

Katedra za farmakologiju
Stomatološkog fakulteta, Zagreb
predstojnik Katedre prof. dr sci. dr D. Tomić

Utjecaj saluretika na izlučivanje fluorida u mokraći štakora

I. LINČIR

1. UVOD

Fluor je bio prvo, i do danas ostao praktički jedino, farmakološko sredstvo, sposobno da reducira učestalost zubnog karijesa i da djeluje na njegov razvitak. Brojni se preparati fluora primjenjuju u tu svrhu, bilo da se primjenjuju enteralno, prvenstveno u doba mineralizacije zubi, sa ciljem da se ugrade u apatitsku mrežu zuba, bilo da se primjenjuju lokalno na površinu zuba, premazivanjem (B r u d e v o l d i N a u j o k s¹), tako da i u površinskom sloju cakline dovode do promjena, koje reduciraju topljivost cakline.

Prvi preparat fluora, uveden u prevenciji zubnog karijesa, je natrij-fluorid, ujedno dosad najbolje istraženi spoj fluora.

Novi su preparati, koji se primjenjuju lokalno — premazivanjem zubi, amino-fluoridi, adicijski spojevi fluorovodika s aminima ugljikovodika (s 14—18 C-atoma). Disociraju ione fluora poput anorganskih fluorida i tako predstavljaju kombinaciju kemijske zaštite zuba od karijesa pomoću fluorida i fizikalno-kemijske, od organskog ostatka. To su spojevi iz skupine kationskih detergensa, koji zbog svoje velike površinske aktivnosti veoma dobro prijanjaju na površinu cakline i osiguravaju dugotrajni kontakt s njom. U površinskom sloju cakline, dolazi do zamjene hidroksil-apatita fluorapatitom i do stvaranja sloja teško topljivog kalcij fluorida (G r o n²). Aminofluoridi, osim efekta na anorganskom dijelu cakline, djeluju i bakteriostatički na streptokoke u zubnom plaku i inhibiraju enzimske procese, kojima bakterije izazivaju glikolizu (B r a m s t e d t³). Od svih preparata fluora, koji se primjenjuju za vanjsku fluoridaciju, pokazano je da aminofluoridi najbrže i najdublje prodiru u caklinu (K i r k e g a r d⁴).

Međutim, fluor je i izrazito toksični agens, koji može prouzročiti akutno i kronično otrovanje (T o m i ć⁵).

Budući da se fluoridacija vrši prvenstveno na zubima u razvoju, dakle u djece (Š t e r n i s u r.⁶), neophodno je znatij brzinu izlučivanja fluora iz organizma, kao i može li se utjecati na nju lijekovima. Izlučivanje natrij-fluorida se mnogo istraživalo. Ima mnogo podataka, dobivenih pokusima na laboratorijskim životinjama (W a l l a c e - D u r b i n⁷, S h u p e i s u r.⁸, C a r l s o n i H i n s h a w⁹, W e d d l e i M u h l e r¹⁰) kao i u kliničkim pokusima (M c C l u r e i K i n s e r¹¹, L a r g e n t i H e y r o t h¹², Z i p k i n i s u r.¹³, S m i t h i G a r d n e r¹⁴).

Aminofluoridi su noviji preparati, kojih farmakokinetika još nije dovoljno istražena, čemu je razlog i njihova lokalna primjena. Cilj je ovih pokusa bio, da se istraži izlučivanje različitih doza fluorida u urinu hidriranih štakora, nakon primjene otopina NaF i aminofluorida i da se utvrdi, povećavaju li diuretici hidroklorotiazid i klortalidon, koji pospješuju izlučivanje ostalih halogena iz organizma, i izlučivanje fluorida iz organizma.

2. METODA

U pokusu je bilo upotrebljeno 200 muških bijelih štakora, vlastitog uzgoja, tjelesne težine 240—320 g. Štakori su 6 dana prije pokusa bili smješteni u kaveze, u skupinama od 6, slučajnim izborom. Otopine preparata fluora, davane su želučanom sondom 14 dana. Otopina NaF, im je bila davana u dozama od 0,10, 1,0 i 10,0 mg F/kg. a otopine aminofluorida 297, u dozi od 0,7 i 7,3 mg F/kg, i aminofluorida 335 od 0,6 i 6,3 mg F/kg. Svaka je doza davana skupini od 12 životinja.

Kontrolna je skupina primala destiliranu vodu.

Diuretici: hidroklorotiazid u dozi od 25,0 mg/kg i klortalidon u dozi od 7,5 mg/kg, bili su davani također želučanom sondom, četiri uzastopna dana, prije pokusa hidriranja.

Svi su lijekovi bili pripremljeni tako, da su doze, bile sadržane u volumenu od 0,5 ml/100 g tjelesne težine štakora.

Štakori su u vrijeme pokusa imali hranu (brikete za laboratorijske štakore Veterinarskog zavoda, Zemun) i destiliranu vodu ad libitum, osim 24 sata prije svakog pokusa hidriranja, kad im je bila oduzeta hrana, ali ne i voda.

Sedmog i četrnaestog dana, štakori su bili raspoređeni u pojedinačne metaboličke kaveze i hidrirani dva puta. Pri prvom su hidriranju primili 25 ml/kg destilirane vode, ugrijane na tjelesnu temperaturu, uz preparat fluora i odgovarajući diuretik želučanom sondom, a 60 min. kasnije 50 ml/kg destilirane vode. Četiri sata nakon drugog hidriranja, ukupni izlučeni urin je bio filtriran i izmjeren.

Fluor se određivao Orion elektrodom (model 94—09), uz dodatak Tissab reagensa (Tušl¹⁵, Singer i Armstrong¹⁶).

Rezultati su bili statistički obrađeni Studentovim t-testom.

Supstancije aminofluorida su bile dobivene susretljivošću farmaceutske tvornice G A B A-B e l u p o. Aminofluorid 297 je N, N, N' tri-(2-hidroksietil) -N'-oktadecil-1,3-diaminopropan-dihidrofluorid, sa sadržajem od 7,27% fluora, a aminofluorid 335 je 1-amino-9-oktadecen hidrofluorid, sa sadržajem od 6,31% fluora.

3. REZULTATI I DISKUSIJA

Fluor je halogeni element, koji se, po fizičkim i kemijskim svojstvima, razlikuje od ostalih halogena. Najelektronegativniji je i najreaktivniji element. Postavili smo pitanje, hoće li se njegovo izlučivanje iz organizma, urinom, pod djelovanjem saluretika, razlikovati od klora, broma i joda.

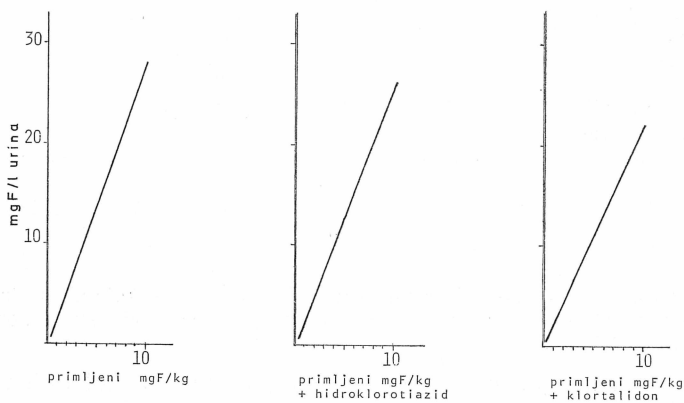
Doze fluora, u otopinama NaF, iznosile su od 0,1—10,0 mg/kg. Veće se doze nisu primjenjivale, da bi se isključio utjecaj eventualnih oštećenja bubrega na izlučenu količinu fluorida i urina, jer su Taylor i sur.¹⁷ opisali, da veće doze fluorida izazivaju degenerativne promjene u bubrezima, s dilatacijom tubula i povećanom diurezom.

Sredstvo	Doza fluorida mg/kg		Fluoridi mg/1 urina nakon	
			1. tjedna	2. tjedna
NaF		10	0,49 ± 0,04*	0,58 ± 0,04*
NaF + hidro- klorotiazid	0,1	6	0,41 ± 0,01*	0,59 ± 0,11*
NaF + klortalidon		6	0,55 ± 0,03*	0,62 ± 0,05*
NaF		12	2,84 ± 0,16*	2,38 ± 0,30*
NaF + hidro- klorotiazid	1,0	6	2,65 ± 0,15*	2,85 ± 0,30*
NaF + klortalidon		6	3,10 ± 0,50*	2,75 ± 0,13*
NaF		11	28,50 ± 1,80*	25,80 ± 1,10*
NaF + hidro- klorotiazid	10,0	6	26,60 ± 2,90*	27,20 ± 0,60*
NaF + klorotiazid		6	22,30 ± 2,60*	22,20 ± 2,30*
Kontrola	/	12	0,29 ± 0,05*	0,21 ± 0,01*

Tab. 1. Količine izlučenih fluorida u urinu štakora koji su primali natrij-fluorid.

*Signifikantna razlika ($p < 0,05$) u odnosu na kontrolu.

Odnos između primijenjene količine (mg/kg) fluorida i pronađene koncentracije fluorida (mg/l) u mokraći štakora je proporcionalan (linearan) (sl. 1).



Sl. 1. Odnos primljene i urinom izlučene količine fluorida.

U pokusima su bili primijenjeni diuretici hidro-klorotiazid i klortalidon, koji povećavaju izlučivanje Na i Cl, uz prateći volumen vode, inhibicijom tubularnog mehanizma ponovne resorpcije elektrolita.

Saluretici ubrzavaju i izlučivanje Br i J (McCarthy¹⁸, Mehdod¹⁹, Tabor²⁰, mehanizmom kvalitativno sličnom onom klorida, jer izgleda da tubuli ne mogu praviti razliku među ovim halogenima. Postavilo se pitanje, hoće li saluretici slično djelovanje imati i na fluoride. Međutim, taj efekt za fluoide, u pokusima na štakorima, nije bio ustanovljen.

Tablica 1. pokazuje, da hidroklorotiazid i klortalidon ne povećavaju koncentraciju izlučenih fluorida u mokraći.

Izgleda da sam renalni mehanizam reagira osjetljivo na veću količinu fluorida u organizmu (Carlson i sur.²¹). Tomu u prilog govore i rezultati pokusa, koji pokazuju da je odnos između količina izlučenih fluorida praktički jednak, bez obzira na dozu i primljeni saluretik. Aminofluoridi su se primjenjivali u dvije doze, od 0,63 mg F i 0,73 mg F/kg, te 6,3 i 7,3 mg F/kg. Međutim, u pokusu (trećeg i četvrtog dana), u životinja, koje su primale veće doze, došlo je do proljeva, koji su otežavali skupljanje čistog urina. Zbog toga je u pokusu bilo obustavljeno davanje većih doza i primjenjivale su se samo manje.

Sredstvo	Dozna fluorida mg/kg	N	Fluoridi mg/l urina nakon	
			1. tjedna	2. tjedna
Aminofluorid 297	7,3	5	25,48 ± 1,30	26,90 ± 2,80
Aminofluorid 297 + Hidroklorotiazid		5	23,90 ± 3,80	42,30 ± 9,05
Aminofluorid 297	0,73	16	3,05 ± 0,30	3,36 ± 0,20
Aminofluorid 297 + Hidroklorotiazid		12	2,74 ± 0,10	2,97 ± 0,40
Aminofluorid 297 + klortalidon		6	3,50 ± 0,20	3,49 ± 0,20
Aminofluorid 335	6,3	5	15,60 ± 1,25	20,20 ± 1,20
Aminofluorid 335 + Hidroklorotiazid		5	22,80 ± 7,40	27,20 ± 3,20
Aminofluorid 335	0,63	16	2,40 ± 0,13	3,29 ± 0,20
Aminofluorid 335 + Hidroklorotiazid		11	2,70 ± 0,30	3,46 ± 0,14
+ klortalidon		6	2,96 ± 0,27	2,64 ± 0,20
Kontrola	—	12	0,28 ± 0,02	0,34 ± 0,04

Tab. 2. Količine izlučenih fluorida u urinu štakora koji su primali aminofluoride. Sve vrijednosti su signifikantno različite ($p < 0,05$) u odnosu na kontrolu.

Kao što se vidi iz tablice 2, fluoridi su se iz otopine aminofluorida izlučivali u nešto većim količinama nego iz otopina NaF. Je li tomu razlog veća resorpcija ili smanjeno odlaganje u kosti i zube, teško je reći, jer podataka o resorpciji aminofluorida nema.

Saluretici hidroklorotiazid i klortalidon nisu ni u aminofluorida izazivali povećanje koncentracije fluorida u urinu.

Iz ovih se podataka može zaključiti, da saluretici, koji ubrzavaju izlučivanje klorida, jodida i bromida iz tijela mokraćom, ne bi mogli poslužiti i pojačanom izlučivanju fluorida.

S a ž e t a k

Ispitivano je izlučivanje različitih doza fluorida u urinu hidriranih štakora, nakon peroralne primjene otopina natrij-fluorida i aminofluorida. Nađeno je izlučivanje fluorida, proporcionalno s primijenjenim dozama. Fluor-ioni iz otopine aminofluorida su se izlučivali u nešto većim količinama nego iz otopine natrij-fluorida. Saluretici hidroklorotiazid i klortalidon, koji povećavaju izlučivanje ostalih halogena (J, Cl, Br) nisu povećavali izlučivanje fluorida u mokraći štakora.

S u m m a r y

THE EFFECT OF SALURETICS ON THE EXCRETION OF FLUORIDES IN RAT'S URINE

The excretion of different doses of fluorides in urine of hydrated rats after peroral application of sodium fluoride and aminofluoride solutions was investigated. The excretion of fluorides was proportional to applied doses. Fluor-ions from aminofluoride solution were released in somewhat higher quantities than from sodium fluoride solution. Saluretics hydrochlorothiazide and chlorthalidone, which increase the release of other halogens (J, Cl, Br) did not increase the excretion of fluorides in rats urine.

Z u s a m m e n f a s u n g

DER EINFLUSS VON SALURETIKA AUF DIE AUSSCHIEDUNG VON FLUORIDEN IM HARN BEI RATTEN

Es wurde die Fluoridausscheidung im Urin wasserbelasteter Ratten nach peroraler Anwendung verschiedener Dosen von Natriumfluorid und Aminofluoriden untersucht.

Die Ausscheidung der Fluor-Ionen entsprach proportional den verabreichten Fluor-Dosen. Aus Aminofluoridlösungen wurden die Fluor-Ionen in etwas grösseren Mengen im Urin ausgeschieden, als aus Lösungen von Natriumfluorid.

Saluretika wie Hydrochlorothiazid und Chlortalidon, welche die Ausscheidung der übrigen Halogene (Cl, Br, J) verstärken, hatten praktisch keinen Einfluss auf die Fluoridausscheidung im Urin von Ratten.

LITERATURA

1. BRUDEVOLD, F., NAUJOKS, R.: Caries Res., 12, Suppl. 1:52, 1978
2. GRON, P.: Caries Res., 11, Suppl. 1:172, 1977
3. BRAMSTEDT, B.: Dtsch. Zahnärztl. Z., 21:1390, 1966
4. KIRKEGAARD, E.: Caries Res., 11, Suppl. 1:167, 1977
5. TOMIĆ, D.: Farm. Glas., 16:2, 1960
6. ŠTERN, O., RAJIĆ, Z., LULIĆ-DUKIĆ O.: ASCRO, 7:201, 1972/73
7. WALLACE-DURBIN, P.: J. dent. Res., 33:789, 1954
8. SHUPE, J. L., HARRIS, L. E., GREENWOOD, D. A., BUTCHER, J. E., NIELSEN, H. M.: Am. J. vet. Res., 24:300, 1963
9. CARLSON, C. H., HINSHAW, L. B.: Am. J. Physiol., 198:829, 1960
10. WEDDLE, D. A., MUHLER, J. C.: J. dent. Res., 36:386, 1957
11. McCLURE, F. J., KINSER, C. A.: Publ. Hlth. Rep., 59:1575, 1944

12. LARGENT, E. J., HEYROTH, F. F.: J. industr. Hyg., 31:134, 1949
13. ZIPKIN, I., LEE, W. A., LEONE, N. C.: Am. J. Publ. Hlth., 47:848, 1957
14. SMITH, F. A., GARDNER, D. E.: J. dent. Res., 29:596, 1950
15. TUŠL, J.: Anal. Chem., 44:1693, 1972
16. SINGER, L., ARMSTRONG, W. D., VOGEL, J. J.: J. Lab. Clin. Med., 74:354, 1969
17. TAYLOR, J. M., GARDNER, D. F., SCOTT, J. K., MAYNARD, E. A., DOWNS, W. L., SMITH, F. A., HODGE, H. C.: Toxicol. appl. Pharmacol., 3:290, 1961
18. McCARTHY, J.: J. Pharmac. exp. Therap. 158:284, 1967
19. MEHBOD, H.: Arch. intern. Med., 119:283, 1967
20. TABORSKY, J.: Acta Pharm. Jug., 15:23, 1965
21. CARLSON, C. H., ARMSTRONG, W. D., SINGER, L.: Proc. Soc. exp. Biol (N. Y.), 104:235, 1960

Primljeno za objavljivanje 10. siječnja 1979.