeva uzrokovanog lijekovima. (Pusztaszer M i sur, 2007.)

Mnogi lijekovi mogu uzrokovati patologiju u debelom crijevu. Glavne skupine lijekova uključuju antibiotike, nesteroidne antiinflamatorne lijekove, laksative, kemoterapeutske te imunosupresivne lijekove. Patogeneza lezija nastala djelovanjem lijekova je vrlo varijabilna. Toksično oštećenje i vaskularna insuficijencija su vjerojatno najznačajniji mehanizmi nastanka ozljeda. Mikroskopski nalaz takvih lezija je uglavnom nespecifičan. Mogu pokazivati histološke nalaze koji upućuju na infektivni kolitis, mikroskopski kolitis, ishemički kolitis pa čak i kroničnu idiopatsku upalnu bolest crijeva. Specifični nalazi, kao što je nalaz kristala, pigmenta i septi koji upućuju na točnu i specifičnu dijagnozu, nisu toliko uobičajeni. Točna histopatološka dijagnoza je teška i zahtjeva točnu i pažljivo uzetu povijest bolesti, te prilikom uzimanja anamneze trebamo u obzir uzeti i mogućnost oštećenja lijekovima. (Geboers K i sur, 2006.)

Dijagnoza se postavlja uglavnom smanjenjem simptoma po prekidu primjene lijeka, a sve češće u praksi koristi se enteroskopija kapsulom za pomoć pri dijagnozi. (Zeino Z i sur, 2010.)

3. LIJEKOVI KOJI OŠTEĆUJU CIJELI GASTROINTESTINALNI TRAKT

3.1. NESTEROIDNI ANTIINFLAMATORNI LIJEKOVI

Oštećenje gastrointestinalnoga sustava uzrokovano lijekovima se najčešće dovodi u vezu sa primjenom NSAIL-a. Zbog analgetskog i protuupalnog djelovanja, mnogi pacijenti ih uzimaju kao kroničnu terapiju. NSAIL-ovi su jedni od najčešće propisivanih lijekova u svijetu pa otuda i veliko zanimanje za njihove posljedice. (Fennerty MB, 2001.)

Kronično uzimanje NSAIL-ova dovodi do povećanog rizika za neko od oštećenja gastrointestinalnog sustava, prvenstveno u starijoj populaciji, gdje je rizik veći do 15%. (Singh G, 1998.) Iako ovi lijekovi uzrokuju oštećenje duž cijelog gastrointestinalnog sustava, oštećenje je najizraženije u želucu. NSAIL-ovi uzrokuju ozljedu sluznice na dva načina.

Prvi tip ozljede nastaje kratko nakon ingestije lijeka i čini se da je rezultat lokalnog toksičnog djelovanja lijeka na sluznicu. Tako nastale lezije uključuju hiperemiju, erozije, i/ili subepitelijalna krvarenja. Iako ove lezije same po sebi nisu povezane sa simptomima ozljede želuca, mogle bi biti prekursori ulkusa i njegovih komplikacija. Ta akutna ozljeda uzrokovana NSAIL-ovima često nestaje ubrzo nakon započinjanja terapije.

Drugi tip ozljede nastaje primarno zbog njihovog sistemskog učinka na sintezu prostaglandina. (Pusztaszer M i sur, 2007.) Prostaglandini, pogotovo oni koji nastaju djelovanjem ciklooksigenaze (COX), važni su za održavanje integriteta sluznice duž cijelog probavnog trakta. Njihova uloga je najvažnija u očuvanju integriteta sluznice želuca, gdje proizvodnja sluzi, bikarbonata kao i očuvanje krvnog protoka omogućuje epitelnu regeneraciju posredovanu njihovom aktivnošću. (Wallace JL, 1997.)

NSAIL-ovi inhibiraju ciklooksigenazu-1 i ciklooksigenazu-2, te na taj način inhibiraju sintezu prostaglandina. Smanjenjem lokalne sinteze prostaglandina dovode do ishemije sluznice i smanjenog sluzničkog integriteta, te na taj način dovode do ozljeda duž cijelog probavnog trakta. (Bjarnason I i sur, 1984., Bjarnason I i sur, 1986., Bjarnason I i sur, 1988.) Sluznica gastrointestinalnog trakta postaje podložnija ozljedama, kao što je bakterijska invazija. (Whittle BJ, 2003.)

U ranim devedesetima, identificirane su u stanicama sisavaca dvije strukturno povezane izoforme ciklooksigenaze, COX-1 i COX-2. U želucu dominira izoforma ciklooksigenaze COX-1, te na tome počiva istraživanje i razvoj specifičnih inhibitora COX-2, koji čuvaju gastrične prostaglandine i uzrokuju manje gastričnih ozljeda nego nespecifični NSAIL-ovi. (Jones R, 2002., Deeks JJ i sur, 2002.) Spektar ozljeda koje nastaju pod utjecajem NSAIL-a varira od onih blagih pa sve do onih potencijalno opasnih po život. (Panarelli N, 2014.) Iako je gastrointestinalno krvarenje "najvidljiviji" znak oštećenja nastao uporabom NSAIL-a, ima mnogo drugih kliničkih i patoloških posljedica, od onih benignih i čestih do rijetkih prezentacija poput intestinalne dijafragme. (Pusztaszer M i sur, 2007.)

Dvije strategije koje mogu poslužiti za smanjenje oštećenja sluznice primjenom NSAIL-ova su primjena analoga prostaglandina (misoprostol) (Silverstein FE i sur, 1995.) i supresija proizvodnje želučane kiseline inhibitorima protonske pumpe. (Chan FK i sur, 2002., Scheiman JM i sur, 2006.)

3.1.1. OŠTEĆENJE JEDNJAKA

S obzirom na učestalost propisivanja NSAIL-ova, ezofagealna ozljeda nije česta manifestacija u usporedbi sa oštećenjima donjih dijelova gastrointestinalnog trakta. Ali kada se dogodi, povezana je sa teškim komplikacijama kao što su krvarenje, strikture i perforacije. (Abid S i sur, 2005., Kikendall JW, 1999., Semble EL i sur, 1989.)
Među kompliciranim slučajevima lijekovima posredovanog ezofagitisa aspirin i drugi NSAIL-ovi čine skoro 50% svih hemoragijskih komplikacija. (Abid S i sur, 2005., Kikendall JW, 1999.,)

3.1.2. OŠTEĆENJE ŽELUCA

Želučani eritem i erozije detektirane su u otprilike 70% pacijenata koji kronično uzimaju NSAIL-ove, od kojih 25% imaju ulkuse. (Lewis JD i sur, 2005., Langman MJ, 1989.) Biopsije želuca pokazuju tipične znakove kemijske (reaktivne) gastropatije. Mnogo ozbiljnija komplikacija je akutni hemoragijski gastritis, koji je karakteriziran erozijama površine epitela i krvarenjem u laminu propriju. (Panarelli N, 2014.)

Kliničke posljedice koje pobuđuju najviše zabrinutosti u pacijenata koji dugotrajno uzimaju NSAIL-ove su simptomatski gastrointestinalni ulkusi i komplikacije poput gastrointestinalnog krvarenja i perforacije.

Najčešći simptom koji se javlja kod pacijenata koji kronično uzimaju NSAIL-ove je dispepsija, ali ona ne korelira sa endoskopski dokazanim lezijama sluznice, kao što su erozije ili ulkusi, niti sa histološkim dokazom izloženosti NSAIL-ovima. Ni dispeptički simptomi ni reaktivna gastropatija ne mogu nam pretkazati teške komplikacije kao krvarenje ili ulkus. Iako histološki nalaz reaktivne gastropatije sugerira uporabu NSAIL-ova, svi ti nalazi zapravo su nespecifični i imaju ograničenu prediktivnu vrijednost koja ograničava kliničku korisnost histološkog promatranja. (Pusztaszer M i sur, 2007.)

3.1.3. OŠTEĆENJE TANKOG CRIJEVA

Direktni kontakt NSAIL-ova sa crijevnom sluznicom ima bitnu ulogu u patogenezi oštećenja u tankome crijevu. Lijekovi koji se brzo apsorbiraju u želucu i duodenumu i ne prolaze enterohepatičnu recirkulaciju, kao što je aspirin, rijetko se povezuju sa oštećenjem tankoga crijeva. Suprotno, NSAIL-ovi kao što je indometacin koji se metabolizira putem enterohepatične cirkulacije povezuje se sa značajnom toksičnošću za crijeva. (Reuter BK i sur, 1997., Somasundaram S i sur, 2000.)

NSAIL-ovi u tankome crijevu izazivaju klinički entitet poznat pod nazivom NSAIL-ovima uzrokovana enteropatija, karakterizirana difuznom intestinalnom upalom i povećanom propusnošću crijevne sluznice. (Bjarnason I i sur,1984., Bjarnason I i sur,1987., Bjarnason I i sur, 1987.)

Klinički se prezentira okultnim krvarenjem, sideropeničnom anemijom, malapsorpcijom i gubitkom proteina. Od ovih znakova, gubitak krvi je klinički najznačajniji. Mnogi pacijenti koji kronično uzimaju NSAIL-ove prezentirat će se fekalnim okultnim krvarenjem i sideropeničnom anemijom te neće imati endoskopski dokazan izvor krvarenja ni iz gornjeg dijela probavnog trakta niti iz kolona koji bi objasnio te simptome. (Morris AJ i sur, 1992., Kepczyk T i Kadakia SC, 1995.) U takvih pacijenata treba posumnjati na enteropatiju uzrokovanu NSAIL-ovima, pri čemu pomaže dijagnostika video kapsulom. (Bjarnason I i sur,1984., Bjarnason I i sur,1987., Bjarnason I i sur, 1987.)

Patofiziološke komponente enteropatije uzrokovane NSAIL-ovima su povećana propusnost sluznice i intestinalna upala. Točan mehanizam nastanka enteropatije nije siguran. Jedan od mogućih načina nastanka enteropatije je taj da NSAIL-ovi uzrokuju disrupciju sluzničke barijere tankoga crijeva koja povećava propusnost za različite tvari, uključujući i bakterije u lumenu crijeva. Bakterijska invazija sluznice crijeva potiče difuznu intestinalnu upalu koja, u kombinaciji sa povećanom intestinalnom propusnošću, može dovesti do malapsorpcijskog sindroma u ovoj enteropatiji.

Povećan porast infiltracije upalnim stanicama pojavljuje se unutar tri sata od primjene NSAIL-ova. (Bjarnason I i sur,1984.)

Nažalost, potrebna je invazivna metoda, biopsija i histološki nalaz da bi se to potvrdilo. Neinvazivna metoda utvrđivanja upale koja zahvaća tanko crijevo obuhvaća intravensku primjenu neutrofila označenih ^{111}Indijem (^{111}In), nakon čega slijedi scintigrafija abdomena. Tako označeni neutrofili nakupljaju se u područjima aktivne upale, upućujući na moguće oštećenje NSAIL-ovima. Oko 50% pacijenata na kroničnoj terapiji NSAIL-ovima imaju scintigram koji pokazuje povećanu upalu dobiven nakupljanjem neutrofila označenih ^{111}Indijem. (Bjarnason I i sur,1984.)

Rijedak oblik enteropatije uzrokovane NSAIL-ovima je tzv. bolest dijafragmi karakterizirana brojnim, tankim septama koje protrudiraju u lumen i koje mogu dovesti do striktura. Smatra se da oštećenje tankog crijeva upalom dovodi do procesa cijeljenja koje rezultira ožiljkavanjem i stvaranjem septi. Opstrukcija crijeva, proljev i gubitak na težini su najčešći simptomi ove bolesti. Za ove lezije se smatra da su karakterističan i vjerojatno jedini patognomoničan znak koji ukazuje na oštećenje
NSAIL-ovima. (Lee F, 1994.) Srednji dio jejunuma i ileum su predilekcijska mjesta za razvoj ovog tipa enteropatije, ali opisane su ove promjene i u desnom kolonu te u duodenumu pacijenata na produljenoj terapiji visokim dozama aspirina. (Thiéfin G i sur, 2000.)

3.1.4. OŠTEĆENJE DEBELOG CRIJEVA

Lezije uzrokovane NSAIL-ovima mogu se razviti u zdravom kolonu ili na mjestima već otprije postojećih bolesti kolona, kao što su divertikularna bolest ili kronična upalna bolest crijeva. U nekim slučajevima primjena NSAIL-ova može otkriti

prethodne nedijagnosticirane bolesti crijeva. Oštećenje kolona uzrokovano NSAIL-ovima najčešće se prezentira nespecifičnim kolitisom, ali ovi lijekovi mogu potaknuti stvaranje lezija koje klinički i patološki mogu oponašati upalnu bolest crijeva. Pacijenti se prezentiraju krvavim proljevima i bolovima u abdomenu, sa korištenjem NSAIL-ova u anamnezi nekoliko dana, mjeseci ili čak godina. (Gibson GR i sur, 1992.)

Kolonoskopija može otkriti difuzno oštećenje kolona i rektuma bez područja zdrave sluznice, nalaz koji podsjeća na ulcerozni kolitis ili na segmentne lezije Crohnove bolesti. Histološki nalaz je nespecifičan sa umjerenom količinom kroničnog upalnog infiltrata u lamini propriji sluznice, dominiraju eozinofili sa apoptozom u bazalnim dijelovima kripti. (Kaufman JH i Taubin HL, 1987.)

Dijagnoza novonastalog kolitisa uzrokovanog NSAIL-ovima je izazovna. Druge dijagnoze se moraju uzeti u obzir, kao što je infektivni kolitis koji također može biti precipitiran NSAIL-ovima, te kronična bolest crijeva otkrivena upotrebom NSAIL-ova. (Kaufman JH i Taubin HL, 1987.)

U situacijama kada ne znamo da li je oštećenje nastalo lijekovima ili je upalna bolest crijeva, biopsija će otkriti bolest u pozadini. Iako je dijagnoza Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa rizični faktor za kolitis povezan s ovim lijekovima, ove bolesti nisu kontraindikacija za njihovo korištenje. Ulkusi u kolonu su također opisani u pacijenata koji uzimaju ove lijekove. (Stamm C i sur, 1994.) Opisane su i strikture u pacijenata na dugotrajnoj terapiji koje podsjećaju na septe u tankom crijevu nastale također primjenom ovih lijekova. (Halter F i sur, 1993.) Najčešći simptomi koji se javljaju su gubitak na težini, bol u abdomenu te promjene u pražnjenju crijeva. Također su opisane akutne komplikacije kao što su opstrukcija (Halter F i sur, 1993.) i perforacija nastale iznad septi u crijevu. Razne studije su pokazale da pacijenti na NSAIL-ovima imaju povećanu incidenciju za razvoj apendicitisa. (Campbell KL i de Baux AC, 1992.) Pacijenti koji koriste NSAIL-ove, a imaju divertikularnu bolest imaju povećan rizik za razvoj divertikulitisa i perforaciju. (Wilson RG i sur, 1990.) Ako nema komplikacija kao što su akutno krvarenje ili perforacija koje zahtijevaju kirurško liječenje, sam prekid korištenja tih lijekova dovodi do povoljnog ishoda. (Pusztaszer M i sur, 2007.)

3.1.5. OŠTEĆENJE REKTUMA I ANUSA

Oštećenje rektuma i anusa uzrokovano NSAIL-ovima nastaje uslijed kronične primjene supozitorija. Javljaju se lezije kao što su erozije ili ulkusi u rektumu te stenoza analnog ruba. Simptomi uključuju analnu bol, tenezme, fekalnu inkontinenciju i rijetko crijevnu opstrukciju. U bolesnika koji uzimaju NSAIL-ove uočene su erozije ili ulkusi nakon relativno kratkog vremena, te lezije su se povukle nakon prekida korištenja tih lijekova. (Gizzi G i sur, 1990) Histološka analiza sluznice pokazuje znakove kronične upale, s dubokim ulceracijama povezanim s uklanjanjem lamine proprije i fibromuskularnom proliferacijom. (Van Gossum A i sur, 1993.) Također su zabilježene anorektalne stenoze, perforacije i rekto-vaginalne fistule nakon dugotrajnog prekomjernog korištenja supozitorija. (de Parades V i sur, 1996.)

3.2. KORTIKOSTEROIDI

Povezanost između primjene kortikosteroida i nuspojava gastrointestinalnog sustava uključujući krvarenje ili perforaciju, izvor rasprave je od 1950-ih. (Conn HO i Poynard T, 1994., Conn HO i Blitzer BL, 1976., Messer J i sur, 1983.)

Budući da su krvarenje i perforacija gastrointestinalnog sustava zbog primjene kortikosteroida rijetki događaji, niti jedno randomizirano kontrolirano ispitivanje nije bilo dovoljno veliko da bi se dokazao povećan rizik za gastrointestinalno krvarenje povezano sa korištenjem kortikosteroida. Vezano za nuspojave kortikosteroida rađeno je nekoliko opservacijskih studija kako bi se razjasnilo uzrokuju li kortikosteroidi gastrointestinalno krvarenje ili ne, ali još uvijek postoji neizvjesnost da li je ovaj štetni učinak posljedica upotrebe kortikosteroida, uporabe drugih lijekova, temeljne bolesti ili drugih uzroka. (Nielsen GL i sur, 2001., Hernandez-Diaz S i Rodriguez LA, 2001., Piper JM i sur, 1991., de Abajo FJ i sur, 2013.)

Iako mnogi gastroenterolozi smatraju da kortikosteroidi nemaju ulcerogenih svojstava, nedavna istraživanja pokazala su da se kortikosteroidi još uvijek smatraju ulcerogenima od strane većine liječnika i da bi većina kliničara liječila pacijente koji primaju kortikosteroide profilaksom za ulkus. (Martinek J i sur, 2010.)

Protuupalni i imunosupresivni učinci glukokortikoida široko se uporabljuju u terapijske svrhe, ali ti isti učinci odgovorni su i za neke od njihovih ozbiljnih štetnih nuspojava.

Visoke doze glukokortikoida uzrokuju razvoj peptičnog ulkusa, vjerojatno zbog supresije lokalnoga imunološkog odgovora usmjerenog prema *Helicobacter pylori.* (Chrousos GP, 2011.) Nadalje, antiinflamatorna i analgetska svojstva kortikosteroida mogu maskirati simptome gastroduodenalnih ulkusa i komplikacija ulkusa te zbog toga mogu odgoditi postavljanje točne dijagnoze. (Narum S i sur, 2014.)

Pacijenti koji su imunosuprimirani kortikosteroidima pod povećanim su rizikom za razvoj malakoplakije u kolonu. (Biggar WD i sur, 1985.) Malakoplakija se javlja kao posljedica neispravne probave enteričkih bakterija u makrofazima. (Mpofu S i sur, 2004.) Ovaj patološki entitet karakterizira kronični granulomatozni upalni odgovor na prisutnost bakterija kao što su *Escherichia coli*, *Klebsiella* i *Staphylococcus aureus*.

Histološki nalaz pokazuje difuznu infiltraciju velikih granuliranih histiocita sa eozinofilnom granuliranom citoplazmom (Von Hansemann stanice) koja sadrži koncentrično slojevite bazofilne inkluzije (Michaelis–Gutman tjelešca). (Biggar WD i sur, 1985.) Te inkluzije mogu sadržavati kalcij ili željezo. (Mpofu S i sur, 2004.)

Klinički se malakoplakija manifestira proljevastim stolicama, abdominalnom boli i rektalnim krvarenjem. Tipične lezije koje se vide kolonoskopski su mali, žuti plakovi. Ipak, pacijenti mogu razviti opstrukciju crijeva zbog masa ili striktura u crijevu. (Guinaudeau E i sur, 2002.)

Češća komplikacija nastala primjenom kortikosteroida je perforacija upaljenih sigmoidnih divertikula. (Mpofu S i sur, 2004.) Kortikosteroidi ometaju popravak crijevne sluznice sprječavajući sintezu proteina, te je takva sluznica sklonija bakterijskoj kolonizaciji. Prostaciklini se sintetiziraju u sluznici crijeva i imaju ulogu u lokalnoj obrani. No kortikosteroidi također ometaju i taj proces inhibirajući sintezu prostaciklina.

Peritonitis razvijen kod ovih pacijenata uglavnom ima tihi tijek jer u upalnim stanicama dolazi do promjena uzrokovanih korištenjem kortikosteroida. (Kaya B i sur., 2012.)

3.3. NATRIJEV POLISTIREN SULFONAT

Natrijev polistiren sulfonat koristi se za liječenje hiperkalemije kod pacijenata sa zatajenjem bubrega i može se ordinirati oralnim putem preko nazogastrične sonde ili kao klizma. Ozljeda uzrokovana ovim lijekom može se pojaviti duž cijelog gastrointestinalnog trakta, ali je najčešća u jednjaku, distalnom kolonu i rektumu. (Wootton FT i sur, 1989., McGowan CE i sur, 2009., Lillemoe KD i sur,1987.)

Ovaj lijek se tipično primjenjuje sa sorbitolom, osmotskim laksativom. (Lillemoe KD i sur,1987.) Sorbitolna komponenta ovog lijeka stvara hiperosmolarno okruženje u lumenu distalnog kolona i rektuma. (Wootton FT i sur, 1989., McGowan CE i sur, 2009., Lillemoe KD i sur,1987.) To dovodi do transmuralne infarkcije zbog brzog premještaja elektrolita u uremičnih pacijenata koji su osjetljiviji zbog gastrointestinalne vaskularne nestabilnosti. (Parfitt J i sur, 2007.) Ovaj lijek dat u obliku klizme ima veću šansu da dovede do komplikacija nego dat oralnim putem, čak može dovesti i do peritonitisa. (Wootton FT i sur, 1989., Harel Z i sur, 2013., Scott TR i sur, 1993.)

Kada se daje u gornji dio gastrointestinalnog sustava, natrijevi kationi se mijenjaju sa vodikovim ionima u kiselom okružju želuca. (Chen Z i sur, 2008.) Također, nakupine kristala natrijeva polistirena adheriraju za površinu sluznice i uzrokuju direktnu ozljedu. (Wootton FT i sur, 1989., McGowan CE i sur, 2009., Lillemoe KD i sur,1987.)

Abraham i sur. 2001. opisali su erozivne i ulcerativne ozljede unutar jednjaka, želuca i duodenuma u pacijenata koji su oralnim putem uzimali ovaj lijek. (Abraham SC i sur, 2001.) Bitno je da su ove lezije gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava reverzibilne i da ne dovode do ozbiljnih komplikacija. (Parfitt J i sur, 2007.)

Ovaj lijek daje specifičan histološki nalaz gdje se pronalaze romboidni ili trokutasti, nepolarizirani bazofilni kristali. Nalaze se adherirani uz površinu epitela ili unutar upalnog eksudata. (Rashid A i Hamilton SR, 1997.) Kristali prikazuju karakterističan mozaički uzorak koji sliči ribljim ljuskicama. (Chen Z i sur., 2008.)

3.4. MIKOFENOLAT MOFETIL

Mikofenolat mofetil je imunosupresivni lijek koji se koristi u sprječavanju odbacivanja presatka solidnih organa, koštane srži i matičnih stanica. To je prolijek koji se konvertira u metabolički aktivnu mikofenoličnu kiselinu, koja nekompetitivno inhibira inozin 5′-monofosfat dehidrogenazu u *de novo* sintezi purina. Mikofenolat mofetil smanjuje proliferaciju T i B limfocita i proizvodnju protutijela. (Sievers TM i sur, 1997.) Gastrointestinalni simptomi uzrokovani ovim lijekom pojavljuju se u oko 45% pacijenata, a očituju se mučninom, povraćanjem, proljevom i bolovima u abdomenu. (European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group, 1995., Behrend M,

2001.) Komplikacije mogu biti blage, ali dovesti i do malapsorpcije opasne po život. (Panarelli N, 2014.)

Iako uglavnom pogađa donji dio gastrointestinalnog sustava, promjene su nađene i u gornjem dijelu sustava. (Berribi C i sur, 2000., Papadimitriou JC i sur, 2003., Papadimitriou JC i sur, 2001., Parfitt JR i sur, 2008.)

Ozljeda gastrointestinalnog sustava uzrokovana ovim lijekom nastaje zbog povećane apoptoze, u toj mjeri da imitira graft-versus-host bolest. (Papadimitriou JC i sur, 2001.) Mehanizam koji dovodi do ove promjene nije u potpunosti razjašnjen. (Chen Z. i sur, 2008.) Neki autori smatraju da lokalno oštećenje tkiva otpušta limfokine koji potiču imunološki posredovanu ozljedu sluznice. Drugi smatraju da limfocitna deplecija čini sluznicu podložnijom djelovanju infekcija. (Papadimitriou JC i sur, 2001., Maes BD i sur, 2003.) Također je moguće da se enterociti ne mogu regenerirati kada je blokirana sinteza purina. (Panarelli N, 2014.)

Ozljeda gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava uzrokovana mikofenolat mofetilom ima jedinstveni histološki uzorak, ali pronalazak tog uzorka ne smije biti indikacija za smanjenje lijeka kada je taj lijek prijeko potreban za prevenciju odbacivanja presatka. (Chen Z i sur., 2008.)

Enterokolitis uzrokovan mikofenolat mofetilom stvara histološke promjene slične onima u graft-versus-host bolesti, ponajprije u postojanju apoptoze, dovodi do gubitka i dilatacije kripti, te do nakupina rezidualnih endokrinih stanica.

Razlikovanje toksičnosti uzrokovane mikofenolat mofetilom ili akutnom graft-versus-host bolešću predstavlja veliki dijagnostički izazov za patologe i kliničare. (Papadimitriou JC i sur, 2001., Papadimitriou JC i sur, 2003., Parfitt JR i sur, 2008.) Međutim, Star i sur. identificirali su nekoliko bitnih razlika. U grupi pacijenata koji su uzimali ovaj lijek našli su veću gustoću eozinofila u lamini propriji, ali manje agregata endokrinih stanica i manje apoptoza nego u pacijenata sa graft-versus-host bolesti. (Star KV i sur, 2013.)

4. LIJEKOVI KOJI OŠTEĆUJU GORNJI GASTROINTESTINALNI TRAKT

4.1. TETRACIKLINI

Tetraciklini su bakteriostatski antibiotici širokog spektra. Tetraciklini, a osobito doksiciklin mogu u gotovo 45% slučajeva dovesti do razvoja ezofagitisa. Ozljeda jednjaka zbog uporabe tetraciklina vrlo je česta u adolescentnoj dobi jer se koristi u liječenju akni. (Biller JA i sur, 1992.)

Tetraciklini uzrokuju oštećenje sluznice direktnim kaustičnim djelovanjem, stvarajući nizak pH okolne sluznice (pH<3), te se direktno absorbiraju u dublje slojeve sluznice. (Leber A i sur, 2012.; Panarelli N, 2014.) Nadalje, oblik preparata čimbenik je koji pridonosi mogućem oštećenju, pri čemu veći rizik predstavljaju kapsule koje zbog svoje želatinozne strukture imaju tendenciju prijanjanja za sluznicu jednjaka. (Corleto VD i sur, 2007.)

Ezofagealna ozljeda, endoskopski, često se prezentira diskretnim ulkusom u središnjem dijelu jednjaka. (Al-Mofarreh MA i Al Mofleh IA, 2003.)

Smatra se da je to predilekcijsko mjesto zbog moguće kompresije aortnog luka ili povećanog lijevog atrija na jednjak. Histološki, nalazi se akutna upala sa gubitkom površine epitela, taloženjem fibrina i infiltracijom polimorfonukleara. (Akbayir N i sur, 2002.)

Klinički, pacijenti se prezentiraju kombinacijom odinofagije, disfagije i retrosternalne boli. Simptomi se uglavnom manifestiraju unutar nekoliko sati ili dana od početka korištenja lijeka. (Al-Mofarreh MA i Al Mofleh IA, 2003.)

Liječenje ovakvih ozljeda se sastoji od prekida korištenja lijeka i supresije želučane kiseline, pri čemu se simptomi uglavnom povuku unutar tjedan dana. (Yap I i sur, 1993.) Komplikacije kao što su perforacija ili stvaranje striktura su rijetke. (Leber A i sur, 2012.)

4.2. BISFOSFONATI

Bisfosfonati su lijekovi koji sprječavaju reapsorpciju kosti posredovanu osteoklastima zbog čega se koriste u liječenje osteoporoze, Pagetove bolesti i maligne hiperkalcemije. (Lanza FL, 2002.)

Toj skupini lijekova pripadaju alendronat, pamidronat i etidronat, te noviji bisfosfonati risedronat, tiludronat i ibandronat. (Bikle DD, 2011.)

Bisfosfonati, u najvećem slučaju alendronat, imaju potencijal uzrokovanja ezofagitisa, ezofagealnih i želučanih ulkusa te ezofagealnih striktura. (Graham DY, 2002.)

Mehanizam kojim alendronat oštećuje sluznicu jednjaka temelji se na djelovanju slobodnih radikala nastalih tijekom oksidacije postraničnog amino lanca (Cameron RB, 1997.) te također na nespecifičnoj iritaciji tijekom produljenog kontakta lijeka sa sluznicom jednjaka (Abraham S i sur., 1999.).

Endoskopski oštećenje sluznice jednjaka uzrokovano bifosfonatima očituje se erozijama ili ulceracijama koje su prekrivene fibrinom, te uglavnom smještene u distalnom dijelu jednjaka. Na histološkom nalazu vidljive su uz nekroze, fibrinsko-purulentan materijal i granulacijsko tkivo karakteristično za bilo koji ulkus. Također u 60% biopsija može biti prisutan i žuti polarizirani kristalni strani materijal s multinuklearnim orijaškim stanicama (u 30% biopsija) što je karakterističan nalaz za oštećenje uzrokovano bifosfonatima. (Abraham S i sur, 1999.)

Simptomi odinofagije i disfagije uzrokovani ozljedom jednjaka uglavnom se povlače nakon prekida korištenja ovog lijeka. (Lufkin EG i sur, 1994.) Većina ozljeda nastane unutar prvog mjeseca korištenja i najviše je povezana sa nepravilnim doziranjem samog lijeka. (de Groen PC i sur, 1996.) Kod pacijenata s poznatim bolestima jednjaka (ahalazija, ulkus, strikture) navedene lijekove bi trebalo izbjegavati, tj. zamijeniti s lijekom koji neće dovesti do daljnjeg oštećenja sluznice. (Chen Z i sur, 2009.)

Prilikom propisivanja ovih lijekova svim pacijentima potrebno je naglasiti da uzimaju lijek sa barem 240 ml vode te da barem 30 minuta nakon uzimanja lijeka ostanu u uspravnom položaju. (Pusztaszer M i sur, 2007.)

Osobe koje imaju predispoziciju za ozljedu jednjaka alendronatom, a moraju koristiti bisfosfonate u svom liječenju, mogu pokušati primjenom drugih bisfosfonata. Među oralnim bisfosfonatima, risedronat ima minimalnu gastrointestinalnu toksičnost te u kliničkoj praksi, pacijenti imaju manje gastrointestinalnih nuspojava u odnosu na alendronat. (Castell DO, 2016.)

4.3. ANTIMITOTIČKI LIJEKOVI - KOLHICIN I PAKLITAKSEL

Kolhicin i paklitaksel su alkaloidni pripravci koji citotoksičnim efektom djeluju na određene stanice inhibirajući mitozu. Kolhicin se koristi u liječenju gihta i drugih reumatoloških poremećaja, te suprimira proliferaciju upalnih stanica i fibroblasta. (Andreu JM i Timasheff SN, 1982.)

Paklitaksel je kemoterapeutik koji se koristi u liječenju tumora dojke, jednjaka i pluća. Mitotička inhibicija paklitakselom prvenstveno cilja proliferaciju malignih stanica. (Rowinsky EK i Donehower RC, 1995., Hruban RH i sur, 1989.)

Ni kolhicin ni paklitaksel nisu u potpunosti ciljno specifični, tako da su i sve stanice koje se brzo dijele u organizmu podložne utjecaju ovih lijekova. Ovi lijekovi mogu dovesti do zatajenja više organskih sustava, uključujući i do supresije koštane srži, renalnog zatajenja i zatajenja dišnog sustava. (Hruban RH i sur, 1989.) Oštećenje ovim lijekovima prezentira se grčevima, bolovima u abdomenu i proljevom. (Pusztaszer M i sur, 2007.) Simptomi su uglavnom blagi, ali može doći do teškog povraćanja i proljeva koji mogu dovesti do sindroma nalik na koleru sa dehidracijom i šokom. (Race TF, 1970.)

Kolhicin uglavnom djeluje na antrum želuca i duodenum. (Cryer B i sur, 1995.)

Zbog toksičnosti kolhicina mogu se vidjeti različiti histološki nalazi kao što su mitoze u metafazi, epitelne pseudostratifikacije, gubitak polariteta i apoptoze. (Hruban RH i sur, 1989.) Histološki nalaz epitelne pseudostratifikacije i gubitka polariteta uzrokovan primjenom kolhicina može oponašati epitelnu displaziju. (Finger JE i Headington JT, 1963.) Manjak nuklearne hiperkromazije ili atipije te očuvanje mukozne arhitekture pomažu u razlikovanju epitelne displazije od oštećenja nastalog kolhicinom. (Iacobuzio-Donahue CA i sur, 2001.)

Paklitaksel jače oštećuje jednjak nego želudac (Hruban RH i sur, 1989.) te uz zaustavljanje mitoze uzrokuje koagulacijsku nekrozu epitela, čega nema kod oštećenja uzrokovanog kolhicinom. (Finger JE i Headington JT, 1963.)

4.4. OZLJEDA POVEZANA S ODLAGANJEM ŽELJEZA

Preparati željeza su oralni pripravci koji se koriste u liječenju anemije. Terapeutske doze uglavnom dovode do blage ozljede koja se najčešće pojavljuje u želucu (gastritis), iako se može pojaviti i u jednjaku i duodenumu. Teške ozljede u obliku striktura jednjaka i perforacije pojavljuju se pri većim dozama, većinom u pedijatrijskoj populaciji. (Abbarah TR i sur, 1976)

Ozljeda gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta uzrokovana primjenom željeza nastaje oštećenjem na dva načina. Jedan mehanizam ozljede, uglavnom nađen u jednjaku ali se može pojaviti i u želucu, sastoji se od kemijske opekline sa erozivnom ozljedom i smeđe-crnim kristalnim materijalom unutar slojeva sluznice. Ovaj tip ozljede se pronalazi kod pacijenata koji su stariji i koji imaju ostale rizike za ezofagitis uzrokovan lijekovima, kao što je polifarmacija, smanjena produkcija sline i produljeno vrijeme u ležećem položaju. Drugi mehanizam ozljede koji se može naći u želucu i duodenumu, sastoji se od taloženja željeza unutar epitela, lamine proprije i unutar žlijezda. (Haig A i Driman DK, 2006.)

Ozljeda željezom je česta, nađe se u približno 1% svih biopsija želuca. (Abraham SC i sur, 1999.) Depoziti željeza se pojavljuju kao izvanstanične nakupine grubog, žuto-smeđeg kristalnog i fibrinskog materijala koje su koncentrirane u površinskoj lamini propriji, oko žila, te unutar vaskularnih tromba. Okolna sluznica sadrži područja sa erozijama i ulkusima sa fragmentima željeza uklopljenih u debris i granulacijsko tkivo. (Panarelli N, 2014.)

Uobičajene neželjene pojave tijekom liječenja oralnim preparatima željeza jesu mučnina, nelagoda u epigastriju, grčevite boli u abdomenu, opstipacija ili pak proljev. Te su pojave tipično ovisne o dozi i može ih se ublažiti ili izbjeći primjenom manjih doza ili uzimanjem tableta neposredno nakon ili uz obrok. (Masters SB, 2011.)

5. LIJEKOVI KOJI OŠTEĆUJU DONJI GASTROINTESTINALNI TRAKT

5.1. ANTIBIOTICI

Normalna flora crijeva sastoji se od složene zajednice različitih mikroorganizama. Zdrava i normalna mikroflora crijeva bitna je za zdravlje domaćina. Neravnoteža mikroflore predisponira pojavi bolesti te doprinosi razvoju i dugotrajnosti različitih bolesti. (Sekirov I i sur., 2008.)

Brojni lijekovi su povezani sa oštećenjem kolona tako što mijenjaju normalnu floru crijeva, te na taj način mogu poticati probavne infekcije koje se manifestiraju infektivnim kolitisom. (Feurle GE i sur, 1999.)

Pseudomembranozni kolitis je često izazvan antibioticima, jer *Clostridium difficile* proliferira u gastrointestinalnom traktu kada je normalna flora crijeva izmijenjena upotrebom antibiotika. Antibiotici koji se najviše povezuju sa ovim tipom kolitisa su ampicilin, amoksicilin, penicilin, klindamicin, cefalosporini i trimetoprim-sulfametoksazol. (Cappell MS, 2004.) Patogeni sojevi *Clostridium difficile* proizvode enterotoksin (toksin A) i citotoksin (toksin B) koji uzrokuju oštećenje sluznice i upalu crijeva. (Riegler M i sur, 1995.)

Proliferacija *Clostridium difficile* nastala zbog primjene ovih antibiotika može se manifestirati asimptomatskom infekcijom, proljevom bez kolitisa, nepseudomembranoznim kolitisom sa ili bez proljeva, pseudomembranoznim kolitisom te fulminantnim kolitisom. (Kelly C i sur, 1994.)

Pacijenti sa teškim simptomima (učestalost stolice veća od tri po danu, proljevaste ili krvave stolice, abdominalni grčevi, dehidracija, leukociti u stolici, leukocitoza, hipoalbuminemija ili vrućica) zahtjevaju hitnu dijagnostičku obradu. (Katz DA i sur, 1996., Bartlett JG, 1996.)

Pseudomembranozni kolitis klinički se manifestira proljevastim stolicama, vrućicom, bolnim ili osjetljivim abdomenom te leukocitozom. Dijagnoza se postavlja kolonoskopijom gdje se pronalaze žućkasti plakovi pseudomembrana koje prekrivaju sluznicu kolona, ili detekcijom toksina *Clostridium difficile* u stolici. Mikroskopski nalaz pseudomembranoznog kolitisa prikazuje dilatirane i oštećene kripte prekrivene

eksudatima neutrofila, sluzi i fibrina, koji formiraju žute membrane vidljive na kolonoskopiji. (Kato S i sur, 1995.)

Ampicilin, amoksicilin i eritromicin povezani su sa hemoragičnim kolitisom koji se kod pacijenata razlikuje od pseudomembranoznog kolitisa po nepostojanju pseudomembrana u kolonu niti toksina *Clostridium difficile* u stolici. (Kato S i sur, 1995.) Klinički se hemoragični kolitis očituje krvavim proljevastim stolicama i abdominalnim grčevima, te pretežno zahvaća desni kolon. Smatra se da je mehanizam koji se odnosi na razvoj hemoragičnog kolitisa prerastanje patogena koji nije *Clostridium difficile*, nego vjerojatno *Klebsiella oxytoca.* (Pusztaszer M i sur, 2007.)

Akutni segmentalni hemoragični kolitis je rijetka komplikacija oralnog liječenja penicilinom ili derivatima penicilina. (Toffler R i sur, 1978.) Tipični simptomi su akutni hemoragični proljev i bolni grčevi u abdomenu koji počinju nakon 4 dana oralne terapije penicilinom. Bolesnici su obično negativni na *Clostridium difficile*. Nalazi kolonoskopije uključuju submukozno krvarenje, difuzni edem sluznice, te u nekim slučajevima erozije ili ulceracije. Smještene su uglavnom u debelom crijevu, ali pseudomembrane nisu prisutne. Primjena penicilina se odmah mora prekinuti. (Mrowka C i sur, 1990., Flueckiger T i sur, 1992., Benz C i sur, 1994.)

5.2. ESTROGEN, ERGOTAMIN I KOKAIN

Djelovanje ovih lijekova povezuje se sa oštećenjem kolona. Oštećenje se prezentira ishemijskim kolitisom. (Cappell MS, 2004., Freudenberger RS i sur, 1990., Linder JD i sur, 2000., Stillman AE i sur, 1977., McClennan BL, 1976., Friedel D i sur, 2001., Beyer KL i sur, 1991., Rashid A i Hamilton SR, 1997.)

Ishemijski kolitis smatra se bolešću starije populacije, gdje se češće javlja kod muškaraca, često povezan sa kardiovaskularnim bolestima, dijabetesom, zatajenjem bubrega i hematološkim bolestima. (Zervoudis S i sur., 2008. Preventza O i sur., 2001.) No dijagnoza ishemijskog kolitisa kod mlađe osobe uvijek treba pobuditi sumnju na korištenje ovih lijekova. (Parfitt J i sur, 2007.) Preventza i sur. su u svojem istraživanju na 39 mlađih odraslih osoba sa ishemijskim kolitisom pokazali da su žene pogođene dva puta češće nego muškarci, te da je 52% žena koristilo oralne kontraceptive u vrijeme postavljanja dijagnoze. 10% pacijenata je uzimalo ergotamin,

dok se u 50% pacijenata nije mogao identificirati rizični faktor. (Preventza O i sur., 2001.)

Estrogeni dovode do hiperkoagulabilnog stanja te se u nekoliko pacijenata koji su razvili ishemijski kolitis pronašla i mezenterijska venska tromboza, uglavnom u području rektuma i splenične fleksure. (Cappell MS, 2004., Deana DG i Dean PJ, 1995.)

Ergotamin, koji se koristi u liječenju migrenskih glavobolja, izaziva lokaliziranu ishemiju zbog vazospazma te na taj način dovodi do proktitisa sa plitkim rektalnim ulkusima. (Cappell MS, 2004., Stillman AE i sur, 1977.) Anorektalne ulceracije su opisane u pacijenata koji koriste supozitorije koji sadržavaju ergotamin u suvišku. Značajke takvih ulkusa su odsutnost prolapsa sluznice, nedostatak konstipacije u anamnezi te brzo cijeljenje nakon prekida korištenja lijeka. (Eckardt VF i sur, 1986.)

Kokain je jak simpatomimetski mezenterički vazokonstriktor koji dovodi do ishemije tankog ili debelog crijeva, u toj mjeri da je potrebna laparotomija gangrenoznog dijela. (Cappell MS, 2004., Linder JD i sur, 2000., Montgomery EM i Riddell RH, 2004.) Preventza i sur. opisali su endoskopske promjene sluznice crijeva nakon primjene kokaina koje uključuju edem, eritem, površinske ulceracije, submukozno krvarenje, nekrozu sluznice i strikture kolona. (Preventza O i sur., 2001.)

5.3. LAKSATIVI

Mnogi pacijenti koriste laksative, te neki od njih dovode do melanoze kolona. Melanoza je stanje koje se očituje tamno-smeđom pigmentacijom kolona koja se pojavljuje kada laksativi sadrže antrakinone. (Ghadially FN i Walley VM, 1994.)
“Antrakinoni pripadaju skupini stimulirajućih laksativa koji potiču motoričku aktivnost debelog crijeva. Ovi laksativi se slabo apsorbiraju, a nakon hidrolize u debelom crijevu potiču crijevnu motoriku 6 do 12 sati nakon oralne primjene te unutar 2 sata kada se daju rektalno.” (McQuid KR, 2017.)
Melanoza kolona može se razviti unutar nekoliko mjeseci uporabe, te nestati unutar nekoliko mjeseci nakon prekida korištenja laksativa. (Ghadially FN i Walley VM, 1994.) Histologija pokazuje prisutnost pigmenta nalik na lipofuscin unutar makrofaga. Negativan nalaz željeza unutar makrofaga može pomoći prilikom diferenciranja

između melanoze kolona i nakupljanja hemosiderina unutar makrofaga zbog krvarenja. Čini se da je melanoza kolona nespecifični marker povećane apoptoze s mnogo mogućih uzroka, a uporaba laksativa je samo jedan od njih. (Byers RJ i sur, 1997.)

6. ZAKLJUČAK

Gastrointestinalna oštećenja lijekovima sve su češća i važno je obratiti pozornost na mogućnost tih oštećenja tijekom propisivanja određenih lijekova.

Neki lijekovi oštećuju samo dijelove gastrointestinalnog sustava, dok neki oštećuju cijeli gastrointestinalni sustav.

Lijekovi kao što su tetraciklini, bisfosfonati, antimitotički lijekovi uglavnom uzrokuju oštećenja gornjeg dijela gastrointestinlanog sustava. U jednjaku i želucu dovode do upalnih promjena koje u nekim slučajevima mogu dovesti i do perforacije tih dijelova. Pojava naglo nastale retrosternalne boli ili odinofagije te pojava dispeptičkih simptoma nekoliko sati nakon uzimanja određenih lijekova kao što su tetraciklini treba pobuditi sumnju na oštećenje uzrokovano lijekovima.

Oštećenje donjeg dijela gastrointestinalnog sustava može nastati primjenom lijekova kao što su antibiotici, ergotamin, estrogen i laksativi. Antibiotici mijenjaju normalnu floru crijeva, što dovodi do infektivnog i hemoragičnog kolitisa. Kolitis se prezentira krvavim proljevastim stolicama, vrućicom, bolnim ili osjetljivim abdomenom te leukocitozom. Ergotamin i estrogen uzrokuju ishemijski kolitis koji može dovesti i do ulceracija.

Lijekovi koji u najvećoj mjeri oštećuju cijeli gastrointestinalni sustav su nesteroidni antiinflamatorni lijekovi. Mogućem oštećenju najviše su izloženi stariji ljudi koji kronično koriste ove lijekove zbog svog analgetskog i protuupalnog djelovanja. U želucu uzrokuju reaktivnu gastropatiju koja se manifestira dispeptičkim simptomima, dok u tankome crijevu dovode do enteropatije uzrokovane NSAIL-ovima. Enteropatija se prezentira okultnim krvarenjem, sideropeničnom anemijom, malapsorpcijom i gubitkom proteina.

Važno je znati da postoji mogućnost oštećenja gastrointestinalnog sustava pojedinim lijekovima. Rizičnim skupinama pacijenata bitno je napomenuti mjere opreza te način uzimanja određenih lijekova. Vrlo je važna pravilna suradnja i komunikacija među doktorima različitih specijalizacija. Na taj način poboljšat će se dijagnoza i prepoznavanje takvih slučajeva, što će ujedno i poboljšati skrb za samog pacijenta.

7. ZAHVALE

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Anni Mrzljak na uloženom trudu i vremenu, te na pomoći pruženoj prilikom izrade ovog rada.

Zahvaljujem svojim prijateljima koji su uvijek bili uz mene i pružali veliku podršku.

Posebno zahvaljujem svojim roditeljima Mirjani i Jadranku i sestri Teni koji su sa mnom proživljavali ovih šest godina.

8. LITERATURA:

1. Abbarah TR, Fredell JE, Ellenz GB. Ulceration by oral ferrous sulfate. J Am Med Assoc. 1976;236(20):2320.
2. Abid S, Mumtaz K, Jafri W, Hamid S, Abbas Z, Shah H et al. Pill-Induced Esophageal Injury: Endoscopic Features and Clinical Outcomes. Endoscopy. 2005;37(8):740-744.
3. Abraham SC, Cruz-Correa M, Lee LA, Yardley JH, Wu TT. Alendronate-associated esophageal injury: pathologic and endoscopic features**.** Modern Pathology 1999 Dec;12(12):1152-7.
4. Abraham SC, Yardley JH, Wu TT. Erosive injury to the upper gastrointestinal tract in patients receiving iron medication: an underrecognized entity. Am J Surg Pathol. 1999;23(10): 1241–1247.
5. Abraham S, Bhagavan B, Lee L, Rashid A, Wu T. Upper Gastrointestinal Tract Injury In Patients Receiving Kayexalate (Sodium Polystyrene Sulfonate) In Sorbitol. The American Journal Of Surgical Pathology. 2001;25(5):637-644.
6. Akbayir N, Alkim C, Erdem L, Sakiz D, Sokmen HM. A case report of doxycycline induced esophageal and gastric ulcer. Turk J Gastroenterol. 2002;13(4):232–235
7. Al-Mofarreh M, Al Mofleh IA. Esophageal ulceration complicating doxycycline therapy. World Journal of Gastroenterology. 2003;9(3):609.
8. Andreu JM, Timasheff SN. Interaction of tubulin with single ring analogues of colchicine. Biochemistry. 1982;21(3):534–543.
9. Bartlett JG. Management of *Clostridium difficile* infection and other antibi-otic-associated diarrhoeas. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996; 8:1054 – 61
10. Behrend M. Adverse gastrointestinal effects of mycophenolate mofetil. Drug Safety. 2001;24(9):645-663.
11. Benz C, Kohler B, Riemann JF. Acute segmental hemorrhagic penicillin-associated colitis in a 32-year-old patient. Leber Magen Darm 1994; 24:171 – 3.
12. Berribi C, Loirat C, Jacqz-Aigrain E. Mycophenolate mofetil may induce apoptosis in duodenal villi. Pediatr Nephrol 2000;14:177–8
13. Beyer K, Bickel J, Butt J. Ischemic colitis associated with dextroamphetamine use. Journal of Clinical Gastroenterology. 1991;13(2):198-201.

14. Biggar WD, Crawford L, Cardella C, Bear RA, Gladman D, Reynolds WJ. Malakoplakia and immunosuppressive therapy: Reversal of clinical and leukocyte abnormalities after withdrawal of prednisone and azathioprine. Am J Pathol. 1985;119: 5–11
15. Biller J, Flores A, Bule T, Mazor S, Katz A. Tetracycline-induced esophagitis in adolescent patients. The Journal of Pediatrics. 1992;120(1):144-145.
16. Bikle DD. Lijekovi s učincima na homeostazu minerala kosti. U: Vladimir T, Klarica M, Šalković-Petrišić M., ur. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str 759.
17. Bjarnason I, So A, Levi A, Peters T, Williams P, Zanelli G et al. Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis: Effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. The Lancet. 1984;324(8413):1171-1174.
18. Bjarnason I, Williams P, Smethurst P, Peters T, Levi A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostaglandins on the permeability of the human small intestine. Gut. 1986;27(11):1292-1297.
19. Bjarnason I, Prouse P, Smith T, Gumpel M, Zanelli G, Smethurst P et al. Blood and protein loss via small-intestinal inflammation induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. The Lancet. 1987;330(8561):711-714.
20. Bjarnason I, Zanelli G, Smith T, Prouse P, Williams P, Smethurst P et al. Nonsteroidal antiinflammatory drug-induced intestinal inflammation in humans. Gastroenterology. 1987;93(3):480-489.
21. Bjarnason I, Price A, Zanelli G, Smethurst P, Burke M, Gumpel J et al. Clinicopathological features of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced small intestinal strictures. Gastroenterology. 1988;94(4):1070-1074.
22. Byers R, Marsh P, Parkinson D, Haboubi N. Melanosis coli is associated with an increase in colonic epithelial apoptosis and not with laxative use. Histopathology. 1997;30(2):160-164.
23. Cameron RB. Esophagitis dissecans superficialis and alendronate: case report. Gastrointest Endosc. 1997;46(6):562–563.
24. Campbell K, De Beaux A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and appendicitis in patients aged over 50 years. British Journal of Surgery. 1992;79(9):967-968.
25. Cappell MS (2004) Colonic toxicity of administered drugs and chemicals. Am J Gastroenterol 99: 1175–1190

26. Castell DO. (2016) Medication-induced esophagitis [Internet]. Uptodate.com. 2017 [cited 5 May 2017]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/medication-induced-esophagitis
27. Chan F, Hung L, Suen B, Wu J, Lee K, Leung V et al. Celecoxib versus Diclofenac and Omeprazole in Reducing the Risk of Recurrent Ulcer Bleeding in Patients with Arthritis. New England Journal of Medicine. 2002;347(26):2104-2110.
28. Chen Z, Scudiere J, Montgomery E. Medication-induced upper gastrointestinal tract injury. Journal of Clinical Pathology. 2008;62(2):113-119.
29. Chrousos GP. Hormoni kore nadbubrežne žlijezde i njihovi antagonisti. U: Vladimir T, Klarica M, Šalković-Petrišić M., ur. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str 686.
30. Conn HO, Blitzer BL. Nonassociation of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer. N Engl J Med 1976;294:473–9. 3.
31. Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. J Intern Med 1994;236:619–32. 2.
32. Corleto V. A case of oesophageal ulcer developed after taking homeopathic pill in a young woman. World Journal of Gastroenterology. 2007;13(14):2132.
33. Cryer B, Luk G, Feldman M. Effects of very low doses of aspirin (ASA) on gastric, duodenal & rectal prostaglandins(PGs) & mucosal injury. Gastroenterology. 1995;108(4):A77.
34. de Abajo F, Gil M, Bryant V, Timoner J, Oliva B, García-Rodríguez L. Upper gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, other drugs and interactions: a nested case–control study in a new general practice database. European Journal of Clinical Pharmacology. 2012;69(3):691-701.
35. de Groen P, Lubbe D, Hirsch L, Daifotis A, Stephenson W, Freedholm D et al. Esophagitis associated with the use of alendronate. New England Journal of Medicine. 1996;335(14):1016-1021.
36. Deana DG, Dean PJ. Reversible ischemic colitis in young women. Association with oral contraceptive use. Am J Surg Pathol 1995;19: 454 - 62.
37. Deeks J. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. BMJ. 2002;325(7365):619-619.

38. Eckardt V, Kanzler G, Remmele W. Anorectal Ergotism: Another Cause of Solitary Rectal Ulcers. Gastroenterology. 1986;91(5):1123-1127.
39. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group. Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporine and corticosteroids for prevention of acute rejection. Lancet. 1995;345(8961):1321–1325.
40. Feldman M, Jensen PJ (2015). Classification and diagnosis of gastritis and gastropathy [Internet]. Uptodate.com. 2017 [cited 9 May 2017]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/classification-and-diagnosis-of-gastritis-and-gastropathy
41. Fennerty M. NSAID-related gastrointestinal injury. Postgraduate Medicine. 2001;110(3):87-94.
42. Feurle GE, Bartz KO, Schitt-Graff A. Lymphocytic colitis induced by ticlopidine. Z Gastroenterol 1999; 37:1105–1108.
43. Finger J, Headington J. Colchicine-Induced Epithelial Atypia. American Journal of Clinical Pathology. 1963;40(6):605-609.
44. Flueckiger T, Froehli P, Baltisser I. Antibiotic-associated segmental hem-orrhagic colitis: a case report. Z Gastroenterol 1992; 30:262 – 3.
45. Freudenberger R. Intestinal Infarction after Intravenous Cocaine Administration. Annals of Internal Medicine. 1990;113(9):715.
46. Friedel D, Thomas R, Fisher R. Ischemic colitis during treatment with alosetron. Gastroenterology. 2001;120(2):557-560.
47. Geboes K, Hertogh G, Ectors N. Drug-induced pathology in the large intestine. Current Diagnostic Pathology. 2006;12(4):239-247.
48. Ghadially FN, Walley VM (1994) Melanoses of the gastrointestinal tract. Histopathology. 1994;25: 197–207
49. Gibson G. Colitis induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Report of four cases and review of the literature. Archives of Internal Medicine. 1992;152(3):625-632.
50. Gizzi G, Villani V, Brandi G, Paganelli G, Di Febo G, Biasco G. Anorectal Lesions In Patients Taking Suppositories Containing Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (Nsaid). Endoscopy. 1990;22(03):146-148.
51. Guinaudeau E, Person B, Valo I, Tuech JJ , Rousselet MC. Colonic malacoplakia and ulcerative colitis: report of a case. Gastroenterol Clin Biol. 2002;26: 174–17

52. Haig A, Driman DK. Iron-induced injury to the upper gastrointestinal tract. Histopathology 2006;48:808 - 12.
53. Hall JE, Guyton AC. Fiziologija gastrointestinalnih poremećaja. U: Andreis I, Kukolja - Taradi S, Taradi M., ur. Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. Str 843.
54. Halter F, Weber B, Huber T, Eigenmann F, Frey M, Ruchti C. Diaphragm Disease Of The Ascending Colon. Journal of Clinical Gastroenterology. 1993;16(1):74-80.
55. Harel Z, Harel S, Shah P, Wald R, Perl J, Bell C. Gastrointestinal adverse events with sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) use: a systematic review. The American Journal of Medicine. 2013;126(3):264.e9-264.e24.
56. Hernandez-Diaz S, Rodriguez LA. Steroids and risk of upper gastrointestinal complications. Am J Epidemiol 2001;153:1089–93.
57. Hruban R, Yardley J, Donehower R, Boitnott J. Taxol toxicity. Epithelial necrosis in the gastrointestinal tract associated with polymerized microtubule accumulation and mitotic arrest. Cancer. 1989;63(15):1944-1950.
58. Iacobuzio-Donahue C, Lee E, Abraham S, Yardley J, Wu T. Colchicine toxicity. The American Journal of Surgical Pathology. 2001;25(8):1067-1073.
59. Jones R. Efficacy and safety of COX 2 inhibitors. BMJ. 2002;325(7365):607-608.
60. Kaya B, Aras O, Bat O, Bulut NE, Memısoglu K. Steroid-induced sigmoid diverticular perforation in a patient with temporal arteritis: A rare clinical pathology. Clinical Medicine Insights: Pathology. 2012;5:11-4
61. Kato S, Ebina K, Ozawa A, Naganuma H, Nakagawa H. Antibiotic-associated hemorrhagic colitis without Clostridium difficile toxin in children. The Journal of Pediatrics. 1995;126(6):1008-1010.
62. Katz DA, Lynch ME, Littenberg B. Clinical prediction rules to optimize cytotoxin testing for *Clostridium difficile* in hospitalized patients with diarrhea. Am J Med 1996; 100:487 – 95
63. Kaufmann H, Taubin HL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs activate quiescent inflammatory bowel disease. Annals Of Internal Medicine. 1987;107(4):513.
64. Kelly C, Pothoulakis C, LaMont J. Clostridium difficile colitis. New England Journal of Medicine. 1994;330(4):257-262.

65. Kepczyk M, Kadakia C. Prospective evaluation of gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. Digestive Diseases and Sciences. 1995;40(6):1283-1289.
66. Kikendall J. Pill Esophagitis. Journal of Clinical Gastroenterology. 1999;28(4):298-305.
67. Kikendall J. Pill - induced esophagitis. Gastroenterol Hepatol (NY). 2007 Apr; 3(4): 275–276.
68. Langman MJ. Epidemiologic evidence on the association between peptic ulceration and antiinflammatory drug use. Gastroenterology. 1989;96(2 Pt 2 Suppl):640–646.
69. Lanza FL. Gastrointestinal adverse effects of bisphosphonates: etiology, incidence and prevention. Treat Endocrinol 2002;1:37–43
70. Leber A, Stall J. Simultaneous Esophageal and Gastric Ulceration Due to Doxycycline Ingestion: Case Report and Review of the Literature. Gastroenterology Research. 2012;.5(6): 236–238
71. Lee F. Drug-related pathological lesions of the intestinal tract. Histopathology. 1994;25(4):303-308.
72. Lewis J, Kimmel S, Localio A, Metz D, Farrar J, Nessel L et al. Risk of serious upper gastrointestinal toxicity with over-the-counter nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Gastroenterology. 2005;129(6):1865-1874.
73. Lillemoe KD, Romdo JL, Hamilton SR, Pennington LR, Burdick JF, Williams GM. Intestinal necrosis due to sodium polystyrene (Kayexalate) in sorbitol enemas: clinical and experimental support for the hypothesis. *Surgery* 1987; 101(3): 267-272
74. Linder J, Mönkemüller K, Raijman I, Johnson L, Lazenby A, Wilcox C. Cocaine-associated ischemic colitis. Southern Medical Journal. 2000;93(9):909-913.
75. Lufkin E, Argueta R, Whitaker M, Cameron A, Wong V, Egan K et al. Pamidronate: An unrecognized problem in gastrointestinal tolerability. Osteoporosis International. 1994;4(6):320-322.
76. Maes B, Dalle I, Geboes K, Oellerich M, Armstrong V, Evenepoel P et al. Erosive enterocolitis in mycophenolate mofetil-treated renal-transplant recipients with persistent afebrile diarrhea. Transplantation. 2003;75(5):665-672.

77. Martínek J, Hlavova K, Zavada F, Seifert B, Rejchrt S, Urban O et al. “A surviving myth” – corticosteroids are still considered ulcerogenic by a majority of physicians. Scandinavian Journal of Gastroenterology. 2010;45(10):1156-1161.
78. Masters SB. Lijekovi za liječenje anemija i hematopoezni čimbenici rasta. U: Vladimir T, Klarica M, Šalković-Petrišić M., ur. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str 572.
79. McClennan BL. Ischemic colitis secondary to premarin: report of a case. Dis Colon Rectum. 1976;19**:** 618–620
80. McGowan C, Saha S, Chu G, Resnick M, Moss S. Intestinal Necrosis due to Sodium Polystyrene Sulfonate (Kayexalate) in Sorbitol. Southern Medical Journal. 2009;102(5):493-497.
81. McQuid KR. Lijekovi za liječenje bolesti probavnog sustava. U: Vladimir T, Klarica M, Šalković-Petrišić M., ur. Temeljna i klinička farmakologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. Str 1079-1080.
82. Messer J, Reitman D, Sacks HS, et al. Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic-ulcer disease. N Engl J Med 1983;309:21–4.
83. Montgomery E, Riddell R. Ischemic Colitis in a Young Patient. Pathology Case Reviews. 2004;9(3):93-96.
84. Morris A, Wasson L, MacKenzie J. Small bowel enteroscopy in undiagnosed gastrointestinal blood loss. Gut. 1992;33(7):887-889.
85. Mpofu S, Mpofu CM, Hutchinson D, Maier AE, Dodd SR, Moots RJ. Steroids, non-steroidal anti-inflammatory drugs, and sigmoid diverticular abscess perforation in rheumatic conditions. Ann Rheum Dis 2004;63:588 - 90.
86. Mrowka C, Münch R, Rezzonico M, Greminger P. Akute segmentale hämorrhagische Penicillin-assoziierte Kolitis. DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1990;115(46):1750-1753.
87. Narum S, Westergren T, Klemp M. Corticosteroids and risk of gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2014;4(5):e004587.
88. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health (1992.). Harmful Effects of Medication on the Digestive System - HealingWell.com [Internet]. Healingwell.com. 2017 [cited 23 May 2017]. Available from: http://www.healingwell.com/library/ibd/info8.asp

89. Nielsen G, Sørensen H, Mellemkjœr L, Blot W, McLaughlin J, Tage-Jensen U et al. Risk of hospitalization resulting from upper gastrointestinal bleeding among patients taking corticosteroids: a register-based cohort study. The American Journal of Medicine. 2001;111(7):541-545.
90. Panarelli N. Drug-induced injury in the gastrointestinal tract. Seminars in Diagnostic Pathology. 2014;31(2):165-175.
91. Papadimitriou J, Drachenberg C, Beskow C, Cangro C, Wiland A, Klassen D et al. Graft-versus-host disease-like features in mycophenolate mofetil-related colitis. Transplantation Proceedings. 2001;33(3):2237-2238.
92. Papadimitriou J, Cangro C, Lustberg A, Khaled A, Nogueira J, Wiland A et al. Histologic features of mycophenolate mofetil-related colitis: A graft-versus-host disease-like pattern. International Journal of Surgical Pathology. 2003;11(4):295-302.
93. Parfitt J, Driman D. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review. Human Pathology. 2007;38(4):527-536.
94. Parfitt J, Jayakumar S, Driman D. Mycophenolate Mofetil-related Gastrointestinal Mucosal Injury: Variable Injury Patterns, Including Graft-versus-Host Disease-like Changes. The American Journal of Surgical Pathology. 2008;32(9):1367-1372.
95. Piper J. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Annals of Internal Medicine. 1991;114(9):735.
96. Preventza O, Lazarides K, Sawyer MD. Ischemic colitis in young adults: a single-institution experience. Journal of Gastrointestinal Surgery. 2001;5(4):388-392.
97. Pusztaszeri M, Genta R, Cryer B. Drug-induced injury in the gastrointestinal tract: clinical and pathologic considerations. Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology. 2007;4(8):442-453.
98. Race TF, Paes IC, Faloon WW. Intestinal malabsorption induced by oral colchicine. Comparison with neomycin and cathartic agents. Am J Med Sci. 1970;259(1):32–41.
99. Rashid A, Hamilton S. Necrosis of the gastrointestinal tract in uremic patients as a result of sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate) in sorbitol. The American Journal of Surgical Pathology. 1997;21(1):60-69.

100. Reuter B, Davies N, Wallace J. Nonsteroidal anti-inflammatory drug enteropathy in rats: Role of permeability, bacteria, and enterohepatic circulation. Gastroenterology. 1997;112(1):109-117.

101. Riegler M, Sedivy R, Pothoulakis C, Hamilton G, Zacherl J, Bischof G et al. Clostridium difficile toxin B is more potent than toxin A in damaging human colonic epithelium in vitro. Journal of Clinical Investigation. 1995;95(5):2004-2011.

102. Rowinsky EK, Donehower RC. Paclitaxel (taxol). N Engl J Med. 1995;332(15):1004–1014.

103. Scheiman J, Yeomans N, Talley N, Vakil N, Chan F, Tulassay Z et al. Prevention of ulcers by esomeprazole in at-risk patients using non-selective NSAIDs and COX-2 Inhibitors. The American Journal of Gastroenterology. 2006;101(4):701-710.

104. Scott T, Graham S, Schweitzer E, Bartlett S. Colonic necrosis following sodium polystyrene sulfonate (Kayexalate®)-sorbitol enema in a renal transplant patient. Diseases of the Colon & Rectum. 1993;36(6):607-609.

105. Sekirov I, Tam N, Jogova M, Robertson M, Li Y, Lupp C et al. Antibiotic-induced perturbations of the intestinal microbiota alter host susceptibility to enteric infection. Infection and Immunity. 2008;76(10):4726-4736.

106. Semble E, Wu W, Castell D. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and esophageal injury. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 1989;19(2):99-109.

107. Sepulveda AR. (2017) Pathology of Reactive Gastropathy: Overview, Pathophysiology and Etiology, Epidemiology [Internet]. Emedicine.medscape.com. 2017 [cited 9 May 2017]. Available from: http://emedicine.medscape.com/article/1962893-overview#a4

108. Sievers TM, Rossi SJ, Ghobrial RM, Arriola E, Nishimura P, Kwano M, Holt CD. Mycophenolate mofetil. Pharmacotherapy. 1997;17(6):1178–1197.

109. Silverstein F. Misoprostol Reduces Serious Gastrointestinal Complications in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Annals of Internal Medicine. 1995;123(4):241.

110. Singh G. Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. The American Journal of Medicine. 1998;105(1):31S-38S.

111. Somasundaram, Sigthorsson, Simpson, Watts, Jacob, Tavares et al. Uncoupling of intestinal mitochondrial oxidative phosphorylation and inhibition

of cyclooxygenase are required for the development of NSAID-enteropathy in the rat. Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2000;14(5):639-650.

112. Star K, Ho V, Wang H, Odze R. Histologic features in colon biopsies can discriminate mycophenolate from GVHD-induced colitis. The American Journal of Surgical Pathology. 2013;37(9):1319-1328.

113. Stillman AE, Weinberg M, Mast WC, Palpant S. Ischemic bowel disease attributable to ergot. Gastroenterology 72: 1336–1337

114. Toffler R, Pingoud E, Burrell M. Acute colitis related to penicillin and penicillin derivatives. The Lancet. 1978;312(8092):707-709.

115. Tomić S, Jakić Razumović J, Kuzmić - Prusac I, Glavina Durdov M, Forempoher G. Bolesti probavnog sustava. U: Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M., ur. Patologija: četvrto, prerađeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. Str 430.

116. Van Gossum A, Zalcman M, Adler M, Peny M, Houben J, Cremer M. Anorectal stenosis in patients with prolonged use of suppositories containing paracetamol and acetylsalicylic acid. Digestive Diseases and Sciences. 1993;38(11):1970-1977.

117. Wallace JL. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenter-opathy: the second hundred years. Gastroenterology 1997;112: 1000 - 16.

118. Wilson R, Smith A, Macintyre I. Complications of diverticular disease and non-steroidal anti-inflammatory drugs: A prospective study. British Journal of Surgery. 1990;77(10):1103-1104.

119. Whittle BJ. Gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Fundam Clin Pharmacol. 2003;17(3):301–313.

120. Wootton FT, Rhodes DF, Lee WM, Fitts TC. Colonic Necrosis with Kayexalate-Sorbitol Enemas after Renal Transplantation. Annals of Internal Medicine. 1989;111(11):947.

121. Quinn C, Bjarnason I, Price A. Gastritis in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs. Histopathology. 1993;23(4):341-348.

122. Yap I, Guan R, Kang JY, Gwee KA, Tan CC. Pill-induced esophageal ulcer. Singapore Med J. 1993;34(3):257–258

123. Zeino Z, Sisson G, Bjarnason I. Adverse effects of drugs on small intestine and colon. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2010;24(2):133-141.

124. Zervoudis S, Grammatopoulos T, Iatrakis G, Katsoras G, Tsionis C, Diakakis I et al. Ischemic colitis in postmenopausal women taking hormone replacement therapy. Gynecological Endocrinology. 2008;24(5):257-260.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 20.12.1992. u Karlovcu. U Zagrebu sam završila Osnovnu školu „Rapska“ a potom i II. Opću gimnaziju.
2011. upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.
Od 2014. krećem s radom u Sveučilišnoj medicinskoj knjižnici na poziciji dežurnog studenta.
Pasivno sam sudjelovala na CROSS- CROatian Student Summit 10 te sam bila u organizacijom odboru za CROSS-CROatian Student Summit 12.
Aktivno govorim engleski te imam završen B1 stupanj njemačkog jezika.