

TETRACIKLINSKI ANTIBIOTICI  
I INTERNA KONTAMINACIJA  
RADIOSTRONCIJEM

TEA MALJKOVIĆ, DARINKA DEKANIĆ  
i KRISTA KOSTIAL

*Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada JAZU  
u Zagrebu*

*(Primljeno 15. II 1974)*

Istraživali smo učinak oksitetraciklina (OTC) na apsorpciju i retenciju radioaktivnog stroncija u štakora radi procjene mogućnosti primjene tih antibiotika za sprječavanje apsorpcije i pospješene eliminacije tog radionuklida iz tijela. Ženke štakora primale su različite doze OTC intraperitonealno (18,8—300 mg/kg) ili oralno (600—7500 mg/kg) kroz 7 dana. Radioaktivni stroncij primijenjen je jednokratno četvrtog dana pokusa intraperitonealno ili oralno. Retenciju <sup>85</sup>Sr u tijelu štakora odredili smo poslije 72 sata, tj. 7 dana nakon početka pokusa, u dvodetektorskom scintilacijskom brojaču spojenom na jednokanalni amplitudni analizator.

U nižim dozama OTC ne utječe na metabolizam stroncija, a u visokim dozama čak povišuje njegovu apsorpciju iz probavnog trakta i depoziciju u tijelu. Stoga smatramo da oksitetraciklini ne dolaze u obzir ni za preventivu ni terapiju pri internoj kontaminaciji radiostroncijem.

Poznato svojstvo tetraciklina da se vežu u kosti, i to pretežno na mjestima stvaranja nove kosti (1), navelo je neke autore na istraživanja utjecaja tih antibiotika na metabolizam osteotropnih radionuklida, s pretpostavkom da bi ti antibiotici mogli spriječiti njihovu ugradnju u kost.

Dosadašnji rezultati o utjecaju tetraciklina na metabolizam stroncija su različiti. Dok *Catsch* (2) nalazi sniženje retencije radiostroncija u životinja pretretiranih tetraciklinom, *Richards* i sur. (3) smatraju da tetraciklini ne djeluju na depoziciju tog radionuklida, nego na njegovu eliminaciju iz kosti. Ti rezultati dobiveni su nakon produljene parenteralne primjene visokih doza tetraciklina u miševa ili štakora (150 mg/kg na dan). Dajući malo niže doze (75 mg/kg na dan), *MacDonald* i sur. (4) nisu uočili učinak tetraciklina na metabolizam stroncija. Kod drugih

radionuklida *Taylor i sur.* (5) postigli su sniženje retencije  $^{228}\text{Th}$  i  $^{239}\text{Pu}$  u tijelu štakora znatno nižim dnevnim dozama tetraciklina (oko 20 mg/kg na dan), dok je metabolizam  $^{241}\text{Am}$  bio nepromijenjen.

Znatno manja pažnja posvećena je potencijalnom učinku ovih antibiotika na apsorpciju radionuklida iz probavnog trakta. Dok je *Gruden* (6) našla da dodatak tetraciklina hrani (0,3 g CaOTC/100 g suhe štakorske hrane) ne utječe na apsorpciju radioaktivnog stroncija, *Heinrich i Opitz* (7) opazili su da oralna doza od 500 mg značajno snižuje apsorpciju željeza iz probavnog trakta čovjeka.

Svrha naših istraživanja bila je da još jednom ocijenimo da li tetraciklinski antibiotici dolaze u obzir kao sredstvo sprečavanja ili terapije interne kontaminacije radiostroncijem. Kada smo u pokusima primjenjivali različite doze oksitetraciklina oralnim ili parenteralnim putem, zaključili smo da ti antibiotici u terapijskim dozama ne sprečavaju apsorpciju, niti pospješuju eliminaciju radiostroncija iz tijela štakora. Primjena visokih doza čak izaziva suprotni učinak.

#### METODE

U preliminarnom pokusu odredili smo toksičnost oksitetraciklina (OTC). U pokusima parenteralne toksičnosti upotrijebili smo OTC-Geomicin («Pliva») ampule za intravenoznu upotrebu koje u 1 ml sadržavaju 50 mg OTC. Životinje (ženke stare 8—9 tjedana, teške oko 170 g) bile su razdijeljene u 7 skupina od po 10 štakora i primale su dnevne doze OTC od 18,8; 37,5; 75; 150; 300; 600; 1200 mg/kg, kroz sedam dana. Nakon sedam dana određena je iz omjera uginulih i preživjelih životinja na svakoj dozi vrijednost  $\text{LD}_{50}$  po *Weilu* (8). Na isti način odredili smo toksičnost OTC u štakora koji su sedam dana primali oralno vodenu otopinu oksitetraciklin-hidroklorida («Pliva») koju smo sami priređivali. U pokusu je bilo 6 skupina od po 10 životinja koje su primale doze od 3610; 4340; 5200; 6250; 7500 i 9000 mg/kg OTC na dan.

Pokusi u kojima smo određivali utjecaj OTC na metabolizam stroncija vršeni su na životinjama jednake dobi i spola. Životinje su bile podijeljene u tri skupine i svakodnevno je praćeno njihovo opće stanje i tjelesna težina. Prve dvije skupine primale su različite doze OTC intraperitonealno, prema kilogramu tjelesne težine, kroz sedam dana. Prva skupina primila je radioaktivni stroncij ( $^{85}\text{Sr}$ ) intraperitonealno, a druga parenteralno četvrtog dana pokusa. Treća skupina životinja primala je antibiotik oralno putem želučane sonde, prema kilogramu tjelesne težine, također kroz sedam dana, a stroncij-85 četvrtog dana jednokratnom oralnom aplikacijom. Stroncij-85 primijenjen je kao klorid visoke specifične aktivnosti nabavljen iz Radiokemijskog centra Amersham, Engleska, u dozi od oko 0,3  $\mu\text{Ci}$  po životinji, u volumenu od 1 ml pri oralnoj i parenteralnoj aplikaciji. U tom dijelu pokusa bilo je 160 životinja, od toga u prvoj skupini 56, u drugoj 36 i trećoj 68. Broj životinja na pojedinoj dozi tetraciklina kretao se u pojedinim skupinama od 3 do 18.

Retencija radionuklida određena je u tijelu štakora 72 sata nakon primjene radioizotopa u dvodetektorskom scintilacijskom brojaču spojenom na jednokanalni amplitudni analizator (Tobor, Nuclear Chicago). Rezultati su prikazani kao postotak retencije  $^{85}\text{Sr}$  u tijelu i kao postotak retencije tretirane skupine štakora u odnosu na kontrolnu skupinu, koja nije primila OTC (OTC/kontrola  $\times 100$ ). Značajnost razlika određena je t-testom.

## REZULTATI

U pokusu određivanja toksičnosti OTC nakon sedmodnevne intraperitonealne primjene različitih doza antibiotika, vrijednost  $\text{LD}_{50}$  iznosila je 350 mg/kg na dan, a 95%-tne granice pouzdanosti kretale su se od 276 do 444 mg/kg. Pri određivanju oralne toksičnosti izračunata je vrijednost  $\text{LD}_{50}$  7224 mg/kg OTC na dan uz 95%-tne granice pouzdanosti od 6550 do 7990 mg/kg.

Rezultati utjecaja OTC na metabolizam radiostroncija prikazani su na tablicama 1, 2. i 3. Vrijednosti retencije  $^{85}\text{Sr}$  na tablici 1. pokazuju da parenteralna primjena OTC ne utječe na metabolizam parenteralno apliciranog radionuklida, osim u dozi od 150 mg/kg, gdje izaziva značajno povišenje retencije.

Tablica 1

*Utjecaj intraperitonealne primjene OTC na retenciju radiostroncija u tijelu štakora 72 sata nakon intraperitonealne kontaminacije*

OTC mg/kg na dan i. p.	Broj životinja	$^{85}\text{Sr}$ i. p. % retencije u tijelu	OTC/kontrola $\times 100$
Kontrola	10	56,05 $\pm$ 1,62	100,00 $\pm$ 2,69
18,8	10	55,53 $\pm$ 2,27	99,07 $\pm$ 4,06
37,5	10	56,79 $\pm$ 1,33	99,82 $\pm$ 2,37
75,0	9	52,04 $\pm$ 2,56	92,85 $\pm$ 4,57
150,0	9	65,67 $\pm$ 0,99**	117,17 $\pm$ 1,78**
300,0	8	60,95 $\pm$ 1,75	110,09 $\pm$ 3,21

\*\*  $P < 0,001$  prema kontrolnoj skupini.

Životinje su primale OTC svakodnevno kroz 7 dana, a  $^{85}\text{Sr}$  četvrti dan pokusa.

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina i njezina standardna pogreška.

Slične rezultate postigli smo i parenteralnom primjenom OTC pri oralnoj kontaminaciji radiostroncijem, koji su prikazani na tablici 2. Samo je doza od 150 mg/kg na dan izazvala povišenje retencije  $^{85}\text{Sr}$ , dok su niže doze bile bez učinka.

Oralna primjena OTC u dozi od 3610 do 7500 mg/kg na dan (tablica 3), pri oralnoj kontaminaciji radiostroncijem povisila je retenciju primijenjenog radionuklida 1,4 do 2 puta s obzirom na kontrolu. Niže doze antibiotika nisu djelovale na apsorpciju ni na retenciju radiostroncija.

Tablica 2.  
*Utjecaj intraperitonealne primjene OTC na retenciju radiostroncija u tijelu štakora 72 sata nakon oralne kontaminacije*

OTC mg/kg na dan i. p.	Broj životinja	$^{85}\text{Sr}$ p. o. % retencije u tijelu	OTC/kontrola $\times 100$
Kontrola	10	17,33 $\pm$ 1,72	99,98 $\pm$ 9,93
37,5	9	20,31 $\pm$ 1,62	117,22 $\pm$ 9,37
75,0	8	22,02 $\pm$ 1,84*	127,07 $\pm$ 10,63*
150,0	9	23,95 $\pm$ 1,35	138,19 $\pm$ 7,81

\*  $P < 0,01$  prema kontrolnoj skupini.

Životinje su primale OTC svakodnevno kroz 7 dana, a  $^{85}\text{Sr}$  četvrti dan pokusa.

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina i njezina standardna pogreška.

Tablici 3.  
*Utjecaj oralne primjene OTC na retenciju radiostroncija u tijelu štakora 72 sata nakon oralne kontaminacije*

OTC mg/kg na dan p. o.	Broj životinja	$^{85}\text{Sr}$ p. o. % retencije u tijelu	OTC/kontrola $\times 100$
Kontrola	18	14,54 $\pm$ 0,62	100,10 $\pm$ 4,29
600	8	15,34 $\pm$ 1,05	105,61 $\pm$ 7,23
1200	8	14,23 $\pm$ 0,43	97,93 $\pm$ 3,03
3610	9	23,31 $\pm$ 0,82**	158,96 $\pm$ 6,27**
4340	8	24,98 $\pm$ 1,49**	163,43 $\pm$ 6,56**
5200	7	29,41 $\pm$ 1,56**	196,32 $\pm$ 10,45**
6250	7	21,99 $\pm$ 1,59**	147,72 $\pm$ 12,22*
7500	3	21,53 $\pm$ 1,73*	171,14 $\pm$ 13,34**

\*  $P < 0,01$  prema kontrolnoj skupini.

\*\*  $P < 0,001$ .

Životinje su primale OTC svakodnevno kroz 7 dana, a  $^{85}\text{Sr}$  četvrti dan pokusa.

Rezultati su prikazani kao aritmetička sredina i njezina standardna pogreška.

## DISKUSIJA

Tetraciklinske antibiotike počeli smo primjenjivati već tri dana prije kontaminacije radiostroncijem jer je *Catsch* (2) pod tim uvjetima primjene postigao najbolje rezultate. On je pretpostavio da tetraciklini sprečavaju ugradnju radionuklida u kost. Primjenom OTC poslije interne kontaminacije pokušali smo provjeriti eventualno djelovanje tih antibiotika na procese eliminacije radiostroncija. Primjenom terapijskih doza OTC nismo međutim mogli utjecati na apsorpciju ni eliminaciju tog radionuklida.

U životinja koje su primile više doze antibiotika zamijetili smo suprotni učinak, tj. povišenje retencije radioizotopa, koje je bilo najizrazitije u štakora što su OTC primali oralnim putem. Te su životinje primale toksične doze OTC, što se vidi iz odnosa prema našim vrijednostima LD<sub>50</sub>, a i podacima o toksičnosti tetraciklina iz literature, koji su sličnog reda veličine (9). Sve životinje koje su primale više doze antibiotika (iznad 75 mg/kg i. p. i više od 1200 mg/kg p. o.) izgubile su u toku pokusa 20—40% tjelesne težine, dok je tjelesna težina kontrolnih životinja i štakora tretiranih manjim dozama OTC bila konstantna ili je porasla do 10%. Slično povišenje retencije radiostroncija primijetio je jedino *Catsch* (2), i to samo u skupini miševa koji su bili tretirani antibiotikom nekoliko dana nakon parenteralne kontaminacije.

Poznato je da tetraciklini in vitro stvaraju kelate s nizom dvovaljanih kationa (10, 11). Postoji mogućnost da se ti kelati stvaraju i u probavnom traktu štakora i da se u tom obliku stroncij lakše apsorbira kroz crijevnu stijenku. Za olovo je, na primjer, dokazano da se bolje apsorbira iz probavnog trakta u obliku kelata s etilendiamintetraoetenom kislinom (12). Vjerojatnije je, međutim, da tetraciklini, za koje je dokazano da u visokim dozama oštećuju epitel probavnog trakta (13), mogu na taj način positi apsorpciju i reapsorpciju stroncija.

Naši rezultati ukazuju da terapijske doze tetraciklinskih antibiotika ne djeluju na metabolizam stroncija, a visoke, toksične doze čak povisuju njegovu apsorpciju i retenciju u štakora. Smatramo, prema tome, da primjena tetraciklinskih antibiotika ne dolazi u obzir niti kao sredstvo prevencije niti terapije interne kontaminacije radiostroncijem.

## ZAHVALA

Ovaj rad je djelomično financiran iz sredstava Republičkog i Saveznog fonda za naučni rad i Tvornice farmaceutskih proizvoda »Pliva« Zagreb.

## Literatura

1. *Milch, R. A., Rall, D. P., Tobie, J. E.*: J. Bone Joint Surg., 40A (1958) 897.
2. *Catsch, A.*: Nature, 197 (1963) 302.
3. *Richards, V., Lowenstein, J. M., Phillips, J. W., Armitage, C.*: Proc. Soc. exp. Biol. Med., 107 (1961) 550.

4. MacDonald, N. S., Ibsen, K. H., Urist, M. R.: Proc. Soc. exp. Biol. Med., 115 (1964) 1125.
5. Taylor, D. M., Chipperfield, A. R., James, A. C.: Healths Phys., 21 (1971) 197.
6. Gruden, N.: Arh. hig. rada, 23 (1972) 209.
7. Heinrich, H. C., Oppitz, K. H.: Naturwiss., 60 (1973) 521.
8. Weil, S. C.: Biometrics, 8 (1952) 249.
9. Pan, S. Y., Scaduto, L., Cullen, M.: Ann. New York Acad. Sci., 53 (1950) 130.
10. Albert, A.: Naturc, 172 (1953) 201.
11. Albert, A., Röss, C. W.: Nature, 177 (1956) 434.
12. Selander, S.: Brit. J. Ind. Med., 24 (1967) 272.
13. DeJunge, H. R.: Biochem. Pharmacol., 22 (1973) 2659.

#### Summary

#### TETRACYCLINE ANTIBIOTICS AND RADIOSTRONTIUM METABOLISM

The effectiveness of tetracyclines in the prevention and treatment of radiostrontium poisoning was estimated in female rats aged 8–9 weeks. Different doses of oxytetracyclines (OTC) were applied either intraperitoneally (18.8–300 mg/kg) or orally (600–7500 mg/kg) in rats over a period of 7 days. Strontium-85 was given once either intraperitoneally or orally on the 4th day of experiment. The whole body retention of radiostrontium was determined 72 hours later, at the end of the experiment, in a twin crystal scintillation counter.

At lower dose levels the application of OTC had no influence on strontium metabolism. At higher dose levels they caused an increased absorption and retention of radioactive strontium. Our results indicate that oxytetracyclines should not be used in the prevention or treatment of radiostrontium poisoning.

*Institute for Medical Research  
and Occupational Health,  
Yugoslav Academy of Sciences  
and Arts, Zagreb*

*Received for publication  
February 15, 1974*