

# Profesionalne bolesti jetre

---

**Ayoub, Alan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:404883>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-08**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Alan Ayoub**

**Profesionalne bolesti jetre**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za internu medicinu pod vodstvom mentorice prof. dr. sc. Anne Mrzljak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## Popis kratica

ALP – alkalna fosfataza (engl. *alkaline phosphatase*)

ALT – alanin-transaminaza

AST – aspartat-transaminaza

CCl<sub>4</sub> – ugljikov tetraklorid

CI – interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

CYP2E1 - citokrom P450 2E1 enzim

DAA – direktno djelujući lijekovi (engl. *direct acting antivirals*)

EASL – Europska udruga za istraživanje bolesti jetre (engl. *European association for the study of the liver*)

GGT – gama-glutamil transferaza

HBV – virus hepatitisa B

HCC – hepatocelularni karcinom (engl. *hepatocellular carcinoma*)

HCV – virus hepatitisa C

HEV – virus hepatitisa E

IARC – Međunarodna agencija za istraživanje raka (engl. *International agency for research on cancer*)

miRNK – mikroribonukleinska kiselina

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

NASH – nealkoholni steatohepatitis

OR – omjer izgleda (engl. *odds ratio*)

OSHA – Administracija za sigurnost i zdravlje na radu (engl. *Occupational safety and health administration*)

PCB – poliklorirani bifenili (engl. *polychlorinated biphenyls*)

PCE – perkloretilen (engl. *perchloroethylene*)

TASH – steatohepatitis uzrokovan toksinima (engl. *Toxicant-associated steatohepatitis*)

TCE – trikloroetilen (engl. *trichloroethylene*)

VCM – monomer vinil-klorida (engl. *vinyl chloride monomer*)

WHO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World health organisation*)

# SADRŽAJ

<b>SAŽETAK.....</b>	<b>1</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>2</b>
<b>1. UVOD.....</b>	<b>3</b>
<b>2. UZROCI PROFESIONALNIH BOLESTI JETRE .....</b>	<b>4</b>
<b>2.1. Infektivne bolesti jetre .....</b>	<b>4</b>
2.1.1. Hepatitis B virus.....	4
2.1.2. Hepatitis C virus.....	6
2.1.3. Hepatitis E virus.....	6
2.1.4. Aflatoksini.....	7
<b>2.2. Kemijski uzročnici profesionalnih bolesti jetre .....</b>	<b>9</b>
2.2.1. Vinil klorid .....	9
2.2.2. Poliklorirani bifenili.....	9
2.2.3. Pesticidi .....	10
2.2.4. Arsen .....	10
2.2.5. N-nitrozamini.....	11
2.2.6. Metilen-dianilin .....	11
<b>3. Klinička prezentacija.....</b>	<b>16</b>
<b>3.1. Akutna ozljeda jetre .....</b>	<b>16</b>
<b>3.2. Kronične bolesti jetre .....</b>	<b>17</b>
3.2.1. Steatohepatitis uzrokovan toksinima .....	17
3.2.2. Vaskularne promjene jetre .....	18
3.2.3. Fibroza i ciroza .....	18
3.2.4. Malignomi .....	18
<b>4. Predisponirajući čimbenici.....</b>	<b>20</b>
<b>5. Dijagnostika i liječenje .....</b>	<b>22</b>
<b>6. Zaključak.....</b>	<b>27</b>
<b>7. Zahvale .....</b>	<b>28</b>
<b>8. Literatura.....</b>	<b>29</b>
<b>9. Životopis .....</b>	<b>42</b>

# SAŽETAK

Alan Ayoub

Profesionalne bolesti jetre

Ovaj pregledni rad prikazuje složenu i multidisciplinarnu temu profesionalnih bolesti jetre s ciljem pružanja sveobuhvatnog pregleda koji obuhvaća uzročne faktore, kliničku prezentaciju, predisponirajuće faktore te dijagnostičke i terapijske pristupe. Rad identificira agense poput virusa hepatitisa B, C i E, kao i kemijske spojeve poput vinil-klorida i organskih otapala kao značajne uzročne faktore. Nadalje, naglašava ulogu individualnih predisponirajućih čimbenika u nastanku i napredovanju bolesti. Detaljno su opisane kliničke manifestacije, od akutnih ozljeda jetre do kroničnih stanja kao što su steatohepatitis uzrokovan toksinima (TASH), fibroza i hepatocelularni karcinom (HCC). Zastupa se multidisciplinarni pristup dijagnostici i liječenju koji uključuje anamnezu, biokemijske testove i slikovne studije. Ovaj diplomski rad naglašava važnost istraživanja ove skupine bolesti za bolje razumijevanje njihove etiologije te prevenciju njihovog nastajanja

Ključne riječi: profesionalne bolesti jetre, vinil-klorid, virusni hepatitis, hepatocelularni karcinom

# SUMMARY

Alan Ayoub

Occupational liver diseases

This thesis delves into the complex and multifaceted topic of occupational liver diseases, aiming to provide a comprehensive analysis that spans causative factors, clinical presentation, predisposing factors, and diagnostic as well as therapeutic approaches. The work identifies infectious agents like Hepatitis B, C, and E viruses, and chemical compounds such as Vinyl Chloride and organic solvents as significant causative factors. It further emphasizes the role of individual susceptibilities in disease onset and progression. The clinical manifestations are detailed, ranging from acute liver injury to chronic conditions, such as toxin associated hepatitis (TASH), fibrosis, and hepatocellular carcinoma (HCC). A multidisciplinary approach to diagnosis and treatment is advocated, incorporating history taking, biochemical tests, and imaging studies. The thesis emphasizes the importance of studying occupational liver diseases for a better understanding of their etiology and the prevention of their occurrence.

Keywords: occupational liver disease, vinyl chloride, viral hepatitis, hepatocellular carcinoma



# 1. UVOD

Profesionalne bolesti predstavljaju skup sprječivih bolesti uzrokovanih specifičnim čimbenicima vezanim uz radno mjesto [1]. Utjecaj bolesti na zdravlje radnika te njihovu produktivnost razlozi su zašto profesionalne bolesti predstavljaju bitan javnozdravstveni problem. U ovom radu obradit ćemo temu profesionalnih bolesti jetre, temu koja je slabo definirana te ćemo opisati nedostatke u literaturi i zašto je bitno dodatno ulagati u istraživanje ove skupine bolesti .

Usljed manjka jasnih studija točan broj onih pod rizikom od razvijanja profesionalnih bolesti jetre nije jasan [2]. Dodatna prepreka u identificiranju ovih bolesti predstavlja i nedostatak specifične kliničke slike i histoloških promjena u odnosu na druge bolesti jetre poput oštećenja uzrokovanih lijekovima ili nealkoholnom bolesti jetre (NAFLD) [3]. U razvijenim državama broj akutnih ozljeda jetre u padu je zbog napretka u mjerama sigurnosti na radu. Zato je najveću pažnju potrebno posvetiti istraživanju kroničnih izloženosti hepatotoksinima koji kroz dugi niz godina mogu uzrokovati supkliničke promjene na jetri te tako vode ireverzibilnim promjenama poput ciroze te hepatocelularnog karcinoma (HCC) [4].

Zbog manjka studija na ljudima o utjecaju kemijskih toksina na jetru kliničari se moraju oslanjati na ekstrapolaciju iz informacija dobivenih iz epidemioloških studija te kliničkih prikaza u literaturi [2]. Dodatnu prepreku predstavljaju i čimbenici posredne povezanosti prilikom izloženosti većem broju potencijalnih hepatotoksina, što je slučaj u mnogim profesijama [5].

## 2. UZROCI PROFESIONALNIH BOLESTI JETRE

### 2.1. Infektivne bolesti jetre

#### 2.1.1. Hepatitis B virus

Hepatitis B virus (HBV) je DNA virus koji pripada obitelji *Hepadnaviridae*. Procijenjeno je da je u svijetu trenutno više od 250 milijuna zaraženih HBV-om, te godišnje od bolesti vezanih uz HBV, kao što su ciroza i hepatocelularni karcinom, umire 600 000 ljudi. Stoga je jasno zašto HBV predstavlja bitan globalni javnozdravstveni problem [6].

Aktivna infekcija virusom hepatitisa B dijagnosticira se na temelju prisutnosti antigena površine hepatitisa B (HBsAg). HBV u većini zaraženih ostaje asimptomatski, ali ipak može uzrokovati ozbiljne bolesti poput akutnog i kroničnog hepatitisa, zatajenja jetre, fulminantnog hepatitisa, ciroze jetre te hepatocelularnog karcinoma [7].

HBV se prenosi krvlju i drugim tjelesnim izlučevinama. Administracija za sigurnost i zdravlje na radu (OSHA) kao krv definira ljudsku krv te sve krvne pripravke, dok se u ostale tjelesne izlučevine ubrajaju sjemena tekućina, vaginalni iscjedak, likvor, slina te sinovijalna, pleuralna, peritonealna i amnionska tekućina [8]. Najčešći načini prijenosa su vertikalni prijenos s majke na dijete, seksualni kontakt sa zaraženom osobom, nepridržavanje sigurnosnih uputa o uporabi igala u svrhu administracije lijekova i transfuzija te dijeljenje igala ili britvica sa zaraženom osobom [8].

U okviru profesionalnih bolesti i infekcije HBV-om posebno se ističu zdravstveni radnici te radnici koji zbrinjavaju otpad [9]. Više studija pokazalo je povećanu izglednost zaraze kod liječnika i medicinskih tehničara u odnosu na opću populaciju. HBV je u aspektu perkutanih

incidenata posebno važan zbog svoje izrazite zaraznosti [10]. Učestalost infekcija je i do 4 puta veća [11,12]. Stoga se cijepljenje protiv HBV-a preporučuje u većini zemalja za novorođenčad i osobe s visokim rizikom, poput zdravstvenih radnika. Politike cijepljenja usmjerene na zdravstvene radnike razlikuju se ovisno o geografskim regijama, od nepostojanja politike do obveznog sustavnog cijepljenja [11,13–15]. Meta-analiza iz 2009. [16] pokazala je da je na svjetskoj razini rizik zaraze HBV-om za zdravstvene radnike od 2 do 8% [16].

Među zdravstvenim radnicima pokazalo se da različiti faktori utječu na razinu rizika od infekcije. Tako se pokazalo da radnici s manje radnog iskustva, poput mladih medicinskih sestara i studenata medicine imaju povećani rizik od infekcije [17]. Također, povećani rizik imaju i stomatolozi te kirurzi zbog povećane izloženosti krvlju [16,18,19].

S ciljem smanjenja rizika od zaraze za zdravstvene radnike potrebno je u većem broju provesti cijepljenje ne samo među zdravstvenim radnicima nego i u općoj populaciji kako bi se smanjila izloženost radnika ovoj sprječivoj bolesti [11].

Meta-analiza iz 2013. pokazala je povećani rizik zaraze HBV-om kod komunalnih radnika [20]. Treba napomenuti da nije u potpunosti jasan način zaraze kod tih radnika te je zato potrebno provesti dodatna istraživanja kako bi se utvrdila uzročno-posljedična veza.

### 2.1.2. Hepatitis C virus

Virusni hepatitis C (HCV) i dalje spada među važne uzročnike kroničnih bolesti jetre [21,22]. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) procjenjuje da je 2019. 58 milijuna ljudi bolovalo od hepatitisa C [23]. HCV se prenosi krvlju i drugim tjelesnim tekućinama, parenteralno ili preko oštećene kože i sluznica [24].

Usljed česte izloženosti tjelesnim tekućinama zdravstveni radnici su pod povećanim rizikom od zaraze ovim virusom [25]. Meta-analiza pokazala je da je u odnosu na opću populaciju omjer izgleda (OR) za zdravstvene radnike iznosio 1.6 [26]. Studija iz Bosne i Hercegovine navodi da je čak 70% zdravstvenih radnika barem jednom bilo izloženo krvi ili drugoj tjelesnoj tekućini [27].

Treba napomenuti da se pojavom direktnih antivirusnih lijekova dogodila prekretnica u liječenju hepatitisa C. U državama u kojima se provode kampanje liječenja vidi se pad broja aktivno zaraženih od hepatitisa C [28]. Studija iz Japana analizirala je trend zaraze kod ubodnih incidenata tokom 10 godina, gdje se vidi da je u godinama otkad je počelo liječenje direktno djelujućim lijekovima (engl, direct acting antivirals, DAA), drastično pala stopa zaraze prilikom ubodnih incidenata [29].

Stopa zaraze HCV-om nakon ubodnih incidenata krvlju bolesnika zaraženih hepatitisom C varira od 2 do 10% [30].

### 2.1.3. Hepatitis E virus

WHO procjenjuje da se godišnje pojavi 20 milijuna novih infekcija virusnim hepatitisom E (HEV), te 44 tisuće smrtnih slučajeva koji su njime uzrokovani [31]. Infekcija hepatitisom E u

većini je slučajeva samoograničavajuća, ali zato u imunokompromitiranih može uzrokovati cirozu jetre [32]. HEV zaraza se širi fekalno-oralnim putem, te kao zoonoza [33]. Svinje se navode kao bitniji rezervoar, ali ne treba zanemariti i druge životinje poput divljih svinja, jelena i zečeva [34,35].

Višestrukim meta-analizama potvrđena je poveznica između određenih zanimanja s izloženošću životinjama poput svinja i povećanim rizikom prisutnosti anti-HEV protutijela u krvi [36–39]. U zanimanja s povećanim rizikom spadaju mesari, veterinari, poljoprivrednici, stočari, radnici u tvornicama sira, radnici u klaonicama te šumari i lovci [40]. Kod veterinara je pokazano da veterinari koji se bave svinjama imaju značajno više razine anti-HEV protutijela od ostalih veterinara [35,41,42]. Meta-analiza iz Kine pokazuje 2,63 puta veći rizik anti-HEV seropozitivnosti u odnosu na opću populaciju [39]. Budući da kod profesionalno izloženih nije poznat točan način prijenosa virusa sa životinja, nije u potpunosti jasno koje zaštitne mjere treba poduzeti. Usprkos tome stručnjaci se generalno slažu da je potrebno pridržavati se osnovnih higijenskih mjera poput pranja ruku nakon rukovanja životinjama te uporaba zaštitnih rukavica [40,43].

#### 2.1.4. Aflatoksini

Aflatoksini su mikotoksini gljive *Aspergillus spp.* Predstavljaju globalni problem poljoprivredi zbog svoje izražene sposobnosti zagađivanja usjeva, te zagađuju i do 25% svjetske proizvodnje usjeva [44]. Aflatoksine razvrstavamo u četiri skupine - B1, G1, B2 i G2. Od njih je najpotentniji aflatoksin B1 (AFB1). Međunarodna agencija za istraživanje raka (engl. *International agency for research on cancer*, IARC) svrstava AFB1 u grupu 1 ljudskih karcinogena [45]. Povezanost HCC-a i AFB1 dobro je poznata te se procjenjuje da je na globalnoj razini aflatoksin uzrok od 4,6 do 28,2% svih slučajeva HCC-a [46]. Bolest jetre može

slijediti akutnom izlaganju velikim dozama ili kroničnom izlaganju niskim dozama aflatoksina. Izlaganje visokim dozama AFB1 ingestijom kontaminirane hrane može dovesti i do akutnog zatajenja jetre, ali što se tiče profesionalne opasnosti kronična izloženost je češća [44]. Dugoročno izlaganje aflatoksinima u niskim dozama predstavlja profesionalni rizik za zdravlje radnika u stočarstvu, mljevenju žitarica te proizvodnji tekstila. Inhalacija aflatoksina uzrokuje iritaciju dišnih puteva te malignome dišnog sustava, kao i hepatocelularni karcinom [44,47]. Stoga treba napomenuti da se u kliničkoj prezentaciji radnika izloženog aflatoksinima s iritacijom dišnih puteva kao predominantnog simptoma treba postaviti sumnja i na HCC zbog duge odsutnosti simptoma.

## 2.2. Kemijski uzročnici profesionalnih bolesti jetre

### 2.2.1. Vinil klorid

Monomer vinil-klorida (engl. *vinyl chloride monomer*, VCM) je bezbojan plin koji se koristi u proizvodnji široko rasprostranjenog polivinil-klorida (engl. *polyvinyl chloride*, PVC) [48]. Nalazi se gotovo isključivo u tvornicama u kojima se proizvodi PVC te u duhanskim proizvodima [49]. Još 1970-ih se prepoznao učinak izlaganja VCM-u na razvoj angiosarkoma jetre [50]. Iako se dugo zna za učinak na angiosarkom jetre, učinak na druge bolesti jetre poput HCC-a i ciroze jetre nije sasvim jasan. Američka studija koja je promatrala 9951 radnika koji su barem godinu dana radili u tvornici s VCM-om potvrdila je utjecaj izloženosti VCM-u na razvoj angiosarkoma jetre te potencijalno i na razvoj HCC-a [51]. Iako je VCM bio poznati karcinogen za angiosarkom jetre, utjecaj na HCC nije pokazivao čvrstu korelaciju kao za angiosarkom jetre [52,53]. Sumnja se da su se ti rezultati dobili zbog potencijalno krive klasifikacije tumora te su zbog malog relativnog broja ispitanika tako prevagnuli rezultati koji idu u korist pozitivne korelacije s HCC-om. Iako postoji nekoliko studija koje povezuju izlaganje VCM-u i HCC [54–56], većina tih studija imaju manjkavosti poput pristranosti uzorkovanja [48]. Iako je IARC 2012. potvrdila da je VCM rizični faktor za HCC [57], mnogi smatraju da nema dovoljno čvrstih dokaza za tu tvrdnju [48,58,59]. Reanaliza iz 2017. pokazala je da VCM predstavlja rizik za HCC samo u jako visoko izloženih (1000 ppm godina) [51]. Kao rezultat kontroliranja profesionalne izloženosti VCM-u 1970-ih u budućnosti se očekuje malo dodatnih slučajeva angiosarkoma jetre i HCC-a povezanih s VCM-om [2].

### 2.2.2. Poliklorirani bifenili

Poliklorirani bifenili (engl. *polychlorinated biphenyls*, PCBs) se koriste kao električni izolatori u kondenzatorima i transformatorima [2,60]. Dosadašnja istraživanja o učinku PCB-

ova na razvoj hepatocelularnog karcinoma ne pokazuju uzročno-posljedičnu vezu. Iako ga je IARC uvrstio na listu karcinogena, to je uglavnom zbog poveznice s melanomom [61–64]. Iako nisu povezani s HCC-om, PCB-ovi su dugo poznati profesionalni hepatotoksini, te je poznato da mogu voditi do TASH/TAFLD [65,66].

### 2.2.3. Pesticidi

Izloženost pesticidima na radnom mjestu javlja se kod osoba zaposlenih u poljoprivredi, proizvodnji pesticida, šumarstvu te kod drugih radnika koji rade s pesticidima [67,68].

Profesionalno izlaganje pesticidima najčešće se dešava inhalacijom, ingestijom ili dermalnim putem [69]. Kronično izlaganje uzrokuje povišenje jetrenih enzima u krvi te znakove jetrenog oštećenja, kao i promjene poput NAFLD-a [70–72]. U kontekstu utjecaja na HCC, mišljenja su podijeljena [73–75]. Na temelju dosadašnjih istraživanja Europska udruga za istraživanje bolesti jetre (engl. *European association for the study of the liver*, EASL) ne preporuča probir na HCC za kronično izložene pesticidima [2].

U pesticide s toksičnim učinkom na jetru ubrajamo: diklor–difetil–trikloretoan, klorobenzen, lindan, klordekon, klorobenzen, parakvat, heksaklorobenzen te dioksin [2,76].

### 2.2.4. Arsen

Arsen je metal koji se pretežno koristi kao pesticid te za konzerviranje drva. Profesionalni rizik od izlaganja arsenu najizraženiji je kod radnika koji rukuju drvom konzerviranim arsenom te kod radnika koji sudjeluju u taljenju bakra i olova [77,78]. Kronično izlaganje arsenu može uzrokovati hepatomegaliju te portalnu hipertenziju [79]. Također, zabilježeni su slučajevi fibroze jetre [80]. S druge strane, dokazi o učinku na karcinome jetre i žučnog sustava nisu u potpunosti razjašnjeni [78,81,82].



### 2.2.5. N-nitrozamini

Nitrozamini su karcinogeni spojevi koje nalazimo u poljoprivredi, u raznim kemikalijama, deterdžentima, duhanu, antikorozivnim sredstvima, plastici, industrijski obrađenoj koži, otapalima, u dodacima kod proizvodnje gume te u kozmetičkim proizvodima [83–85]. Do profesionalne izloženosti može doći zbog udisanja ili dermalnog kontakta na mjestima gdje se n-nitrozamini proizvode, koriste u proizvodnji ili kao herbicidi, te u istraživanjima i kliničkim testiranjima u kojima se ispituje njihova kemoterapeutska upotreba [86,87]. Nedavne studije otkrile su da se usprkos razinama n-nitrozamina ispod reguliranih doza, i dalje prijavljuju slučajna izlaganja visokim dozama [88,89]. Istraživanja su opisala korelaciju između izloženosti n-nitrozamina i HCC-a, što se pripisuje učinku skraćivanja telomera te se na taj način potiče karcinogeneza [90,91]. HCC je u životinja bio izazvan svim spojevima N-nitrozamina prilikom istraživanja koja su provedena u sklopu američkog Nacionalnog toksikološkog programa. Međutim, proširenje podataka na druge vrste i kvantitativne analize rizika za ljude zahtijevaju detaljnija istraživanja [83].

### 2.2.6. Metilen-dianilin

Metilen-dianilin je organski spoj koji se koristi u industrijskoj proizvodnji poliuretanskih pjena. Dokumentirana je toksičnost kod akutne izloženosti radnika dermalnim ili oralnim putem. Kliničkom slikom trovanja metilen-dianilinom dominiraju jetreni simptomi, za razliku od većine hepatotoksina. Pokazalo se da metilen-dianilin osim hepatotoksičnosti negativno utječe i na žučne vodove, pa je u većini slučajeva prisutan kolestatski tip lezije jetre [2,92,93].

## 2.2.7. ORGANSKA OTAPALA

Organska otapala široko su rasprostranjena u raznim industrijskim granama te se često nalaze u lakovima, ljepilima, plastici, poljoprivrednim i farmaceutskim proizvodima. TCE i PCE su organska otapala koje se u literaturi spominju kao karcinogeni za ljude, među ostalim i za jetru [87].

### 1. Trikloretilen (engl. *trichloroethylene*, TCE)

TCE se primarno koristi u industriji kao odmašćivač metalnih dijelova [94]. Također je široko rasprostranjen u industriji hrane, elektronskoj te medicinskoj industriji [95]. Najizloženiji su mu radnici koji rade u procesima odmašćivanja metala, radnici koji koriste TCE kao ekstrakcijsko otapalo za masti i ulja, radnici u tvornicama tekstilne industrije koji koriste TCE u procesu čišćenja tkanina, radnici u kemijskim čistionicama te radnici u farmaceutskoj industriji [96,97]. Na miševima se pokazalo da TCE ima hepatotoksični učinak, ali isto nije dokazano na ljudima [98]. Meta-analiza iz 2011. pokazala je relativni rizik 1.29 (95% CI: 1.07, 1.56), ali zbog malog broja pacijenata u kohortama te neznačajnih rezultata ovisno o dozi, EASL ne preporuča probir na HCC kod radnika izloženih TCE-u [2,99]. Uz navedeno dvije studije iz Sjedinjenih Američkih Država i nordijskih zemalja u kojima se ispitivao utjecaj na radnike u kemijskim čistionicama gdje se TCE koristio kao glavno otapalo, nisu potvrdile rizik od HCC-a [100,101].

### 2. Perklloretilen (engl. *perchloroethylene*, PCE)

PCE se primarno koristi kao odmašćivač metala te otapalo u kemijskim čistionicama [102]. U literaturi se opisuju slučajevi oštećenja jetre te jetrenog zatajenja uslijed profesionalne izloženosti [103,104]. S druge strane, u vezi učinka PCE-a na HCC rezultati nisu jednoliki. Nordijska studija iz 2013. ukazuje da izlaganje PCE-u povećava rizik za razvoj HCC-a, dok američka studija iz 2018. koja je istraživala radnike u kemijskim čistionicama i praonicama koje koriste PCE kao primarno otapalo nije našla povećani rizik [105].

### 3. Ugljikov tetraklorid (CCl<sub>4</sub>)

Iako se uporaba CCl<sub>4</sub> uslijed izrazite toksičnosti drastično smanjila, CCl<sub>4</sub> se i dalje se koristi [106]. CCl<sub>4</sub> se proizvodio u velikim količinama za izradu hladnjaka i pogonskih sredstava za aerosolne limenke, kao otapalo za ulja, masti, lakove, gumene voskove i smole, te kao sredstvo za fumigaciju žitarica i sredstvo za kemijsko čišćenje. Danas se koristi samo za industrijske primjene [107,108]. CCl<sub>4</sub> se metabolizira putem CYP2E1 u vrlo reaktivni slobodni radikal triklorometil, koji uzrokuje oštećenje hepatocita putem lipidne peroksidacije, što se histološki vidi kao centrilobularna nekroza [109].

CCl<sub>4</sub> je primjer tipičnog akutnog hepatotoksina. Prvo se manifestiraju neurološki simptomi poput glavobolje, vrtoglavice, vidnih smetnji te konfuzije. Hepatološki simptomi tipično se prezentiraju tek nakon 2 dana, uključujući žuticu, hepatosplenomegaliju, porast razina transaminaza u krvi te produljeno protrombinsko vrijeme. U slučajevima zatajenja jetre prisutna je hipoglikemija te encefalopatija i hemoragija. Opaženo je da izlaganje drugim ksenobioticima (alkohol, barbiturati, razrjeđivači boja) sinergistički utječe na hepatotoksičnost uzrokovanu CCl<sub>4</sub> [2,110–112].

### 4. Kloroform

Kloroform je široko rasprostranjen plin koji se koristi u farmaceutskoj industriji, u proizvodnji boja i pesticida te kao reagens. Kod kroničnog inhalacijskog izlaganja kloroform ima hepatotoksični i nefrotoksični učinak, dok je kod kratkotrajnog izlaganja visokim dozama štetnost izražena na živčani sustav [113]. Klinički prikaz iz Koreje pokazuje slučaj dviju radnica u tvornici za proizvodnju medicinskih endoskopa, te povezuje manjak ventilacije u prostorijama gdje se koristi kloroform s toksičnim hepatitisom [114].

## 5. Dimetilacetamid

Dimetilacetamid je široko rasprostranjeno industrijsko otapalo. Koristi se u proizvodnji sintetske tkanine te u industriji plastike . U zadnje vrijeme koristi se kao zamjena za dimetilformamid, za koji se pokazalo da ima toksična svojstva [115]. Usprkos tome, u literaturi se prikazuju slučajevi hepatotoksičnosti kod izloženih radnika, čak i kada su se pridržavale granice vrijednosti profesionalne izloženosti [116]. Toksična ozljeda jetre može uslijediti inhalacijskim unosom ili dermalnom apsorpcijom. Usprkos kliničkim prikazima iz literature koji su većinom iz Azije [115–118], europska studija iz 2021. nije pokazala statističko značajnu povezanost između radnika izloženih dimetilacetamidu i hepatotoksičnosti.[119]

## 6. Dimetilformamid

Dimetilformamid se koristi u raznim industrijama kao otapalo. Radnici mogu biti izloženi dermalnom apsorpcijom ili inhalacijom para putem respiratornog sustava [120]. Iako se smatralo da su profesionalne bolesti uslijed izlaganju dimetilformamidu posljedice nepridržavanja normi te prekomjernih koncentracija na radnom mjestu, pokazalo se da su štetni

učinci mogući i kod izloženosti nižim koncentracijama[121,122]. Dimetilformamid uzrokuje apoptozu i nekrozu hepatocita te jedan od mehanizama toksičnosti uključuje i indukciju oksidativnog stresa u hepatocitima. U ekstremnim slučajevima oštećenje može voditi i do akutnog zatajenja jetre [123]

## 7. Druga organska otapala

Među drugim organskim otapalima s hepatotoksičnim učinkom u literaturi se spominju ksilen i toluen. Toluenu su izloženi radnici koje rade s bojama, premazima, određenim sredstvima za čišćenje te tintama, dok su ksilenu izloženi radnici koji rade sa smolama, gumama, bojama, tintama te benzinom [2,124].

### 3. Klinička prezentacija

Klinički se profesionalne bolesti jetre grupiraju u dvije kategorije: akutna i kronična ozljeda jetre. Akutno oštećenje najčešće nastupa uslijed kratkoročnom izlaganju štetnoj tvari u visokim dozama, dok je kronično oštećenje uzrokovano dugoročnim izlaganjem u niskim dozama. Za razliku od akutnog oštećenja koje prezentira jasnom kliničkom slikom, kronično oštećenje često ima suptilne simptome koji ne bivaju prepoznatima rezultirajući ireverzibilnim promjenama poput ciroze i malignoma [2,4,76].

#### 3.1. Akutna ozljeda jetre

Akutna ozljeda jetre u pogledu profesionalnih bolesti jetre može biti uzrokovana inhalacijom, perkutanom apsorpcijom ili ingestijom hepatotoksina.

Prezentacija akutne ozljede jetre varira od hepatocelularne lezije do kolestatskog tipa lezija. Pacijenti najčešće prezentiraju s mučninom, povraćanjem, žuticom te hepatomegalijom. Kod masivnih ozljeda jetre mogu prisustvovati i hematemeza, bol u abdomenu, ascites, edemi te hemoragijska dijateza. Histološki nalaz varira od masnih promjena do nekroze hepatocita [2,4]. Najčešći primjer akutne ozljede jetre uslijed izloženosti na radu je ozljeda HBV-om kod medicinskih radnika. U većini slučajeva je jasan trenutak prijenosa koji odgovara ubodnom incidentu ili izlaganju krvlju zaraženom HBV-om [76].

Uz prezentaciju ozljede jetre, mogu biti prisutne i promjene u drugim organima. Pregledni rad iz Azije pokazao je kod radnika izloženih TCE-u pojavu hepatitisa uz kožne promjene nalik na promjene uzrokovane preosjetljivošću na lijekove [125]. U radnika na vinogradima pokazane

su bakrene inkluzije u jetri i plućima [126]. Također, hepatocelularna nekroza uzrokovana tvarima poput metilendianilina te herbicida parakvata može uzrokovati i kolestatske lezije [127,128].

## 3.2. Kronične bolesti jetre

### 3.2.1. Steatohepatitis uzrokovan toksinima

TASH je masna bolest jetre povezana s profesionalnim izlaganjem organskim otapalima, osobito među radnicima izloženim visokim dozama VCM-a [66,129,130]. Karakteristike TASH-a uključuju steatozu, prisutnost upalnih infiltrata, a u nekim slučajevima vodi do fibroze te ciroze. Stoga je teško diferencirati TASH i nealkoholni steatohepatitis (engl. nonalcoholic steatohepatitis, NASH). Studija iz SAD-a pokazala je da čak 55% radnika izloženih visokim količinama VCM-a ima TASH usprkos normalnim razinama aminotrasferaza u krvi [131].

Brazilska studija pokazala je da 72 % petrokemijskih radnika izloženih VCM-u dijagnosticiranih s NASH-om nije imalo znakove inzulinske rezistencije, upućujući na to da izlaganje organskim otapalima uzrokuje masne promjene jetre neovisno o metaboličkim rizičnim čimbenicima [2,132].

Utvrđio se uzorak među radnicima izloženim benzenu, ksilenu, VCM-U i drugim kemikalijama koji su se prezentirali abnormalnim jetrenim probama bez značajki metaboličkog sindroma. Bili su to većinom mlađi muškarci sa češćim nalazom steatoze, fibroze te kolestaze na biopsiji jetre [133].

### 3.2.2. Vaskularne promjene jetre

Među vaskularnim promjenama jetre uzrokovanim profesionalnim čimbenicima zabilježeni su sindrom opstrukcije sinusoida, pelioza te portosinusoidalna vaskularna bolest. Sindrom opstrukcije sinusoida može prezentirati blagim abnormalnostima u jetrenoj biokemiji, ali i izraženijom kliničkom slikom poput ascitesa, hepatomegalije i splenomegalije [134,135]. Jetrena pelioza rezultat je oštećenja sinusoidalnih stanice te se posljedično nakuplja krv u jetri [136].

### 3.2.3. Fibroza i ciroza

Ciroza jetre je stanje kasne progresivne fibroze koju karakterizira poremećaj jetrene arhitekture uz formiranje regenerativnih nodula. Giroza u svojim kasnijim stadijima predstavlja ireverzibilno stanje koje se liječi transplantacijom jetre [137]. Osim najčešćih uzroka poput virusnih hepatitisa, alkoholizma, NAFLD-a te hemokromatoze, ciroza može biti uzrokovana i uslijed profesionalnog izlaganja hepatotoksinima. Tako su dokumentirani slučajevi ciroze kod prolongiranog niskodoznog izlaganja  $CCl_4$  i VCM-u [4,138]. Povećana razina mortaliteta uzrokovanog cirozom uočena su u raznim zanimanjima kod radnika u tiskarama, pomoraca, radnika u metalnoj industriji te kod anesteziologa [4].

### 3.2.4. Malignomi



## 1. Angiosarkom

Angiosarkom jetre je agresivan mezenhimalni primarni tumor jetre [139]. Karakteristična je prisutnost atipičnih endotelnih stanica u jetrenim sinusoidama koje potom uzrokuju atrofiju hepatocita te formaciju vaskularnih kanala te solidnih masa koje se radiološki detektiraju kao tumori [140]. Klinička prezentacija varira od asimptomatskog do zatajenja jetre. U većini slučajeva pacijenti imaju nespecifične simptome koji se pripisuju nekoj od kroničnih bolesti jetre te je teško razlikovati od drugih tumora jetre uzrokujući kasniju dijagnozu te kasno liječenje [141]. VCM poznati je uzročnik angiosarkoma jetre te se izlaganjem VCM-u povećava rizik za VCM i do 15 puta [142,143].

## 2. HCC

Hepatocelularni karcinom je najčešći primarni karcinom jetre, te treći najčešći uzrok smrti od raka na svjetskoj razini [144]. Pacijenti s HCC-om imaju lošu prognozu te prosječno petogodišnje preživljenje iznosi 18% [145]. Uslijed kasno prezentirajućih simptoma HCC se tipično dijagnosticira u kasnijoj fazi bolesti. Jedan od razloga kasne detekcije bolesti je neprovođenje probira kod visokorizičnih skupina, među koje spadaju i neki profesionalni izloženi radnici. HCC uzrokovan profesionalnim čimbenicima ne razlikuje se morfološki od drugih HCC-a. EASL preporuča radnicima izloženim visokim dozama VCM-a probir na HCC i angiosarkom jetre. Od drugih hepatotoksina s potencijalnim karcinogenim djelovanjem ističu se TCE, PCE, PBC te pesticidi. U istraživanjima se također pokazalo da su razna zanimanja povezana s povećanim rizikom za razvoj raka jetre i intrahepatičnih žučnih vodova. U Engleskoj i Walesu tako kuhari, pomoćnici u kuhinji, radnici u kafićima te osoblje u barovima i mornari pokazuju veće stope mortaliteta od HCC-a u odnosu na ostatak populacije [146]. Treba napomenuti da se ovi nalazi pripisuju povećanoj konzumaciji alkohola u tim zanimanjima. Slično je potvrdila studija iz pet Nordijskih zemalja koja je povezala povećani

rizik od razvoja karcinoma jetre sa zanimanjima s lakom dostupnošću alkohola na radnom mjestu te koja su običajno povezana s visokim unosom alkohola. To su zanimanja poput kuhara, konobara, novinara te pomoraca. Do istih zaključaka došla je i Danska studija [147].

### 3. Epitelioidni hemangioendoteliom

Epitelioidni hemangioendoteliom jetre je rijetki tumor vaskularnog endotela s malignim potencijalom [148]. Iako su nepoznati rizični čimbenici, povezuje se s izlaganjem VCM-u [149]. Na malom broju slučajeva pokazalo se da se kirurške metode liječenja, uključujući i transplantaciju, povezuju s boljim ishodom [150–152].

## 4. Predisponirajući čimbenici

Neki spojevi ne pokazuju iste učinke kod svih pojedinaca. Stoga je potrebno razmatrati predisponirajuće čimbenike kako bi pravodobno identificirali značajke pojedinaca koje povećavaju rizik toksičnosti. Primjer tih tvari su paracetamol i halotan koji nemaju predvidive učinke ovisne o dozi te i mala doza primijenjenog agensa može uzrokovati pogibne učinke [2]. Uloga dobi kao predisponirajućeg čimbenika i dalje nije poznata iako se smatra da promjena tjelesne kompozicije s dobi može biti bitan faktor za povećanu osjetljivost utjecaju ksenobiotika na jetru. Promjena tjelesne kompozicije u aspektu udjela masnog tkiva posebno se odnosi na žene, te je pokazano da žene imaju veću vjerojatnost razvoja zatajenja jetre kod jetrenog oštećenja lijekovima [153]. Konzumacija nekih lijekova za vrijeme izloženosti kemijskim spojevima također se pokazala kao predisponirajući čimbenik. U literaturi su prisutni slučajevi koji ukazuju da primjena antiepileptika prve generacije te barbiturata smanjuje prag toksičnosti kemikalija poput organskih otapala, boja i razrjeđivača. Slična pojava uočila kod konzumacije alkohola. Tu treba obratiti posebnu pozornost na industrijske

radnike za koje se pokazalo da konzumiraju alkohola u većim količinama u odnosu na ostatak populacije, a također su posebno izloženi profesionalnim hepatotoksinima [154]. Pokazalo se da alkohol potencira toksične efekte tvari koje se metaboliziraju putem citokroma P450 [155,156]. Mehanizam toksičnosti povezan je s indukcijom jetrenih enzima te formacijom toksičnih intermedijarnih metabolita [157,158]. Stoga EASL preporuča da se radnike koji konzumiraju antikonvulzivne lijekove, informira o potencijalnim interakcijama s tvarima ili lijekovima koji induciraju jetrene enzime [2].

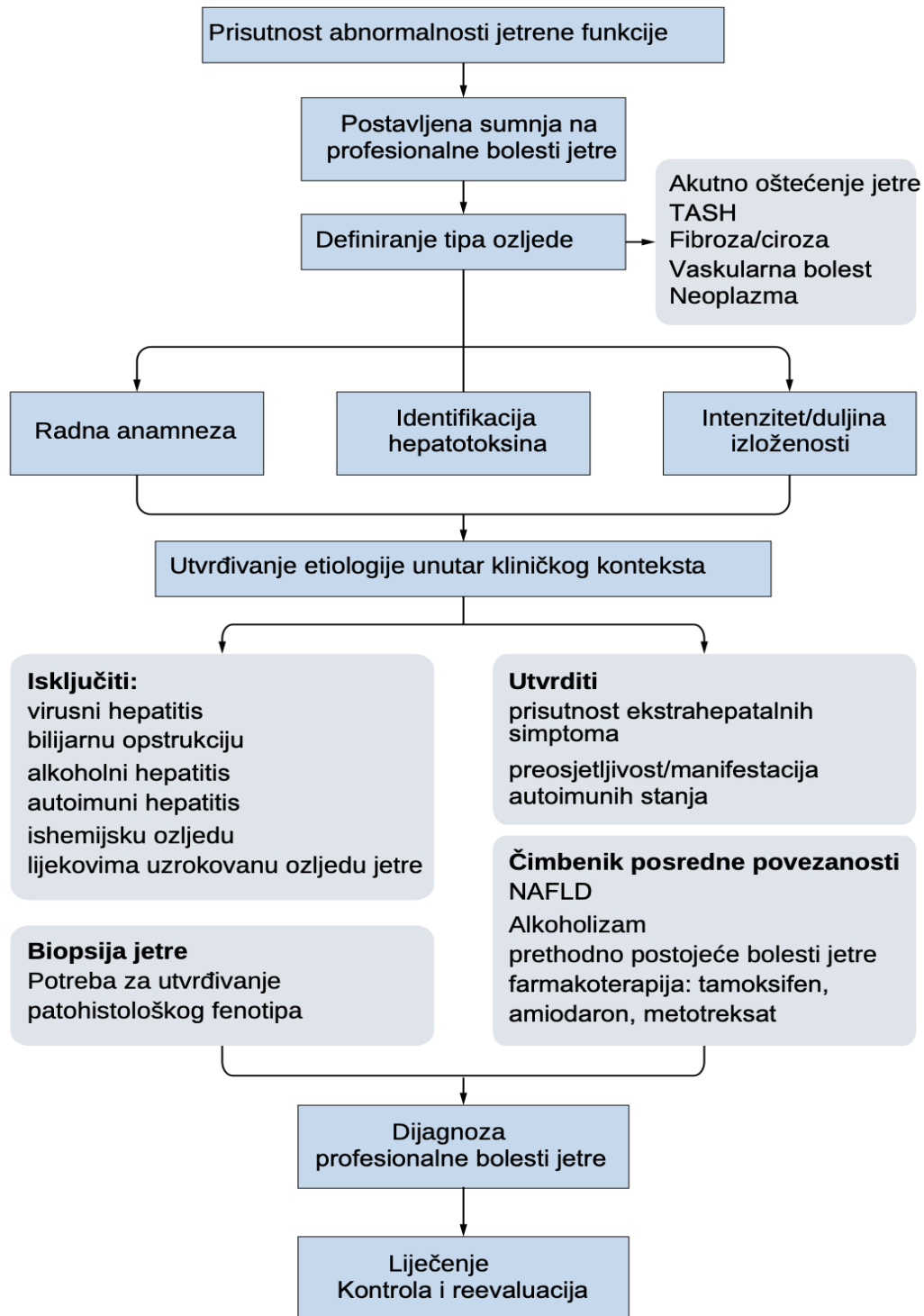
Poznato je da postoje varijacije u genima koji utječu na sposobnost te brzinu metaboliziranja ksenobiotika [159]. Stoga treba uzeti u obzir da pacijenti koji imaju varijacije u alelima za enzime koji sudjeluju u razgradnji ksenobiotika mogu biti podložniji toksičnim djelovanjem od ostalih. Tako je studija iz 2007. uočila da su radnici s CYP2E1 c2c2 genotipom (za koji se smatra da usporava enzimsku sposobnost) imali veću vjerojatnost za razvoj fibroze jetre od ostalih [160]. Treba napomenuti da određivanje genetskih čimbenika u metaboliziranju ksenobiotika trenutno i dalje nije od kliničkog značaja [2].

Potrebno je također uzeti u obzir utjecaj već prisutne jetrene patologije kod pojedinca na podložnost utjecaja hepatotoksina. Naime pokazalo se da neki jetreni enzimi poput CYP2E1 imaju pojačanu aktivnost kod pacijenata s NAFLD-om te su stoga podložniji utjecaju toksičnih metabolita (poput VCM-a) koji se razgrađuju tim putem [161,162].

## 5. Dijagnostika i liječenje

Dijagnostika profesionalnih bolesti jetre je složeni proces koji zahtjeva multidisciplinarni pristup. Multidisciplinarni tim za dijagnostiku profesionalnih bolesti jetre se posebno određuje na razini svakog pojedinačnog slučaja, a uključuje liječnika medicine rada, hepatologa, patologa, toksikologa te epidemiologa [2]. Za dijagnozu je potrebno objediniti specifične simptome, opsežnu anamnezu te podatke o izloženosti hepatotoksinima. Posebno se naglašava uloga liječnika medicine rada koji sudjeluju u probiru, te provode preventivne preglede kod radnika koji su na radnim mjestima izloženi potencijalnim hepatotoksinima. Osim toga liječnik medicine rada ima ključnu ulogu u interpretaciji nalaza koje dobiva od ostatka tima. EASL je stoga napravila postupnik za pristup dijagnostici profesionalnih bolesti jetre [2]. (Slika 1)

Procjena izloženosti dolazi sa svojim izazovima. Tradicionalni markeri oštećenja jetre kao što su ALT, AST i GGT ukazuju na oštećenje jetre, ali ne pružaju uvide u uzrok. Nadalje, trenutni biološki markeri nemaju sposobnost detektiranja prijašnje izloženost štetnim kemikalijama [4,76]. Stoga je potrebno implementirati sustave za praćenje izloženosti štetnostima na radnom mjestu te formiranje baza podataka s informacijama o izloženostima, ali treba napomenuti da je i njihova učinkovitost ograničena [163].



Slika 1 – Postupnik za pristup dijagnostici profesionalnih bolesti jetre. Prilagođeno prema Colombo, M., La Vecchia C. EASL Clinical Practice Guideline: Occupational liver diseases. Journal of hepatology, 2019. – dozvola za uporabu -5619360596820-ELSEVIER

Potrebno je također isključiti druge potencijalne bolesti jetre. Trebaju se provesti sveobuhvatni testovi jetre, uključujući virusnu serologiju, autoantitijela i zasićenje transferinom i dr.. Slikovne metode poput abdominalnog ultrazvuka i tranzijentne elastografije dodatno pomažu u dijagnostici.

Biopsija jetre ostaje najpouzdaniji dijagnostički alat, ali dolazi s ograničenjima poput troškova i rizika postupka.

#### Anamneza

Kod evaluacije pacijenta sa sumnjom na profesionalnu bolest jetre, ključno je provesti sveobuhvatnu radnu anamnezu. To uključuje kronološki pregled svih radnih mjesta zajedno s detaljnim opisima radnih odgovornosti i tipičnog radnog dana. Identifikacija kemikalija prisutnih na radnom mjestu je od suštinskog značaja. Nadalje, važno je utvrditi prisutne zaštitne mjere na mjestu rada kojima se ograničila izloženost kemikalijama, poput ventilacije na radnom mjestu, potrebe za nošenjem specijalizirane odjeće, rukavica, maski i naočala. Razumijevanje prisutnosti i učinkovitosti programa industrijske higijene, biološkog praćenja i medicinskog nadzora je jednako bitno. Ispitivanje o sličnim simptomima ili znakovima među kolegama s radnog mjesta može pomoći u uspostavljanju odnosa uzročno posljedične veze ako se identificira više slučajeva. Naposljetku, važno je isključiti izloženost kemikalijama koje nisu povezane s radnim mjestom, kao što su one povezane s ekološkim onečišćenjem, hobijima ili drugim rekreativnim aktivnostima [2].

#### Dokazivanje uzročnika

Idealni test za otkrivanje uzroka profesionalnih bolesti jetre je dovoljno osjetljiv (za identificiranje svih bolesnih) te visoko specifičan (da bi mogao isključiti one bez bolesti).

Uobičajeni markeri oštećenja jetre poput AST, ALT, GGT te miRNA samo otkrivaju prisutnost oštećenja jetre te nam ne govore o uzročniku oštećenja [164]. Usprkos tome zbog njihove neinvazivnosti te lake dostupnosti i dalje predstavljaju najbolji prvi korak u pristupu bolesniku sa sumnjom na profesionalnu bolest jetre. Kod traženja uzroka, dijagnostičke metode od koristi za detekciju ksenobiotika su analiza kose te analiza adukata albumina i hemoglobina [165,166]. Naime razgradni produkti ksenobiotika stvaraju kovalentne veze s proteinima te DNK te na taj način ostaju detektabilni više od 100 dana nakon izlaganja. Korištenje ovih metoda nije široko rasprostranjeno, ali u kombinaciji s ostatkom kliničke slike te u sklopu anamneze mogu biti korisni alati u dijagnostici profesionalnih bolesti jetre [167,168].

Dijagnostički kriteriji za definiranje akutne ozljede jetre kemijskim toksinima isti su kao i kod oštećenja jetre uzrokovanog lijekovima [2].

Prisutnost jednog od sljedećih je potrebno:

1. porast razine ALT  $\geq 5x$  u odnosu na gornju normalnu granicu
2. porast razine ALP  $\geq 2x$  u odnosu na gornju normalnu granicu
3. porast razine ALT  $\geq 3x$  u odnosu na gornju normalnu granicu sa porastom bilirubina  $>2x$  u odnosu na gornju normalnu granicu. [169]

Treba napomenuti da profesionalne bolesti jetre uzrokovane toksičnim tvarima mogu oponašati cijeli spektar bolesti jetre poput steatoze, TASH, fibroze, ciroze te neoplazme jetre. Kod takvih slučajeva razina jetrenih enzima u krvi ne korelira s intenzitetom kliničke slike, te je toga kod prolongiranih izlaganja štetnostima na radu potrebno oslanjati se na radiološke te histološke metode dijagnostike [2].

Bitan dio dijagnostičke obrade uključuje i isključivanje drugih etiologija bolesti jetre. Potrebno je isključiti infekcije virusnim hepatitisima, napraviti panel jetrenih autoantitijela za

isključivanje autoimunih bolesti, odrediti saturacije feritina i transferina za isključivanje hemokromatoze, odrediti razine ceruloplazmina za isključivanje Wilsonove bolesti te ovisno o dobi analizirati razine alfa-1-antitripsina [2,170]. Ultrazvučni pregled te tranzijentna elastografija jetre preporučaju se u svim slučajevima [2].

## Liječenje

Liječenje pacijenata s akutnom ozljedom jetre je suportivno te je najbitnije zaustaviti izlaganje pacijenta štetnosti koja je uzorkovala bolest [76]. Kod radnika s virusnim hepatitisima liječenje se provodi antiviralnom terapijom u slučaju infekcije hepatitisom B i C, dok je u slučaju zaraze hepatitisom E liječenje primarno simptomatskog karaktera uz protokole liječenja ribavirinom kod kroničnih infekcija [171,172]. Bitnu ulogu u smanjenju zaraze kod ubodnih incidenata imaju post ekspanzijski protokoli protiv HBV i HCV [173]. U slučaju aktivne infekcije HCV-om, DAA postiže uspješnost liječenja >90% te se nakon serokonverzije radnik može vratiti na radno mjesto [174]. U slučaju kemijskih štetnosti, radnik se vraća na radno mjesto nakon stabilizacije kliničke slike te postizanja normalnih vrijednosti jetrenih enzima u krvi. Povratak na radno mjesto uvjetovan je provođenjem adekvatnih promjena u mjerama sigurnosti na radu kako bi se spriječilo ponovno izlaganje. Liječenje pacijenata s kroničnim oblicima profesionalnih bolesti jetre ne razlikuje se od liječenja ostalih kroničnih bolesti [2,4,76].



## 6. Zaključak

Istražujući literaturu mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- 1) Profesionalne bolesti jetre predstavljaju nedovoljno istraženu skupinu bolesti. Zbog poteškoća u identificiranju slučajeva ne zna se točan broj pogođenih te se smatra da predstavljaju bitan javnozdravstveni problem.
- 2) Zdravstveni radnici su pod povećanim rizikom razvoja bolesti jetre uslijed svakodnevne izloženosti infektivnim materijalom poput krvi i ostalih tjelesnih tekućina. Rizik od zaraze virusnim hepatitisima je i do 4 puta veći nego u općoj populaciji.
- 3) Radnici izloženi kemijskim štetnostima poput široko rasprostranjenih organskih otapala te pesticida također su pod povećanim rizikom od razvoja akutnih i kroničnih bolesti jetre. Sinergistički učinak uslijed izloženosti većem broju hepatotoksina može i u nižim koncentracijama uzrokovati ozbiljnu kliničku sliku.
- 4) Profesionalne bolesti jetre teško je razlikovati od bolesti uzrokovanih drugim čimbenicima, posebno kod kroničnih oblika uzrokovanih dugoročnim niskodoznim izlaganjima štetnostima. S druge strane očekuje se da će broj akutnih ozljeda jetre biti u padu zbog poboljšanja mjera zaštite na radu.
- 5) Dijagnoza profesionalnih bolesti jetre zahtjevan je proces koji zahtjeva multidisciplinarni pristup te uključuje liječnika medicine rada, hepatologa, patologa te toksikologa. Bez prisutnosti specifičnih testova potrebno je do dijagnoze doći isključivanjem drugih uzroka bolesti jetre.

## 7. Zahvale

Zahvalan sam prof. dr. sc. Anni Mrzljak na mentorstvu pri izradi ovog diplomskog rada te na angažmanu i podršci za vrijeme studija.

Hvala doc. dr. sc. Nikoli Sobočanu što mi je još za vrijeme kliničke propedeutike predočio ljepotu interne medicine.

Hvala prijateljima koji su mi bili podrška i glas razuma kada je najviše trebalo.

Za kraj bih htio zahvaliti svojoj obitelji koja je uvijek bila uz mene te me oblikovala i motivirala da ostvarim sve svoje ambicije. Hvala Amal, Magidu, Lynne, Ahmadu, Fatimi i Nizaru.

## 8. Literatura

1. van der Molen, H.F.; Frings-Dresen, M.H.W. Occupational Diseases: From Cure to Prevention. *J Clin Med* **2019**, *8*, doi:10.3390/JCM8101681.
2. Colombo, M.; La Vecchia, C.; Lotti, M.; Lucena, M.I.; Stove, C.; Paradis, V. EASL Clinical Practice Guideline: Occupational Liver Diseases. *J Hepatol* **2019**, *71*, 1022–1037, doi:10.1016/j.jhep.2019.08.008.
3. Levy, B.S.; Wegman, D.H.; Baron, S.L.; Sokas, R.K. *Occupational and Environmental Health*; Oxford University Press, 2017; ISBN 9780190662677.
4. Robert J. Harrison Liver Toxicology . In *CURRENT Diagnosis & Treatment: Occupational & Environmental Medicine*; 2013.
5. Ledda, C.; Loreto, C.; Zammit, C.; Marconi, A.; Fago, L.; Matera, S.; Costanzo, V.; Sanzà, G.F.; Palmucci, S.; Ferrante, M.; et al. Non-Infective Occupational Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma: A Review (Review). *Mol Med Rep* **2017**, *15*, 511–533, doi:10.3892/MMR.2016.6046/HTML.
6. Hepatitis B Virus: Overview of Management - UpToDate Available online: [https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-overview-of-management?search=hbv&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-overview-of-management?search=hbv&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1) (accessed on 5 September 2023).
7. Li, H.; Yan, L.; Shi, Y.; Lv, D.; Shang, J.; Bai, L.; Tang, H. Hepatitis B Virus Infection: Overview. *Adv Exp Med Biol* **2020**, *1179*, 1–16, doi:10.1007/978-981-13-9151-4\_1.
8. NIOSH Alert: Preventing Needlestick Injuries in Health Care Settings., doi:10.26616/NIOSH PUB2000108.
9. Romana, C.; Corrao, N.; Cimmuto, A. Del; Marzuillo, C.; Paparo, E.; Torre, G. La Association between Waste Management and HBV among Solid Municipal Waste Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *The Scientific World Journal* **2013**, *2013*, doi:10.1155/2013/692083.
10. Lewis, J.D.; Enfield, K.B.; Sifri, C.D. Hepatitis B in Healthcare Workers: Transmission Events and Guidance for Management. *World J Hepatol* **2015**, *7*, 488, doi:10.4254/WJH.V7.I3.488.
11. Schillie, S.; Murphy, T. V; Sawyer, M.; Ly, K.; Hughes, E.; Jiles, R.; De Perio, M.A.; Reilly, M.; Byrd, K.; Ward, J.W. Centers for Disease Control & Prevention (CDC) CDC Guidance for Evaluating Health-Care Personnel for Hepatitis B Virus Protection and for Administering Postexposure Management. *Mortality Weekly Report: Recommendations and Reports* **2013**, *62*, 1–19, doi:10.2307/mmwrrecorepo.62.10.1.
12. Prüss-Üstün, A.; Rapiti, E.; Hutin, Y. Estimation of the Global Burden of Disease Attributable to Contaminated Sharps Injuries among Health-Care Workers. *Am J Ind Med* **2005**, *48*, 482–490, doi:10.1002/AJIM.20230.
13. De Schryver, A.; Claesen, B.; Meheus, A.; Van Sprundel, M.; François, G. European Survey of Hepatitis B Vaccination Policies for Healthcare Workers. *Eur J Public Health* **2011**, *21*, 338–343, doi:10.1093/EURPUB/CKQ122.
14. Batra, V.; Goswami, A.; Dadhich, S.; Kothari, D.; Bhargava, N. Hepatitis B Immunization in Healthcare Workers. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology* **2015**, *28*, 276.

15. Noubiap, J.J.N.; Nansseu, J.R.N.; Kengne, K.K.; Wonkam, A.; Wiysonge, C.S. Low Hepatitis B Vaccine Uptake among Surgical Residents in Cameroon. *Int Arch Med* **2014**, *7*, doi:10.1186/1755-7682-7-11.
16. Mahamat, G.; Kenmoe, S.; Akazong, E.W.; Ebogo-Belobo, J.T.; Mbagha, D.S.; Bowo-Ngandji, A.; Foe-Essomba, J.R.; Amougou-Atsama, M.; Monamele, C.G.; Mikangue, C.A.M.; et al. Global Prevalence of Hepatitis B Virus Serological Markers among Healthcare Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *World J Hepatol* **2021**, *13*, 1190, doi:10.4254/WJH.V13.I9.1190.
17. Irmak, Z.; Ekinci, B.; Akgul, A.F. Hepatitis B and C Seropositivity among Nursing Students at a Turkish University. *Int Nurs Rev* **2010**, *57*, 365–369, doi:10.1111/J.1466-7657.2010.00804.X.
18. Akhoundi, M.S.A.; Momeni, N.; Norouzi, M.; Ghalichi, L.; Shamshiri, A.R.; Alavian, S.M.; Poortahmasebi, V.; Jazayeri, S.M. Prevalence of Blood-Borne Viruses among Iranian Dentists: Results of a National Survey. *Int J Occup Med Environ Health* **2015**, *28*, 593–602, doi:10.13075/IJOMEH.1896.00324.
19. Prospero, E.; Savini, S.; Annino, I. Microbial Aerosol Contamination of Dental Healthcare Workers' Faces and Other Surfaces in Dental Practice. *Infect Control Hosp Epidemiol* **2003**, *24*, 139–141, doi:10.1086/502172.
20. Romana, C.; Corrao, N.; Cimmuto, A. Del; Marzuillo, C.; Paparo, E.; Torre, G. La Association between Waste Management and HBV among Solid Municipal Waste Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *The Scientific World Journal* **2013**, *2013*, doi:10.1155/2013/692083.
21. Blach, S.; Zeuzem, S.; Manns, M.; Altraif, I.; Duberg, A.S.; Muljono, D.H.; Waked, I.; Alavian, S.M.; Lee, M.H.; Negro, F.; et al. Global Prevalence and Genotype Distribution of Hepatitis C Virus Infection in 2015: A Modelling Study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* **2017**, *2*, 161–176, doi:10.1016/S2468-1253(16)30181-9.
22. Pimpin, L.; Cortez-Pinto, H.; Negro, F.; Corbould, E.; Lazarus, J. V.; Webber, L.; Sheron, N. Burden of Liver Disease in Europe: Epidemiology and Analysis of Risk Factors to Identify Prevention Policies. *J Hepatol* **2018**, *69*, 718–735, doi:10.1016/J.JHEP.2018.05.011.
23. Cui, F.; Blach, S.; Manzeno Mingiedi, C.; Gonzalez, M.A.; Sabry Alaama, A.; Mozalevskis, A.; Séguy, N.; Rewari, B.B.; Chan, P.L.; Le, L. vi; et al. Global Reporting of Progress towards Elimination of Hepatitis B and Hepatitis C. *Lancet Gastroenterol Hepatol* **2023**, *8*, 332–342, doi:10.1016/S2468-1253(22)00386-7.
24. Doshani, M.; Weng, M.; Moore, K.L.; Romero, J.R.; Nelson, N.P. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Hepatitis A Vaccine for Persons Experiencing Homelessness. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2020**, *68*, 153–156, doi:10.15585/MMWR.MM6806A6.
25. Stevens, A.B.; Coyle, P. V. Hepatitis C Virus: An Important Occupational Hazard? *Occup Med (Lond)* **2000**, *50*, 377–382, doi:10.1093/OCCMED/50.6.377.
26. Westermann, C.; Peters, C.; Lisiak, B.; Lamberti, M.; Nienhaus, A. The Prevalence of Hepatitis C among Healthcare Workers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Occup Environ Med* **2015**, *72*, 880, doi:10.1136/OEMED-2015-102879.
27. Jahic, R.; Piljic, D.; Porobic-Jahic, H.; Custović, A.; Petrovic, J.; Piljic, D. Epidemiological Characteristics of the Accidental Exposures to Blood-Borne Pathogens Among Workers in the Hospital. *Medical Archives* **2018**, *72*, 187, doi:10.5455/MEDARH.2018.72.187-191.

28. Baumert, T.F.; Berg, T.; Lim, J.K.; Nelson, D.R. Status of Direct-Acting Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus Infection and Remaining Challenges. *Gastroenterology* **2019**, *156*, 431–445, doi:10.1053/j.gastro.2018.10.024.
29. Okushin, K.; Suzuki, R.; Tsutsumi, T.; Okamoto, K.; Ikeuchi, K.; Kado, A.; Minatsuki, C.; Minami-Kobayashi, Y.; Satoh, N.; Ikeda, M.; et al. Change in Hepatitis C Virus Positivity among Needle-Stick Injury Source Patients: A 10-Year Experience in a Japanese Tertiary Hospital. *BMC Infect Dis* **2021**, *21*, 1–8, doi:10.1186/S12879-021-06117-4/TABLES/3.
30. New York State Department of Health *Clinical Guidelines for the Medical Management of Hepatitis C*;
31. World Health Organization Hepatitis E Available online: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e> (accessed on 17 August 2023).
32. Aslan, A.T.; Balaban, H.Y. Hepatitis E Virus: Epidemiology, Diagnosis, Clinical Manifestations, and Treatment. *World J Gastroenterol* **2020**, *26*, 5543–5560, doi:10.3748/WJG.V26.I37.5543.
33. Dalton, H.R.; Kamar, N.; Baylis, S.A.; Moradpour, D.; Wedemeyer, H.; Negro, F. EASL Clinical Practice Guidelines on Hepatitis E Virus Infection. *J Hepatol* **2018**, *68*, 1256–1271, doi:10.1016/J.JHEP.2018.03.005/ATTACHMENT/340662B4-758F-43BF-9855-9978EA3296E1/DISCLOSURES.PDF.
34. Lhomme, S.; Top, S.; Bertagnoli, S.; Dubois, M.; Guerin, J.L.; Izopet, J. Wildlife Reservoir for Hepatitis E Virus, Southwestern France. *Emerg Infect Dis* **2015**, *21*, 1224, doi:10.3201/EID2107.141909.
35. Meng, X.J. Hepatitis E Virus: Animal Reservoirs and Zoonotic Risk. *Vet Microbiol* **2010**, *140*, 256, doi:10.1016/J.VETMIC.2009.03.017.
36. De Schryver, A.; De Schrijver, K.; François, G.; Hambach, R.; Van Sprundel, M.; Tabibi, R.; Colosio, C. Hepatitis E Virus Infection: An Emerging Occupational Risk? *Occup Med (Chic Ill)* **2015**, *65*, 667–672, doi:10.1093/occmed/kqv154.
37. Wilhelm, B.; Waddell, L.; Greig, J.; Young, I. A Systematic Review and Meta-Analysis of Predictors of Human Hepatitis E Virus Exposure in Non-Endemic Countries. *Zoonoses Public Health* **2020**, *67*, 391–406, doi:10.1111/ZPH.12698.
38. Hartl, J.; Otto, B.; Madden, R.G.; Webb, G.; Woolson, K.L.; Kriston, L.; Vettorazzi, E.; Lohse, A.W.; Dalton, H.R.; Pischke, S. Hepatitis E Seroprevalence in Europe: A Meta-Analysis. *Viruses* **2016**, *Vol. 8, Page 211* **2016**, *8*, 211, doi:10.3390/V8080211.
39. Yue, N.; Wang, Q.; Zheng, M.; Wang, D.; Duan, C.; Yu, X.; Zhang, X.; Bao, C.; Jin, H. Prevalence of Hepatitis E Virus Infection among People and Swine in Mainland China: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Zoonoses Public Health* **2019**, *66*, 265–275, doi:10.1111/ZPH.12555.
40. Mrzljak, A.; Balen, I.; Barbic, L.; Ilic, M.; Vilibic-Cavlek, T. Hepatitis E Virus in Professionally Exposed: A Reason for Concern? *World J Hepatol* **2021**, *13*, 723–730, doi:10.4254/wjh.v13.i7.723.
41. Taus, K.; Schmoll, F.; El-Khatib, Z.; Auer, H.; Holzmann, H.; Aberle, S.; Pekard-Amenitsch, S.; Monschein, S.; Sattler, | Tatjana; Steinparzer, R.; et al. Occupational Swine Exposure and Hepatitis E Virus, *Leptospira*, *Ascaris Suum* Seropositivity and MRSA Colonization in Austrian Veterinarians, 2017-2018-A Cross-Sectional Study. *Zoonoses Public Health* **2019**, doi:10.1111/zph.12633.

42. Lange, H.; Overbo, J.; Borgen, K.; Dudman, S.; Hoddevik, G.; Urdahl, A.M.; Vold, L.; Sjurseth, S.K. Hepatitis E in Norway: Seroprevalence in Humans and Swine. *Epidemiol Infect* **2017**, *145*, 181–186, doi:10.1017/S0950268816002144.
43. Schielke, A.; Ibrahim, V.; Czogiel, I.; Faber, M.; Schrader, C.; Dremsek, P.; Ulrich, R.G.; Johne, R. Hepatitis E Virus Antibody Prevalence in Hunters from a District in Central Germany, 2013: A Cross-Sectional Study Providing Evidence for the Benefit of Protective Gloves during Disembowelling of Wild Boars. *BMC Infect Dis* **2015**, *15*, 1–8, doi:10.1186/S12879-015-1199-Y/COMMENTS.
44. Wangia, R.N.; Tang, L.; Wang, J.S. Occupational Exposure to Aflatoxins and Health Outcomes: A Review. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* **2019**, *37*, 215–234, doi:10.1080/10590501.2019.1664836.
45. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans *Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene.*; Various, 2002; Vol. 82;.
46. Liu, Y.; Wu, F. Global Burden of Aflatoxin-Induced Hepatocellular Carcinoma: A Risk Assessment. *Environ Health Perspect* **2010**, *118*, 818, doi:10.1289/EHP.0901388.
47. Wu, H.C.; Santella, R. The Role of Aflatoxins in Hepatocellular Carcinoma. *Hepat Mon* **2012**, *12*, 8–16, doi:10.5812/HEPATMON.7238.
48. Sherman, M. Vinyl Chloride and the Liver. *J Hepatol* **2009**, *51*, 1074–1081, doi:10.1016/J.JHEP.2009.09.012.
49. World Health Organization & International Programme on Chemical Safety Vinyl Chloride Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42217> (accessed on 24 August 2023).
50. Creech, J.L.J.; Johnson, M.N. Angiosarcoma of Liver in the Manufacture of Polyvinyl Chloride. *Journal of Occupational Medicine* **1974**, 150–152.
51. Mundt, K.A.; Dell, L.D.; Crawford, L.; Gallagher, A.E. Quantitative Estimated Exposure to Vinyl Chloride and Risk of Angiosarcoma of the Liver and Hepatocellular Cancer in the US Industry-Wide Vinyl Chloride Cohort: Mortality Update through 2013. *Occup Environ Med* **2017**, *74*, 709–716, doi:10.1136/OEMED-2016-104051.
52. Bosetti, C.; La Vecchia, C.; Lipworth, L.; McLaughlin, J.K. Occupational Exposure to Vinyl Chloride and Cancer Risk: A Review of the Epidemiologic Literature. *European Journal of Cancer Prevention* **2003**, *12*, 427–430, doi:10.1097/00008469-200310000-00012.
53. Boffetta, P.; Matisane, L.; Mundt, K.A.; Dell, L.D. Meta-Analysis of Studies of Occupational Exposure to Vinyl Chloride in Relation to Cancer Mortality. *Scand J Work Environ Health* **2003**, *29*, 220–229, doi:10.5271/sjweh.725.
54. Wong, R.H.; Chen, P.C.; Du, C.L.; Wang, J.D.; Cheng, T.J. An Increased Standardised Mortality Ratio for Liver Cancer among Polyvinyl Chloride Workers in Taiwan. *Occup Environ Med* **2002**, *59*, 405–409, doi:10.1136/OEM.59.6.405.
55. Mastrangelo, G.; Fedeli, U.; Fadda, E.; Valentini, F.; Agnesi, R.; Magarotto, G.; Marchi, T.; Buda, A.; Pinzani, M.; Martines, D. Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma and Liver Cirrhosis in Vinyl Chloride Workers: Synergistic Effect of Occupational Exposure with Alcohol Intake. *Environ Health Perspect* **2004**, *112*, 1188–1192, doi:10.1289/EHP.6972.
56. Ward, E.; Boffetta, P.; Andersen, A.; Colin, D.; Comba, P.; Deddens, J.A.; De Santis, M.; Engholm, G.; Hagmar, L.; Langard, S.; et al. Update of the Follow-up of Mortality and

- Cancer Incidence among European Workers Employed in the Vinyl Chloride Industry. *Epidemiology* **2001**, *12*, 710–718, doi:10.1097/00001648-200111000-00021.
57. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Chemical Agents and Related Occupations. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* **2012**, *100*, 9.
  58. McLaughlin, J.K.; Lipworth, L. A Critical Review of the Epidemiologic Literature on Health Effects of Occupational Exposure to Vinyl Chloride. *J Epidemiol Biostat* **1999**, *4*, 253–275.
  59. Dragani, T.A.; Zocchetti, C. Occupational Exposure to Vinyl Chloride and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Causes and Control* **2008**, *19*, 1193–1200, doi:10.1007/S10552-008-9188-8/FIGURES/2.
  60. Erickson, M.D.; Kaley, R.G. Applications of Polychlorinated Biphenyls. *Environ Sci Pollut Res Int* **2011**, *18*, 135–151, doi:10.1007/S11356-010-0392-1.
  61. Prince, M.M.; Ruder, A.M.; Hein, M.J.; Waters, M.A.; Whelan, E.A.; Nilsen, N.; Ward, E.M.; Schnorr, T.M.; Laber, P.A.; Davis-King, K.E. Mortality and Exposure Response among 14,458 Electrical Capacitor Manufacturing Workers Exposed to Polychlorinated Biphenyls (PCBs). *Environ Health Perspect* **2006**, *114*, 1508–1514, doi:10.1289/EHP.9175.
  62. Bosetti, C.; Negri, E.; Fattore, E.; La Vecchia, C. Occupational Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Cancer Risk. *European Journal of Cancer Prevention* **2003**, *12*, 251–255, doi:10.1097/00008469-200308000-00002.
  63. Ruder, A.M.; Hein, M.J.; Hopf, N.B.; Waters, M.A. Mortality among 24,865 Workers Exposed to Polychlorinated Biphenyls (PCBs) in Three Electrical Capacitor Manufacturing Plants: A Ten-Year Update. *Int J Hyg Environ Health* **2014**, *217*, 176–187, doi:10.1016/J.IJHEH.2013.04.006.
  64. Lauby-Secretan, B.; Loomis, D.; Grosse, Y.; El Ghissassi, F.; Bouvard, V.; Benbrahim-Tallaa, L.; Guha, N.; Baan, R.; Mattock, H.; Straif, K. Carcinogenicity of Polychlorinated Biphenyls and Polybrominated Biphenyls. *Lancet Oncol* **2013**, *14*, 287–288, doi:10.1016/S1470-2045(13)70104-9.
  65. Wahlang, B.; Hardesty, J.E.; Jin, J.; Falkner, K.C.; Cave, M.C. Polychlorinated Biphenyls and Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Curr Opin Toxicol* **2019**, *14*, 21–28, doi:10.1016/j.cotox.2019.06.001.
  66. Wahlang, B.; Beier, J.I.; Clair, H.B.; Bellis-Jones, H.J.; Falkner, K.C.; McClain, C.J.; Cave, M.C. Toxicant-Associated Steatohepatitis. *Toxicol Pathol* **2013**, *41*, 343, doi:10.1177/0192623312468517.
  67. Alavanja, M.C.R.; Hoppin, J.A.; Kamel, F. Health Effects of Chronic Pesticide Exposure: Cancer and Neurotoxicity. *Annu Rev Public Health* **2004**, *25*, 155–197, doi:10.1146/ANNUREV.PUBLHEALTH.25.101802.123020.
  68. Franklin, C.; Worgan, J. *Occupational and Residential Exposure Assessment for Pesticides*; John Wiley and Sons, 2005; ISBN 0471489891.
  69. Manfo, F.P.T.; Mboe, S.A.; Nantia, E.A.; Ngoula, F.; Telefo, P.B.; Moundipa, P.F.; Cho-Ngwa, F. Evaluation of the Effects of Agro Pesticides Use on Liver and Kidney Function in Farmers from Buea, Cameroon. *J Toxicol* **2020**, *2020*, doi:10.1155/2020/2305764.
  70. Hernández, A.F.; Gil, F.; Lacasaña, M.; Rodríguez-Barranco, M.; Tsatsakis, A.M.; Requena, M.; Parrón, T.; Alarcón, R. Pesticide Exposure and Genetic Variation in Xenobiotic-Metabolizing Enzymes Interact to Induce Biochemical Liver Damage. *Food and Chemical Toxicology* **2013**, *61*, 144–151, doi:10.1016/J.FCT.2013.05.012.

71. Sang, H.; Lee, K.N.; Jung, C.H.; Han, K.; Koh, E.H. Association between Organochlorine Pesticides and Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *Scientific Reports* **2022**, *12*, 1–11, doi:10.1038/s41598-022-15741-2.
72. Kumar, J.; Lind, L.; Salihovic, S.; van Bavel, B.; Ingelsson, E.; Lind, P.M. Persistent Organic Pollutants and Liver Dysfunction Biomarkers in a Population-Based Human Sample of Men and Women. *Environ Res* **2014**, *134*, 251–256, doi:10.1016/J.ENVRES.2014.07.023.
73. Silver, S.R.; Bertke, S.J.; Hines, C.J.; Alavanja, M.C.R.; Hoppin, J.A.; Lubin, J.H.; Rusiecki, J.A.; Sandler, D.P.; Beane Freeman, L.E. Cancer Incidence and Metolachlor Use in the Agricultural Health Study: An Update. *Int J Cancer* **2015**, *137*, 2630–2643, doi:10.1002/IJC.29621.
74. VoPham, T.; Bertrand, K.A.; Hart, J.E.; Laden, F.; Brooks, M.M.; Yuan, J.M.; Talbott, E.O.; Ruddell, D.; Chang, C.C.H.; Weissfeld, J.L. Pesticide Exposure and Liver Cancer: A Review. *Cancer Causes and Control* **2017**, *28*, 177–190, doi:10.1007/S10552-017-0854-6/FIGURES/1.
75. Kachuri, L.; Harris, M.A.; MacLeod, J.S.; Tjepkema, M.; Peters, P.A.; Demers, P.A. Cancer Risks in a Population-Based Study of 70,570 Agricultural Workers: Results from the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC). *BMC Cancer* **2017**, *17*, doi:10.1186/S12885-017-3346-X.
76. Leikin, J.B.; Davis, A.; Klodd, D.A.; Thunder, T.; Kelafant, G.A.; Paquette, D.L.; Rothe, M.J.; Rubin, R. Part IV. Occupational Liver Disease. *Disease-a-Month* **2000**, *46*, 295–310, doi:10.1016/S0011-5029(00)90036-1.
77. Assessment, U.E.N.C. for E. ATSDR Case Studies in Environmental Medicine: Arsenic Toxicity. **2009**.
78. Baker, B.A.; Cassano, V.A.; Murray, C.; Dreger, M. Arsenic Exposure, Assessment, Toxicity, Diagnosis, and Management: Guidance for Occupational and Environmental Physicians. *J Occup Environ Med* **2018**, *60*, E634–E639, doi:10.1097/JOM.0000000000001485.
79. Baker, B.A.; Cassano, V.A.; Murray, C.; Dreger, M. Arsenic Exposure, Assessment, Toxicity, Diagnosis, and Management: Guidance for Occupational and Environmental Physicians. *J Occup Environ Med* **2018**, *60*, E634–E639, doi:10.1097/JOM.0000000000001485.
80. Agency for Toxic Substances and Disease Registry *TOXICOLOGICAL PROFILE FOR ARSENIC*; 2007;
81. Liaw, J.; Marshall, G.; Yuan, Y.; Ferreccio, C.; Steinmaus, C.; Smith, A.H. Increased Childhood Liver Cancer Mortality and Arsenic in Drinking Water in Northern Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2008**, *17*, 1982, doi:10.1158/1055-9965.EPI-07-2816.
82. Ferreccio, C.; Smith, A.H.; Durán, V.; Barlaro, T.; Benítez, H.; Valdés, R.; Aguirre, J.J.; Moore, L.E.; Acevedo, J.; Vásquez, M.I.; et al. Case-Control Study of Arsenic in Drinking Water and Kidney Cancer in Uniquely Exposed Northern Chile. *Am J Epidemiol* **2013**, *178*, 813–818, doi:10.1093/AJE/KWT059.
83. N-Nitrosamines: 15 Listings - 15th Report on Carcinogens - NCBI Bookshelf Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK590783/> (accessed on 28 August 2023).



84. McElvenny, D.; Agius, R.; Cherrie, J.; Vocht, F. de Cancer Mortality in the British Rubber Industry - a 45 Year Follow-Up. *Occup Environ Med* **2014**, *71*, A88–A88, doi:10.1136/OEMED-2014-102362.273.
85. Muianga, C.; Carlson-Lynch, H.; Roney, N.; Citra, M.; Przybyla, Jennifer.; Heit, C. Toxicological Profile for N-Nitrosodimethylamine (NDMA) 2023.
86. Ledda, C.; Loreto, C.; Zammit, C.; Marconi, A.; Fago, L.; Matera, S.; Costanzo, V.; Sanzà, G.F.; Palmucci, S.; Ferrante, M.; et al. Non-Infective Occupational Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma: A Review. *Mol Med Rep* **2017**, *15*, 511, doi:10.3892/MMR.2016.6046.
87. Rapisarda, V.; Loreto, C.; Malaguarnera, M.; Ardiri, A.; Proiti, M.; Rigano, G.; Frazzetto, E.; Ruggeri, M.I.; Malaguarnera, G.; Bertino, N.; et al. Hepatocellular Carcinoma and the Risk of Occupational Exposure. *World J Hepatol* **2016**, *8*, 573, doi:10.4254/WJH.V8.I13.573.
88. de Vocht, F.; Sobala, W.; Wilczynska, U.; Kromhout, H.; Szeszenia-Dabrowska, N.; Peplonska, B. Cancer Mortality and Occupational Exposure to Aromatic Amines and Inhalable Aerosols in Rubber Tire Manufacturing in Poland. *Cancer Epidemiol* **2009**, *33*, 94–102, doi:10.1016/J.CANEP.2009.06.013.
89. Iavicoli, I.; Carelli, G. Evaluation of Occupational Exposure to N-Nitrosamines in a Rubber-Manufacturing Industry. *J Occup Environ Med* **2006**, *48*, 195–198, doi:10.1097/01.JOM.0000200938.96781.64.
90. Li, H.; Jönsson, B.A.G.; Lindh, C.H.; Albin, M.; Broberg, K. N–Nitrosamines Are Associated with Shorter Telomere Length. *Scand J Work Environ Health* **2011**, *37*, 316–324, doi:10.5271/sjweh.3150.
91. Zhang, X.; Lin, S.; Funk, W.E.; Hou, L. Environmental and Occupational Exposure to Chemicals and Telomere Length in Human Studies. *Occup Environ Med* **2013**, *70*, 743–749, doi:10.1136/OEMED-2012-101350.
92. Kancz, M.F.; Kaphalia, L.; Kaphalia, B.S.; Romagnoli, E.; Ansari, G.A.S. Methylene Dianiline: Acute Toxicity and Effects on Biliary Function. *Toxicol Appl Pharmacol* **1992**, *117*, 88–97, doi:10.1016/0041-008X(92)90221-D.
93. Giouleme, O.; Karabatsou, S.; Hytiroglou, P.; Xanthis, A.; Tsiaousi, E.; Katsaros, M.; Kolioukas, D. Case Reports 4,4 0-Methylenedianiline-Induced Hepatitis in an Industrial Worker: Case Report and Review of the Literature., doi:10.1177/09603271110376549.
94. Jollow, D.J.; Bruckner, J. V.; McMillan, D.C.; Fisher, J.W.; Hoel, D.G.; Mohr, L.C. Trichloroethylene Risk Assessment: A Review and Commentary. <http://dx.doi.org/10.3109/10408440903222177> **2009**, *39*, 782–797, doi:10.3109/10408440903222177.
95. Karami, S.; Bassig, B.; Stewart, P.A.; Lee, K.M.; Rothman, N.; Moore, L.E.; Lan, Q. Occupational Trichloroethylene Exposure and Risk of Lymphatic and Haematopoietic Cancers: A Meta-Analysis. *Occup Environ Med* **2013**, *70*, 591–599, doi:10.1136/OEMED-2012-101212.
96. Bakke, B.; Stewart, P.A.; Waters, M.A. Uses of and Exposure to Trichloroethylene in U.S. Industry: A Systematic Literature Review. *J Occup Environ Hyg* **2007**, *4*, 375–390, doi:10.1080/15459620701301763.
97. Trichloroethylene | NIOSH | CDC Available online: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/trichloroethylene/default.html#> (accessed on 24 August 2023).

98. Chiu, W.A.; Jinot, J.; Scott, C.S.; Makris, S.L.; Cooper, G.S.; Dzubow, R.C.; Bale, A.S.; Evans, M. V.; Guyton, K.Z.; Keshava, N.; et al. Human Health Effects of Trichloroethylene: Key Findings and Scientific Issues. *Environ Health Perspect* **2013**, *121*, 303, doi:10.1289/EHP.1205879.
99. Scott, C.S.; Jinot, J. Trichloroethylene and Cancer: Systematic and Quantitative Review of Epidemiologic Evidence for Identifying Hazards. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2011**, *8*, 4238–4272, doi:10.3390/ijerph8114238.
100. Lynge, E.; Andersen, A.; Rylander, L.; Tinnerberg, H.; Lindbohm, M.L.; Pukkala, E.; Romundstad, P.; Jensen, P.; Clausen, L.B.; Johansen, K. Cancer in Persons Working in Dry Cleaning in the Nordic Countries. *Environ Health Perspect* **2006**, *114*, 213–219, doi:10.1289/EHP.8425.
101. Blair, A.; Petralia, S.A.; Stewart, P.A. Extended Mortality Follow-up of a Cohort of Dry Cleaners. *Ann Epidemiol* **2003**, *13*, 50–56, doi:10.1016/S1047-2797(02)00250-8.
102. Gold, L.S.; De Roos, A.J.; Waters, M.; Stewart, P. Systematic Literature Review of Uses and Levels of Occupational Exposure to Tetrachloroethylene. *J Occup Environ Hyg* **2008**, *5*, 807–839, doi:10.1080/15459620802510866.
103. Shen, C.; Zhao, C.Y.; Liu, F.; Wang, Y.D.; Wang, W. Acute Liver Failure Associated with Occupational Exposure to Tetrachloroethylene. *J Korean Med Sci* **2011**, *26*, 138, doi:10.3346/JKMS.2011.26.1.138.
104. Azimi Pirsaraei, S.R.; Khavanin, A.; Asilian, H.; Soleimani, A. Occupational Exposure to Perchloroethylene in Dry-Cleaning Shops in Tehran, Iran. *Ind Health* **2009**, *47*, 155–159, doi:10.2486/INDHEALTH.47.155.
105. *Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS)*; 2012;
106. Amin, A.S.M. Al; Menezes, R.G. Carbon Tetrachloride Toxicity Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562180/> (accessed on 25 August 2023).
107. Dionisio, K.L.; Phillips, K.; Price, P.S.; Grulke, C.M.; Williams, A.; Biryol, D.; Hong, T.; Isaacs, K.K. Carbon Tetrachloride Available online: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carbon-Tetrachloride#section=Toxicity> (accessed on 25 August 2023).
108. D Weber, L.W.; Boll, M.; Stampfl, A. Hepatotoxicity and Mechanism of Action of Haloalkanes: Carbon Tetrachloride as a Toxicological Model. *Crit Rev Toxicol* **2003**, *33*, 105–136, doi:10.1080/713611034.
109. Manautou, J.E.; Campion, S.N.; Aleksunes, L.M. Regulation of Hepatobiliary Transporters during Liver Injury. *Comprehensive Toxicology, Second Edition* **2010**, *9*, 175–220, doi:10.1016/B978-0-08-046884-6.01008-3.
110. Toskulkao, C.; Nhongsang, J.; Glinsukon, T. POTENTIATION OF CARBON TETRACHLORIDE INDUCED HEPATOTOXICITY BY THINNER INHALATION. *J Toxicol Sci* **1990**, *15*, 75–86, doi:10.2131/JTS.15.75.
111. Bosma, A.; Brouwer, A.; Seifert, W.F.; Knook, D.L. Synergism between Ethanol and Carbon Tetrachloride in the Generation of Liver Fibrosis. *J Pathol* **1988**, *156*, 15–21, doi:10.1002/PATH.1711560106.
112. Kaufman, K.R. Carbamazepine, Hepatotoxicity, Organic Solvents, and Paints. *Seizure* **1999**, *8*, 250–252, doi:10.1053/SEIZ.1999.0281.
113. Plaa, G.L. Chlorinated Methanes and Liver Injury: Highlights of the Past 50 Years. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **2000**, *40*, 43–65, doi:10.1146/ANNUREV.PHARMTOX.40.1.43.

114. Kang, Y.J.; Ahn, J.; Hwang, Y.I. Acute Liver Injury in Two Workers Exposed to Chloroform in Cleanrooms: A Case Report. *Ann Occup Environ Med* **2014**, *26*, doi:10.1186/S40557-014-0049-5.
115. Gong, W.; Liu, X.; Zhu, B. Dimethylacetamide-Induced Occupational Toxic Hepatitis with a Short Term Recurrence: A Rare Case Report. *J Thorac Dis* **2016**, *8*, E408, doi:10.21037/JTD.2016.04.44.
116. Lee, C.Y.; Jung, S.J.; Kim, S.A.; Park, K.S.; Ha, B.G. Incidence of Dimethylacetamide Induced Hepatic Injury among New Employees in a Cohort of Elastane Fibre Workers. *Occup Environ Med* **2006**, *63*, 688, doi:10.1136/OEM.2005.023580.
117. Jung, S.J.; Lee, C.Y.; Kim, S.A.; Park, K.S.; Ha, B.G.; Kim, J.; Yu, J.Y.; Choi, T. Dimethylacetamide-Induced Hepatic Injuries among Spandex Fibre Workers. *Clin Toxicol (Phila)* **2007**, *45*, 435–439, doi:10.1080/15563650601117897.
118. Kim, H.R.; Kim, T.W. Occupational Hepatic Disorders in Korea. *J Korean Med Sci* **2010**, *25*, S36, doi:10.3346/JKMS.2010.25.S.S36.
119. Antoniou, E.E.; Gelbke, H.P.; Ballach, J.; Zeegers, M.P.; Schrage, A. The Association Between Dimethylacetamide Exposure and Liver Toxicity: A Large Retrospective Analysis in Workers From Four European Factories. *J Occup Environ Med* **2021**, *63*, e893, doi:10.1097/JOM.0000000000002397.
120. Li, M.J.; Zeng, T. The Deleterious Effects of N,N-Dimethylformamide on Liver: A Mini-Review. *Chem Biol Interact* **2019**, *298*, 129–136, doi:10.1016/J.CBI.2018.12.011.
121. Qi, C.; Gu, Y.; Sun, Q.; Gu, H.; Xu, B.; Gu, Q.; Xiao, J.; Lian, Y. Low-Dose N,N-Dimethylformamide Exposure and Liver Injuries in a Cohort of Chinese Leather Industry Workers. *J Occup Environ Med* **2017**, *59*, 434–439, doi:10.1097/JOM.0000000000000983.
122. Nomiyama, T.; Uehara, M.; Miyauchi, H.; Imamiya, S.; Tanaka, S.; Seki, Y. Causal Relationship between a Case of Severe Hepatic Dysfunction and Low Exposure Concentrations of N, N-Dimethylformamide in the Synthetics Industry. *Ind Health* **2001**, *39*, 33–36, doi:10.2486/INDHEALTH.39.33.
123. Lei, Y.; Xiao, S.; Chen, S.; Zhang, H.; Li, H.; Lu, Y. N,N-Dimethylformamide-Induced Acute Hepatic Failure: A Case Report and Literature Review. *Exp Ther Med* **2017**, *14*, 5659–5663, doi:10.3892/ETM.2017.5213/HTML.
124. Brautbar, N.; Li, J.W. *International Journal of Hygiene and Environmental Health Review Industrial Solvents and Liver Toxicity: Risk Assessment, Risk Factors and Mechanisms*; 2002; Vol. 205;.
125. Kamijima, M.; Hisanaga, N.; Wang, H.; Nakajima, T. Occupational Trichloroethylene Exposure as a Cause of Idiosyncratic Generalized Skin Disorders and Accompanying Hepatitis Similar to Drug Hypersensitivities. *Int Arch Occup Environ Health* **2007**, *80*, 357–370, doi:10.1007/S00420-006-0147-Y/FIGURES/2.
126. Cortez Pimentel, J.; Peixoto Menezes, A. Liver Disease in Vineyard Sprayers. *Gastroenterology* **1977**, *72*, 275–283, doi:10.1016/S0016-5085(77)80087-5.
127. Kanz, M.F.; Kaphalia, L.; Kaphalia, B.S.; Romagnoli, E.; Ansari, G.A.S. Methylene Dianiline: Acute Toxicity and Effects on Biliary Function. *Toxicol Appl Pharmacol* **1992**, *117*, 88–97, doi:10.1016/0041-008X(92)90221-D.
128. Mullick, F.G.; Ishak, K.G.; Mahabir, R.; Stromeyer, F.W. Hepatic Injury Associated with Paraquat Toxicity in Humans. *Liver* **1981**, *1*, 209–221, doi:10.1111/J.1600-0676.1981.TB00035.X.

129. Cave, M.; Falkner, K.C.; Ray, M.; Joshi-Barve, S.; Brock, G.; Khan, R.; Homme, M.B.; McClain, C.J. Toxicant-Associated Steatohepatitis in Vinyl Chloride Workers. *Hepatology* **2010**, *51*, 474–481, doi:10.1002/HEP.23321.
130. Malaguarnera, G.; Cataudella, E.; Giordano, M.; Nunnari, G.; Chisari, G.; Malaguarnera, M. Toxic Hepatitis in Occupational Exposure to Solvents. *World J Gastroenterol* **2012**, *18*, 2756–2766, doi:10.3748/wjg.v18.i22.2756.
131. Cave, M.; Falkner, K.C.; Ray, M.; Joshi-Barve, S.; Brock, G.; Khan, R.; Homme, M.B.; McClain, C.J. Toxicant-Associated Steatohepatitis in Vinyl Chloride Workers. *Hepatology* **2010**, *51*, 474–481, doi:10.1002/HEP.23321.
132. Cotrim, H.P.; Carvalho, F.; Siqueira, A.C.; Lordelo, M.; Rocha, R.; De Freitas, L.A.R. Nonalcoholic Fatty Liver and Insulin Resistance among Petrochemical Workers [4] (Multiple Letters). *JAMA* **2005**, *294*, 1618–1620.
133. Cotrim, H.P.; De Freitas, L.A.R.; Freitas, C.; Braga, L.; Sousa, R.; Carvalho, F.; Paraná, R.; Santos-Jesus, R.; Andrade, Z. Clinical and Histopathological Features of NASH in Workers Exposed to Chemicals with or without Associated Metabolic Conditions. *Liver International* **2004**, *24*, 131–135, doi:10.1111/J.1478-3231.2004.0897.X.
134. Zhuge, Y.Z.; Wang, Y.; Zhang, F.; Zhu, C.K.; Zhang, W.; Zhang, M.; He, Q.; Yang, J.; He, J.; Chen, J.; et al. Clinical Characteristics and Treatment of Pyrrolizidine Alkaloid-Related Hepatic Vein Occlusive Disease. *Liver International* **2018**, *38*, 1867–1874, doi:10.1111/LIV.13684.
135. Tandon, R.K.; Tandon, B.N.; Tandon, H.D.; Bhatia, M.L.; Bhargava, S.; Lal, P.; Arora, R.R. Study of an Epidemic of Venooclusive Disease in India. *Gut* **1976**, *17*, 849–855, doi:10.1136/GUT.17.11.849.
136. Peliosis Hepatis - UpToDate Available online: [https://www.uptodate.com/contents/peliosis-hepatis?search=peliosis%20hepatis&source=search\\_result&selectedTitle=1~32&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H52050050](https://www.uptodate.com/contents/peliosis-hepatis?search=peliosis%20hepatis&source=search_result&selectedTitle=1~32&usage_type=default&display_rank=1#H52050050) (accessed on 23 August 2023).
137. Ginès, P.; Krag, A.; Abraldes, J.G.; Solà, E.; Fabrellas, N.; Kamath, P.S. Liver Cirrhosis. *Lancet* **2021**, *398*, 1359–1376, doi:10.1016/S0140-6736(21)01374-X.
138. Mastrangelo, G.; Fedeli, U.; Fadda, E.; Valentini, F.; Agnesi, R.; Magarotto, G.; Marchi, T.; Buda, A.; Pinzani, M.; Martines, D. Increased Risk of Hepatocellular Carcinoma and Liver Cirrhosis in Vinyl Chloride Workers: Synergistic Effect of Occupational Exposure with Alcohol Intake. *Environ Health Perspect* **2004**, *112*, 1188, doi:10.1289/EHP.6972.
139. Shayesteh, S.; Fouladi, D.F.; Blanco, A.; Fishman, E.K.; Kawamoto, S. Hepatic Angiosarcoma in an Adult Who Had Wilms Tumor Treated in Childhood: A Case Report. **2021**, doi:10.1016/j.radcr.2020.11.021.
140. Chaudhary, P.; Bhadana, U.; Singh, R.A.K.; Ahuja, A. Primary Hepatic Angiosarcoma. *Eur J Surg Oncol* **2015**, *41*, 1137–1143, doi:10.1016/J.EJSO.2015.04.022.
141. Wetwittayakhleng, P.; Rujeerapaiboon Panu Wetwittayakhleng, N. Case Series Primary Hepatic Angiosarcoma: A Rare Liver Malignancy-Varying Manifestations but Grave Prognosis. *Case Rep Gastroenterol* **2020**, *14*, 137–149, doi:10.1159/000506928.
142. Wilson, G.C.; Lluís, N.; Nalesnik, M.A.; Nassar, A.; Serrano, T.; Ramos, E.; Torbenson, M.; Asbun, H.J.; Geller, D.A.; Geller, D.A.; et al. Hepatic Angiosarcoma: A Multi-Institutional, International Experience with 44 Cases. *Ann Surg Oncol* **2018**, *26*, doi:10.1245/s10434-018-7062-9.

143. Zhu, Y.P.; Chen, Y.M.; Matro, E.; Chen, R.B.; Jiang, Z.N.; Mou, Y.P.; Hu, H.J.; Huang, C.J.; Wang, G.Y. Primary Hepatic Angiosarcoma: A Report of Two Cases and Literature Review. *World J Gastroenterol* **2015**, *21*, 6088–6096, doi:10.3748/wjg.v21.i19.6088.
144. Hyuna Sung, P.J.F.Ms.M.R.L.S.M.M.L.Ms.I.S.M.Ms.P.A.J.D.P.F.B.Bs.Ms.P. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **2021**, doi:10.3322/caac.21660.
145. Villanueva, A. Hepatocellular Carcinoma. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1713263> **2019**, *380*, 1450–1462, doi:10.1056/NEJMRA1713263.
146. Coggon, D.; Harris, E.C.; Brown, T.; Rice, S.; Palmer, K.T. Occupation and Mortality Related to Alcohol, Drugs and Sexual Habits. *Occup Med (Chic Ill)* **2010**, *60*, 348–353, doi:10.1093/OCCMED/KQQ040.
147. M. Døssing; K.T. Petersen; M. Vyberg Liver Cancer among Employees in Denmark. *Am. J. Ind. Med* **1997**, 248–254.
148. Kou, K.; Chen, Y.-G.; Zhou, J.-P.; Sun, X.-D.; Sun, D.-W.; Li, S.-X.; Lv, G.-Y. World Journal of Clinical Cases Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma: Update on Diagnosis and Therapy Conflict-of-Interest Statement. *World J Clin Cases* **2020**, *8*, 3978–3987, doi:10.12998/wjcc.v8.i18.3978.
149. Gelin, M.; Van de Stadt, J.; Rickaert, F.; De Prez, C.; Levarlet, M.; Adier, M.; Lambillione, J.P. Epithelioid Hemangioendothelioma of the Liver Following Contact with Vinyl Chloride: Recurrence after Orthotopic Liver Transplantation. *J Hepatol* **1989**, *8*, 99–106, doi:10.1016/0168-8278(89)90168-2.
150. Treska, V.; Daum, O.; Svajdler, M.; Liska, V.; Ferda, J.; Baxa, J. Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma – a Rare Tumor and Diagnostic Dilemma. *In Vivo (Brooklyn)* **2017**, *31*, 763, doi:10.21873/INVIVO.11128.
151. Fang, J.Q.; Ji, Y.Y.; Zhao, W.A.; Pu, C.; Mi, S.Y.; Zhang, B.Y. Three Cases of Hepatic Epithelioid Hemangioendothelioma Evaluated Using Conventional and Contrast-Enhanced Ultrasound: Case Reports. *Journal of Clinical Ultrasound* **2022**, *50*, 826–831, doi:10.1002/JCU.23141.
152. Filipec, T.; Aj, K.; ^oli} Cvrlje, V.; Mrzljak, A.; Kardum-Skelin, I.; U{ter~i}, D.[: Egro, D.[: Gu{tin, D.; Kocman, B. Epithelioid Hemangioendothelioma in Patient with Liver Transplantation. *Coll. Antropol* **2010**, *34*, 177–180.
153. Robles-Díaz, M.; Isabel Lucena, M.; Kaplowitz, N.; Stephens, C.; Medina-Cáliz, I.; González-Jimenez, A.; Ulzurrun, E.; Gonzalez, A.F.; Fernandez, M.C.; Romero-Gómez, M.; et al. Use of Hy’s Law and a New Composite Algorithm to Predict Acute Liver Failure in Patients with Drug-Induced Liver Injury. *Gastroenterology* **2014**, *147*, doi:10.1053/J.GASTRO.2014.03.050.
154. Nielsen, M.B.; Gjerstad, J.; Frone, M.R. Alcohol Use and Psychosocial Stressors in the Norwegian Workforce. *Subst Use Misuse* **2018**, *53*, 574–584, doi:10.1080/10826084.2017.1349797.
155. Manno, M.; Rezzadore, M.; Grossi, M.; Sbrana, C. Potentiation of Occupational Carbon Tetrachloride Toxicity by Ethanol Abuse. <http://dx.doi.org/10.1177/096032719601500404> **1996**, *15*, 294–300, doi:10.1177/096032719601500404.
156. Hills, B.W.; Venable, H.L. The Interaction of Ethyl Alcohol and Industrial Chemicals. *Am J Ind Med* **1982**, *3*, 321–333, doi:10.1002/AJIM.4700030307.
157. Kaufman, K.R. Carbamazepine, Hepatotoxicity, Organic Solvents, and Paints. *Seizure* **1999**, *8*, 250–252, doi:10.1053/SEIZ.1999.0281.

158. Toskulkao, C.; Nhongsang, J.; Glinsukon, T. POTENTIATION OF CARBON TETRACHLORIDE INDUCED HEPATOTOXICITY BY THINNER INHALATION. *J Toxicol Sci* **1990**, *15*, 75–86, doi:10.2131/JTS.15.75.
159. Marin, J.J.G.; Serrano, M.A.; Monte, M.J.; Sanchez-Martin, A.; Temprano, A.G.; Briz, O.; Romero, M.R. Role of Genetic Variations in the Hepatic Handling of Drugs. *Int J Mol Sci* **2020**, *21*, doi:10.3390/IJMS21082884.
160. Hsieh, H.I.; Chen, P.C.; Wong, R.H.; Wang, J. Der; Yang, P.M.; Cheng, T.J. Effect of the CYP2E1 Genotype on Vinyl Chloride Monomer-Induced Liver Fibrosis among Polyvinyl Chloride Workers. *Toxicology* **2007**, *239*, 34–44, doi:10.1016/J.TOX.2007.06.089.
161. Lammert, C.; Imler, T.; Teal, E.; Chalasani, N. Patients With Chronic Liver Disease Suggestive of Nonalcoholic Fatty Liver Disease May Be at Higher Risk for Drug-Induced Liver Injury. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* **2019**, *17*, 2814–2815, doi:10.1016/j.cgh.2018.12.013.
162. Anders, L.C.; Lang, A.L.; Anwar-Mohamed, A.; Douglas, A.N.; Bushau, A.M.; Falkner, K.C.; Hill, B.G.; Warner, N.L.; Arteel, G.E.; Cave, M.; et al. Vinyl Chloride Metabolites Potentiate Inflammatory Liver Injury Caused by LPS in Mice. *Toxicological Sciences* **2016**, *151*, 312–323, doi:10.1093/TOXSCI/KFW045.
163. Viegas, S.; Jeddi, M.Z.; Hopf, N.B.; Bessems, J.; Palmen, N.; Galea, K.S.; Jones, K.; Kujath, P.; Duca, R.C.; Verhagen, H.; et al. Biomonitoring as an Underused Exposure Assessment Tool in Occupational Safety and Health Context-Challenges and Way Forward. *Int J Environ Res Public Health* **2020**, *17*, 1–20, doi:10.3390/IJERPH17165884.
164. McGill, M.R.; Woolbright, B.L.; Weemhoff, J.L.; Jaeschke, H. Mechanistic Biomarkers in Liver Diseases. **2017**, 71–97, doi:10.1007/978-94-007-7675-3\_5.
165. Appenzeller, B.M.R.; Tsatsakis, A.M. Hair Analysis for Biomonitoring of Environmental and Occupational Exposure to Organic Pollutants: State of the Art, Critical Review and Future Needs. *Toxicol Lett* **2012**, *210*, 119–140, doi:10.1016/J.TOXLET.2011.10.021.
166. Bencko, V. Use of Human Hair as a Biomarker in the Assessment of Exposure to Pollutants in Occupational and Environmental Settings. *Toxicology* **1995**, *101*, 29–39, doi:10.1016/0300-483X(95)03018-B.
167. Sabbioni, G.; Turesky, R.J. Biomonitoring Human Albumin Adducts: The Past, the Present, and the Future. *Chem Res Toxicol* **2017**, *30*, 332–366, doi:10.1021/ACS.CHEMRESTOX.6B00366/ASSET/IMAGES/LARGE/TX-2016-003669\_0018.JPEG.
168. Ogawa, M.; Oyama, T.; Isse, T.; Yamaguchi, T.; Murakami, T.; Endo, Y.; Kawamoto, T. Hemoglobin Adducts as a Marker of Exposure to Chemical Substances, Especially PRTR Class I Designated Chemical Substances. *J Occup Health* **2006**, *48*, 314–328, doi:10.1539/JOH.48.314.
169. Andrade, R.J.; Aithal, G.P.; Björnsson, E.S.; Kaplowitz, N.; Kullak-Ublick, G.A.; Larrey, D.; Karlsen, T.H. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-Induced Liver Injury. *J Hepatol* **2019**, *70*, 1222–1261, doi:10.1016/J.JHEP.2019.02.014.
170. Newsome, P.N.; Cramb, R.; Davison, S.M.; Dillon, J.F.; Foulerton, M.; Godfrey, E.M.; Hall, R.; Harrower, U.; Hudson, M.; Langford, A.; et al. Guidelines on the Management of Abnormal Liver Blood Tests. *Gut* **2018**, *67*, 6, doi:10.1136/GUTJNL-2017-314924.
171. Hui, W.; Wei, L.; Li, Z.; Guo, X. Treatment of Hepatitis E. *Adv Exp Med Biol* **2016**, *948*, 211–221, doi:10.1007/978-94-024-0942-0\_12.
172. Almeida, P.H.; Matiello, C.E.L.; Curvelo, L.A.; Rocco, R.A.; Felga, G.; Guardia, B. Della; Boteon, Y.L.; Boteon, Y.L. Update on the Management and Treatment of Viral

- Hepatitis. *World J Gastroenterol* **2021**, *27*, 3249–3261, doi:10.3748/WJG.V27.I23.3249.
173. Sin, W.W.Y.; Lin, A.W.C.; Chan, K.C.W.; Wong, K.H. Management of Health Care Workers Following Occupational Exposure to Hepatitis B, Hepatitis C, and Human Immunodeficiency Virus. *Hong Kong Medical Journal* **2016**, *22*, 472–477, doi:10.12809/HKMJ164897.
  174. Dietz, C.; Maasoumy, B. Direct-Acting Antiviral Agents for Hepatitis C Virus Infection—From Drug Discovery to Successful Implementation in Clinical Practice. *Viruses* **2022**, *14*, doi:10.3390/V14061325.

## 9. Životopis

Alan Ayoub rođen je u Zagrebu 11. srpnja 1999. Završio je prirodoslovno-matematičku V. gimnaziju u Zagrebu te u akademskoj godini 2017./2018. upisuje studij medicine na Sveučilištu u Zagrebu. Tijekom pete godine studija položio je USMLE (engl. *United States medical licensing exam*) step 1. Tijekom iste godine počinje se baviti pisanjem znanstvenih radova te prikaza slučaja. Polje interesa uključuje internu medicinu te specifično hepatologiju i onkologiju. Tijekom šeste godine kao prvi autor objavljuje rad „Assessment of STAT4 variants and risk of Hepatocellular carcinoma in Latin Americans and Europeans“. U slobodno vrijeme bavi se biciklizmom te voli putovati.