

## DJELOVANJE PERKLORATA NA IZLUČIVANJE RADIOJODA IZ ORGANIZMA

I. ŠIMONVIĆ, S. POPOVIĆ, I. LATKOVIĆ i N. KR PAN

*Interna klinika Medicinskog fakulteta, Zagreb*

*(Priljeno 2. XI 1972)*

<sup>131</sup>J spada među fisijske produkte koji ugrožavaju čovjeka pri nuklearnim eksplozijama i reaktorskim nesrećama. Na temelju teorijskih i eksperimentalnih razmatranja kinetike metabolizma joda izgleda da je najdjelotvornije spriječiti ulaz <sup>131</sup>J u štitnjaču. Da bi se to postiglo, davali smo eutiroidnim osobama perklorat u farmakološkim dozama. Ispitan je učinak perklorata na sposobnost štitnjače za akumulaciju joda, brzinu djelovanja, konstantnost učinka ponovljenih doza, vrijeme trajanja bloka štitnjače i utjecaj na tjelesnu retenciju odnosno eliminaciju radiojoda iz organizma. Rezultati su pokazali da perklorat ima vrlo povoljna svojstva, jer snažno sprečava ulaz radiojodida u štitnjaču, a ne smanjuje klirens bubrega za jodide iz plazme.

Proučavanje eliminacije radiojoda iz organizma važno je zbog zaštite od ionizirajućeg zračenja. Poznata je činjenica da je <sup>131</sup>J jedan od najvažnijih fisijskih produkata koji ugrožavaju čovjeka pri nuklearnim eksplozijama. <sup>131</sup>J je radionuklid koji također ugrožava čovjeka i u mirnodopskom korištenju nuklearne energije, kao npr. kod reaktorskih nesreća. Upravo radi rješavanja ovih problema trebalo je izučiti eliminacijsku kinetiku radiojoda i naći mogućnosti za što bržu eliminaciju radiojoda iz organizma.

U radu koji smo objavili ranije prikazali smo svoju teorijsku koncepciju eliminacijske kinetike radiojoda i upozorili da bi bilo najdjelotvornije spriječiti ulaz radiojoda u štitnjaču (29). U ovom radu prikazali smo djelovanje perklorata na sprečavanje ulaza radiojoda u štitnjaču i posljedično pospješene eliminacije radiojoda iz organizma.

*Stanbury*, *Wyndaarden* i suradnici (31, 39, 40) ispitivali su anione koji bi mogli kočiti biosintezu hormona štitnjače. *Wyngaarden* (40) ustanovio je da perklorat koči nakupljanje joda u štitnjači štakora, a *Stanbury* (31) utvrdio je to isto u ljudi postigavši učinak inhibicije vrlo niskim dozama, tj. primijenio je 100 mg kalijeva perklorata. Dvije godine kasnije *Godley* i *Stanbury* (10) primijetili su vrlo značajnu pojavu, da se usporednom primjcnom stabilnog joda smanjuje učinak perklorata.

O mehanizmu djelovanja perklorata postoje prilično oskudni podaci. Ipak, neke su stvari poznate i dosta sigurno utvrđene. Osnovno djelovanje perklorata sastoji se u sprječavanju nakupljanja joda u štitnjači (14, 31, 32, 33, 34, 39, 40).

Perklorat je relativno slabo toksičan (21). U literaturi nema podataka o utvrđivanju letalne doze u akutnom pokusu. Toksične pojave mogu se izazvati tek primjenom golemih doza. *Durand* (6) je radio toksikološke pokuse na kunićima. Kunići su podnosili dozu od 1 g bez ikakvih toksičnih pojava. S dozom od 2 g, tj. 1 g/kg tjelesne težine, javili su se znakovni paralize.

*Eichler* (8) davao je ljudima doze od 2 g perklorata i nije zamijetio nikakve toksične pojave. Dugotrajnim pokusima na štakorima, koji su na dan dobivali 250 mg perklorata na kg tjelesne težine, nisu zapažene nikakve toksične pojave (17, 22). Histološki nalaz jetre, bubrega i nadbubrežne žlijezde bio je normalan (7, 22). Štakori su se normalno razvijali i normalno ponašali, a krvna slika ostala je nepromijenjena (22).

Perklorat je i za čovjeka relativno slabo toksičan. O tome postoje brojni podaci iz kliničke medicine u liječenju hipertireoze perkloratom (2, 3, 4, 5, 9, 10, 12, 13, 16, 18, 19, 23, 24, 25, 28, 30, 36, 37, 38). Međutim, postoje i izvještaji koji govore o mogućnosti razvoja aplastične anemije kao posljedice liječenja perkloratom (1, 20, 35).

Perklorat se odstranjuje iz organizma gotovo isključivo mokraćom (6, 8). *Eichler* (8) promatrao je eliminaciju u čovjeka i našao da se nakon 4 sata izluči 34%, nakon 8 sati 66% i nakon 48 sati 95% doze. *Durand* (6) izvršio je slične pokuse i dobio vrlo slične rezultate. U organizmu se perklorat kemijski ne mijenja i nema nikakvih znakova redukcije u klorat (6, 15). Stabilnost molekule i brzina eliminacije iz organizma vjerojatno su glavni razlozi male toksičnosti perklorata.

Da bismo dobili potrebne podatke o djelovanju perklorata, ispitali smo njegov učinak na akumulaciju radiojoda u štitnjači, brzinu nastupa učinka, trajnost učinka, oporavljanje štitnjače od bloka i konačno rezultat takvog djelovanja na eliminaciju radiojoda urinom.

#### METODE RADA I ISPITANICI

Svoja smo ispitivanja obavljali u eutiroidnih osoba. S obzirom na to što se metabolizam joda bitno ne razlikuje u muškaraca i žena, nismo ih posebno prikazivali. Životna dob ispitanika kretala se između 20 i 60 godina. Ocjena funkcionalnog stanja štinjače temeljila se na podrobnom kliničkom pregledu i laboratorijskim pretragama. Iz dijeta ispitanika isključili smo morsku ribu zbog visokog sadržaja joda. Osobito smo pazili da ispitanici nisu prije primali jod u bilo kojem obliku.

U svojim ispitivanjima primjenjivali smo  $^{131}\text{J}$  i  $^{132}\text{J}$  bez nosača. Time je isključena mogućnost promjene metabolizma zbog unošcnja joda.  $^{131}\text{J}$  primjenjivali smo u dozama od 5 do 100 mikrokirija, a  $^{132}\text{J}$  u dozi od otprilike 10 mikrokirija.

Radioizotop joda primjenjivali smo peroralno i parenteralno. Pri peroralnoj primjeni razrijedili smo izvornu otopinu vodovodnom vodom. Ukupni volumen vode u peroralnoj dozi iznosio je manje od 100 ml. Peroralne doze radioaktivnog joda davali smo natašte. Nakon primjene doze bolesnik nije jeo dva sata.

Pri parenteralnoj primjeni radioaktivnog joda, a ta se redovito sastojala od intravenskih injekcija, prethodno smo otopinu sterilizirali.

U pokusima smo primijenili natrijev perklorat (»Irenat«). Taj preparat sadržava u 1 ml otopine 300 mg natrijeva perklorata. Otopina je stabilna. Namijenjena je samo za peroralnu primjenu. Perklorat smo primjenjivali u dozama od 1000 do 1500 mg.

Urin smo skupljali u posebno stakleno posuđe. Posuđe za skupljanje urina, kao i sav ostali pribor kontrolirali smo zbog mogućnosti radioaktivne kontaminacije.

#### *Mjerenje akumulacije radioaktivnog joda u štitnjači*

Akumulaciju radioaktivnog joda u štitnjači mjerili smo jednobranim amplitudnim analizatorom i scintilacijskim detektorom. Kalibracija instrumenata učinjena je pomoću fantoma vrata. Mjerenjem iste aktivnosti u fantomu i »well« scintilacijskom brojaču dobiven je faktor za preračunavanje dijela doze u štitnjači.

#### *Mjerenje klirensa štitnjače za radioaktivni jod*

Klirens štitnjače za jod možemo shvatiti kao volumen plazme koji je štitnjača očistila od joda u roku od 1 min. Klirens štitnjače zavisi od brzine nakupljanja joda u štitnjači pri određenoj koncentraciji joda u plazmi i zato će biti relativno nezavisan od faktora eliminacije joda bubregom i difuzije joda u tkivo. Metoda kojom smo se koristili osniva se na metodi koju su opisali *Myant* i suradnici (26, 27).

Ekstratiroidnu aktivnost vrata, koja je u prvim minutama velika, korigirali smo pomoću faktora koje je *Goolden* dobio mjerenjem odnosa koncentracije joda u vratu i bedru u atirotičara (11).

Klirens smo izračunali po ovoj formuli:

$$\text{Klirens } ^{131}\text{J u štinjači} = \frac{\% \text{ } ^{131}\text{J fiksiran u štinjači na min. (u određeno vrijeme t)}}{\% \text{ } ^{131}\text{J u 1 ml plazme (u vrijeme t)}}$$

#### *Mjerenje aktivnosti urina*

Da bismo odredili dio aktivnosti koji se izluči urinom, naši ispitanici skupljali su urin kvantitativno u određenom vremenskom intervalu. Radioaktivnost izlučenu urinom određivali smo mjerenjem alikvota u scintilacijskom brojaču tipa »well« i preračunavali na izlučeni volumen. Da

bi kumulativna krivulja aktivnosti izlučene urinom bila što je moguće točnija, podijelili smo prvi dio pokusa u nekoliko kraćih vremenskih odsječaka.

Klirens bubrega za radiojod određivali smo dijeljenjem nagiba krivulje akumulacije aktivnosti u urinu u neko vrijeme s koncentracijom u plazmi u to isto vrijeme. Ako se nagib kumulativne krivulje aktivnosti u urinu izrazi kao postotak doze/min., a koncentracija aktivnosti u plazmi kao postotak doze/ml, klirens bubrega za radiojod bit će izražen u ml plazme/min.

## REZULTATI

### *Učinak perklorata na sposobnost štitnjače za selektivnu akumulaciju radiojoda*

Utjecaj perklorata na klirens štitnjače za jod iz plazme ispitivali smo u eutiroidnih osoba prije i poslije primjene natrijeva perklorata. Mjerili smo prije i poslije primjene perklorata na istom ispitaniku. Tako je svaki ispitanik bio sam sebi kontrola.  $^{131}\text{J}$  primijenili smo intravenski

Tablica 1.

#### *Utjecaj perklorata na klirens štitnjače za radiojod iz plazme*

| Redni broj<br>ispitanika  | Klirens štitnjače za jod<br>(ml plazme/min.) |                    |
|---------------------------|--|--------------------|
|                           | prije perklorata                             | poslije perklorata |
| 1.                        | 47   | 8                  |
| 2.                        | 28   | 2                  |
| 3.                        | 30   | 0                  |
| 4.                        | 23   | 0                  |
| 5.                        | 45   | 0                  |
| 6.                        | 19   | 3                  |
| 7.                        | 25   | 0                  |
| 8.                        | 31   | 0                  |
| 9.                        | 26   | 1                  |
| 10.                       | 35   | 0                  |
| 11.                       | 32   | 1                  |
| 12.                       | 26   | 0                  |
| Sred. vrij.<br>± st. dev. | 30,6±8,4                                     | 1,3±2,3            |

i odredili klirens. Pokus smo nastavili i bolesnik je popio 1000 mg natrijeva perklorata. Nakon 30 min. ponovno smo odredili klirens štitnjače za jod.

Srednja vrijednost klirensa prije primjene perklorata iznosi 30,6 ml plazme, a poslije perklorata 1,3 ml plazme (tablica 1). Te su razlike statistički vrlo značajne ( $p < 0,001$ ).

Iz rezultata mjerenja klirensa štitnjače za  $^{131}\text{J}$  iz plazme može se lako vidjeti vrlo jak utjecaj perklorata. Štitnjača pod utjecajem perklorata gubi sposobnost selektivne akumulacije joda.

#### Brzina djelovanja

Bez obzira na mehanizam kojim blokator djeluje na funkciju organa, važno je znati brzinu nastupa učinka. Drugim riječima, postavlja se pitanje latentnog perioda od uzimanja sredstva do učinka. U svojim razmatranjima pod izrazom učinak mislimo na djelotvorni učinak koji se odražava u značajnoj inhibiciji selektivne akumulacije joda u štitnjači.

Brzinu djelovanja perklorata ispitali smo na dva načina. U kratkim vremenskim razmacima mjerili smo akumulaciju  $^{131}\text{J}$  u štitnjači i određivali klirens štitnjače za  $^{131}\text{J}$  iz plazme.

U tablici 2. prikazani su rezultati mjerenja akumulacije  $^{131}\text{J}$  u štitnjači eutiroidnih osoba prije i poslije perklorata. Nakon peroralne pri-

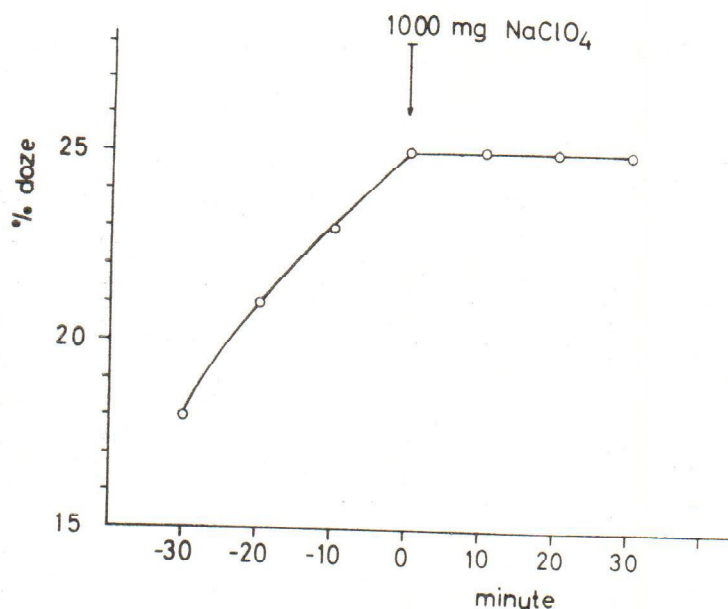
Tablica 2.

Brzina djelovanja perklorata na postotak akumulacije J-131 u štitnjači

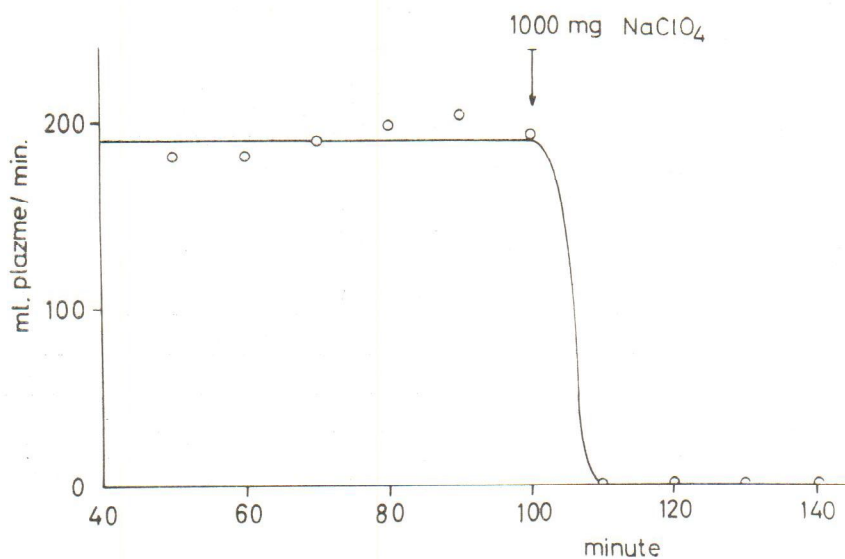
| Redni broj<br>ispitanika  | % akumulacije J-131 u štitnjači |              |              |              |                              |              |              |
|---------------------------|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|------------------------------|--------------|--------------|
|                           | prije perklorata<br>(min.)      |              |              |              | poslije perklorata<br>(min.) |              |              |
|                           | 30                              | 20           | 10           | 0            | 10                           | 20           | 30           |
| 1.                        | 18                              | 21           | 23           | 25           | 25                           | 25           | 25           |
| 2.                        | 18                              | 19           | 20           | 21           | 22                           | 22           | 23           |
| 3.                        | 5                               | 7            | 8            | 9            | 9                            | 9            | 9            |
| 4.                        | 5                               | 6            | 7            | 8            | 8                            | 7            | 7            |
| 5.                        | 8                               | 10           | 11           | 12           | 11                           | 11           | 10           |
| 6.                        | 12                              | 14           | 15           | 16           | 17                           | 16           | 15           |
| 7.                        | 13                              | 15           | 16           | 17           | 17                           | 16           | 16           |
| 8.                        | 11                              | 12           | 14           | 16           | 16                           | 15           | 16           |
| 9.                        | 7                               | 8            | 9            | 10           | 10                           | 10           | 9            |
| 10.                       | 6                               | 8            | 9            | 10           | 10                           | 10           | 10           |
| Sred. vrij.<br>± st. dev. | 10,3<br>±4,9                    | 12,0<br>±5,2 | 13,2<br>±5,4 | 14,4<br>±5,6 | 14,5<br>±5,8                 | 14,1<br>±5,9 | 14,0<br>±6,2 |

mjene  $^{131}\text{J}$  mjerili smo akumulaciju u štitnjači. Jedan do dva sata nakon primjene radioaktivnog joda ispitanici su popili 1000 mg natrijeva perklorata. Mjerenja aktivnosti  $^{131}\text{J}$  u štitnjači nastavili smo još 30 min. U tablici 2. prikazane su vrijednosti mjerenja u četiri vremenska intervala prije perklorata i tri vremenska intervala poslije perklorata. U svakog ispitanika jasno se vidi tok porasta akumulacije  $^{131}\text{J}$  u štitnjači prije primjene perklorata i prestanak porasta nakon primjene perklorata. Već 10 minuta nakon primjene perklorata prestaje akumulacija  $^{131}\text{J}$  u štitnjači. Srednja vrijednost neposredno prije primjene perklorata iznosi 14,4%, a 10 min. kasnije 14,5%. Ove su vrijednosti praktički iste. Na sl. 1. prikazana je krivulja akumulacije  $^{131}\text{J}$  u štitnjači eutiroidne osobe (ispitanik br. 1 iz tablice 2.). Jasno se vidi promjena toka krivulje neposredno nakon primjene 1000 mg natrijeva perklorata.

Brzinu djelovanja perklorata na sposobnost selektivne akumulacije joda u štitnjači pokazali smo i mjerenjem klirensa štitnjače za jod. Pri toj vrsti ispitivanja učestalo smo mjerili potrebne parametre za izračunavanje klirensa. Tako smo mogli izračunati vrijednosti klirensa u svim vremenskim intervalima i prikazati ih u obliku krivulje (sl. 2.). U ovom su slučaju vrijednosti klirensa iznosile prije davanja perklorata 190 ml plazme, a neposredno poslije primjene perklorata pale su na 0 ml plazme. Vremenski interval opadanja klirensa trajao je oko 5 min.



Sl. 1. Krivulja akumulacije  $\text{J-131}$  u štitnjači prije i poslije primjene perklorata (ispitanik br. 1 iz tablice 2)



Sl. 2. Grafički prikaz rezultata kontinuiranog mjerenja klirensa štitnjače za jod iz plazme prije i poslije primjene perklorata

Ovi pokusi pokazuju da perklorat djeluje brzo. U najmanju ruku možemo tvrditi da učinak perklorata nastupa unutar 10 min. nakon primjene. Iz toga se mogu izvući dva sigurna zaključka: apsorpcija iz probavnog trakta je vrlo brza, a nakon apsorpcije nema značajnijeg latentnog perioda do nastupa učinka.

#### *Konstantnost djelovanja ponovljene primjene perklorata*

Da se postigne trajni blok štitnjače, važno je znati da li neki tireostatik djeluje konstantno. To konkretno znači: hoće li ista doza lijeka, ako se primjenjuje istim ispitanicima kroz određeno razdoblje, stalno imati isti učinak.

Učinak ponovljenih doza perklorata ispitali smo mjerenjem akumulacije <sup>132</sup>J u štitnjači. U ovom je pokusu primjena <sup>132</sup>J najprikladnija. Vrlo kratko vrijeme poluraspada omogućava ponovna ispitivanja, a ukupna radijacijska doza je vrlo malena.

Na tablici 3. prikazani su rezultati mjerenja akumulacije <sup>132</sup>J u štitnjači pri ponovljenoj primjeni perklorata. Prije početka primjene perklorata odredili smo postotak akumulacije <sup>132</sup>J u štitnjači 2 sata nakon primjene doze. Nakon toga ispitanici su dobivali kroz razdoblje od 8 dana 1350 mg natrijeva perklorata na dan u tri razdijeljene doze. U tom razdoblju mjerili smo svaki dan akumulaciju <sup>132</sup>J u štitnjači, i to

Tablica 3.

Učinak perklorata na sposobnost štitnjače za akumulaciju J-132

| Redni broj<br>ispitanika  | % akumulacije J-132 u štitnjači |                                       |             |             |             |             |             |             |             |
|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                           | prije<br>perklo-<br>rata        | za vrijeme primjene perklorata (dani) |             |             |             |             |             |             |             |
|                           |                                 | 1                                     | 2           | 3           | 4           | 5           | 6           | 7           | 8           |
| 1.                        | 21                              | 3                                     | 6           | 3           | 3           | 4           | 3           | 4           | 2           |
| 2.                        | 15                              | 5                                     | 3           | 4           | 1           | 2           | 5           | 5           | 3           |
| 3.                        | 15                              | 3                                     | 3           | 3           | 5           | 2           | 4           | 6           | 6           |
| 4.                        | 17                              | 2                                     | 1           | 5           | 2           | 4           | 5           | 4           | 5           |
| 5.                        | 18                              | 2                                     | 2           | 6           | 2           | 3           | 6           | 3           | 4           |
| 6.                        | 21                              | 4                                     | 3           | 2           | 3           | 3           | 4           | 3           | 3           |
| 7.                        | 13                              | 1                                     | 2           | 4           | 2           | 5           | 3           | 1           | 2           |
| 8.                        | 12                              | 5                                     | 4           | 4           | 4           | 1           | 4           | 4           | 4           |
| 9.                        | 14                              | 3                                     | 3           | 2           | 1           | 2           | 3           | 1           | 1           |
| 10.                       | 18                              | 1                                     | 1           | 2           | 1           | 3           | 1           | 2           | 2           |
| 11.                       | 16                              | 2                                     | 2           | 1           | 4           | 2           | 1           | 2           | 3           |
| 12.                       | 19                              | 2                                     | 1           | 3           | 1           | 2           | 1           | 3           | 1           |
| Sred. vrij.<br>± st. dev. | 16,6<br>±2,9                    | 2,8<br>±1,4                           | 2,6<br>±1,4 | 3,3<br>±1,4 | 2,4<br>±1,4 | 2,8<br>±1,1 | 3,3<br>±1,7 | 3,2<br>±1,5 | 3,0<br>±1,5 |

prije uzimanja perklorata. Iz tablice 3. se jasno vidi da je učinak bio konstantan, i to u svakog pojedinog ispitanika. Na temelju ovih rezultata očigledno je da ponovljene doze perklorata kroz razdoblje od 8 dana imaju konstantan učinak.

#### U vrijeme oporavljanja štitnjače od perkloratnog bloka

Smatrali smo jednim od osnovnih pitanja istražiti duljinu učinka perklorata. Važnost tog problema proistječe iz potrebe da se odgovori na nekoliko pitanja. Prvo je pitanje broja dnevnih doza, dalje je pitanje kakve su posljedice višednevnih pauza u primjeni blokatora i napokon pitanje vremena restauracije metabolizma joda nakon prestanka terapije.

Da bismo dobili potrebne podatke za odgovor na ta pitanja, ispitali smo brzinu i vrijeme oporavljanja štitnjače od perkloratnog bloka.

Ispitanicima smo odredili sposobnost štitnjače za akumulaciju joda prije primjene perklorata. Mjerenja su vršena 2 sata nakon primjene test-doze. Ispitanici su zatim 8 dana dobivali 1350 mg natrijeva perklorata na dan u tri razdijeljene doze. Ponovno je određena sposobnost štitnjače za akumulaciju joda, a davanje perklorata je prekinuto. Nakon toga smo ispitanicima svakodnevno mjerili akumulaciju  $^{132}\text{J}$  u štitnjači.



U tablici 4. prikazani su postoci akumulacije  $^{132}\text{J}$  u štitnjači prije primjene perklorata, za vrijeme perkloratnog bloka i nakon prestanka davanja perklorata.

Na temelju rezultata ovih ispitivanja mogli smo utvrditi da kompletni perkloratni blok traje još najmanje jedan dan nakon prestanka medikacije. Oporavak počinje postepeno i u eutireoidnih osoba traje 8 dana.

Tablica 4.  
Oporavljanje štitnjače od perkloratnog bloka

| Redni broj<br>ispitanika  | % akumulacije J-132 u štitnjači |                          |                                |             |             |             |             |             |             |              |
|---------------------------|---------------------------------|--------------------------|--------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
|                           | prije<br>perklo-<br>rata        | perklo-<br>ratni<br>blok | dani nakon primjene perklorata |             |             |             |             |             |             |              |
|                           |                                 |                          | 1                              | 2           | 3           | 4           | 5           | 6           | 7           | 8            |
| 1.                        | 21                              | 2                        | 5                              | 7           | 6           | 6           | 5           | 8           | 10          | 17           |
| 2.                        | 15                              | 3                        | 2                              | 7           | 7           | 6           | 7           | 10          | 9           | 20           |
| 3.                        | 15                              | 6                        | 4                              | 3           | 5           | 3           | 6           | 7           | 11          | 13           |
| 4.                        | 17                              | 5                        | 3                              | 4           | 7           | 7           | 6           | 8           | 8           | 19           |
| 5.                        | 18                              | 4                        | 6                              | 6           | 6           | 7           | 5           | 7           | 8           | 15           |
| 6.                        | 21                              | 3                        | 3                              | 5           | 8           | 8           | 6           | 10          | 9           | 18           |
| 7.                        | 13                              | 2                        | 5                              | 8           | 3           | 8           | 7           | 9           | 10          | 18           |
| 8.                        | 12                              | 4                        | 4                              | 7           | 6           | 5           | 8           | 8           | 11          | 15           |
| 9.                        | 16                              | 2                        | 3                              | 4           | 3           | 4           | 5           | 6           | 10          | 19           |
| 10.                       | 17                              | 3                        | 4                              | 3           | 5           | 5           | 6           | 7           | 11          | 20           |
| Sred. vrij.<br>± st. dev. | 16,5<br>±3,0                    | 3,4<br>±1,4              | 3,9<br>±1,2                    | 5,4<br>±1,8 | 5,6<br>±1,7 | 5,9<br>±1,7 | 6,1<br>±1,0 | 8,0<br>±1,3 | 9,7<br>±1,2 | 17,4<br>±2,4 |

#### Utjecaj perklorata na izlučivanje radiojoda urinom

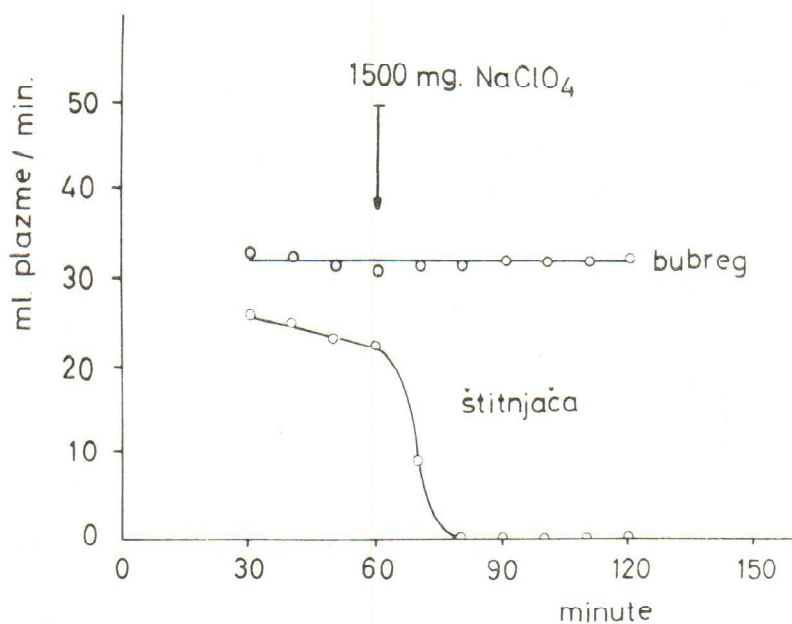
Zanimalo nas je nadalje da li perklorat djeluje samo na akumulaciju joda u štitnjači ili, možda, djeluje izravno i na bubrežnu eliminaciju jodida, ukupni učinak perklorata na eliminaciju jodida bit će umanjeno. Da bismo to ispitali, izvršili smo niz pokusa. Metodom čestih mjerenja odredili smo normalne vrijednosti klirensa bubrežnog za  $^{131}\text{J}$ . Klirens smo pratili u prosjeku 120–150 min. nakon injiciranja radioaktivnog joda. Da bismo osigurali dovoljnu diurezu tijekom pokusa, davali smo ispitanicima veće količine tekućine. U preliminarnim pokusima utvrdili smo da povećana diureza ne mijenja vrijednost bubrežnog klirensa za  $^{131}\text{J}$ . To vrijedi čak i za ekstremne slučajeve kao što je npr. dijabetes insipidus.

Tablica 5.  
Utjecaj perklorata na klirens bubrega za radiojod iz plazme

| Redni broj<br>ispitanika  | Klirens bubrega za J-131<br>ml plazme/min. |               |
|---------------------------|--|---------------|
|                           | bez perklorata                             | s perkloratom |
| 1.                        | 39   | 49            |
| 2.                        | 40   | 35            |
| 3.                        | 43   | 21            |
| 4.                        | 49   | 34            |
| 5.                        | 39   | 46            |
| 6.                        | 33   | 32            |
| 7.                        | 30   | 34            |
| 8.                        | 36   | 47            |
| 9.                        | 43   | 36            |
| 10.                       | 34   | 46            |
| 11.                       | 32   | 23            |
| 12.                       | 26   | 32            |
| 13.                       | 36   | 41            |
| 14.                       | 24   | 31            |
| 15.                       | 36   | 38            |
| 16.                       | 32   | 33            |
| 17.                       | 36   | 28            |
| 18.                       | 32   | 39            |
| 19.                       | 26   | 36            |
| 20.                       | 39   | 34            |
| Sred. vrij.<br>± st. dev. | 35,3<br>± 6,2                              | 35,8<br>± 7,5 |

U tablici 5. prikazane su vrijednosti bubrežnog klirensa za radiojod iz plazme. Srednje vrijednosti kontrolne skupine (bez perklorata) iznose 35,3 ml, a u ispitanika koji su popili 1500 mg perklorata iznose 36,8 ml plazme. Razlike nisu značajne ( $t = 0,241$ ).

Ispitujući djelovanje perklorata na bubrežni klirens radiojoda ustanovili smo da se vrijednost klirensa za  $^{131}\text{J}$  ne mijenja pod djelovanjem perklorata. Istodobno mjerenje klirensa štitnjače za  $^{131}\text{J}$  služilo nam je kao kontrola da smo dozom perklorata izazvali blok akumulacije radiojoda u štitnjači (sl. 3).

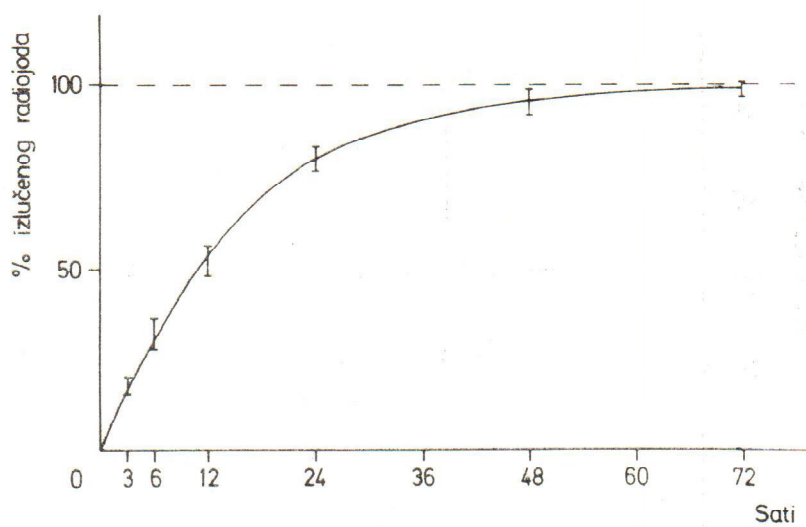


Sl. 3. Grafički prikaz rezultata kontinuiranog mjerenja klirensa štitnjače i bubrega za radiojod i utjecaj perklorata

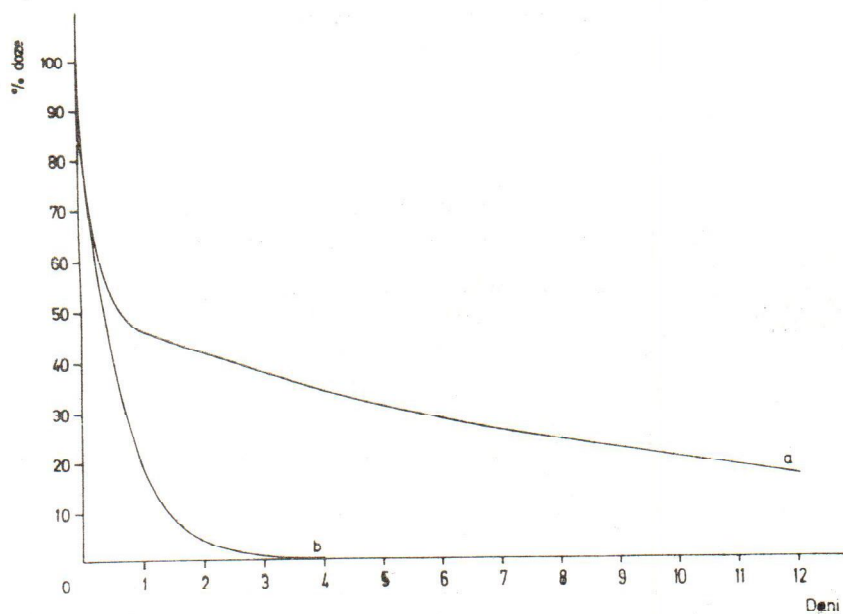
Tablica 6.

Utjecaj perklorata na izlučivanje radiojoda mokraćom

| Redni broj<br>ispitanika  | % izlučenog radiojoda urinom nakon primjene<br>perklorata (sati) |               |               |               |               |               |
|---------------------------|--|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                           | 3  | 6             | 12            | 24            | 48            | 72            |
| 1.                        | 18   | 33            | 54            | 75            | 97            | 100           |
| 2.                        | 15   | 28            | 60            | 80            | 94            | 99            |
| 3.                        | 21   | 38            | 50            | 82            | 95            | 95            |
| 4.                        | 17   | 29            | 48            | 79            | 99            | 98            |
| 5.                        | 16   | 37            | 53            | 84            | 97            | 101           |
| 6.                        | 20   | 30            | 51            | 78            | 89            | 99            |
| Sred. vrij.<br>± st. dev. | 17,8<br>± 2,3  | 32,5<br>± 4,2 | 52,7<br>± 4,2 | 79,7<br>± 3,1 | 95,2<br>± 3,5 | 98,7<br>± 2,1 |



Sl. 4. Krivulja izlučivanja radiojoda mokraćom nakon primjene perklorata



Sl. 5. Krivulje efektivne tjelesne retencije radiojoda u organizmu:  
a) bez perklorata - b) nakon perklorata

Da bismo ispitali kvantitativni učinak perklorata na retenciju radiojoda u organizmu, mjerili smo izlučivanje radiojoda mokraćom za vrijeme od tri dana. Ispitanici su popili 1500 mg perklorata i test-dozu  $^{131}\text{J}$ , a urin je kvantitativno skupljan nakon 3, 6, 12, 24, 48 i 72 sata. Iz tablice 6. se vidi da je nakon 72 sata  $^{131}\text{J}$  praktički potpuno izlučen iz organizma. Rezultati iz tablice 6. grafički su prikazani na sl. 4. Iz ovih podataka o utjecaju perklorata na izlučivanje radiojoda iz organizma i zanemarivši beznačajnu frakciju (1–3%), koja se izluči u stolici, lako smo mogli izračunati tjelesnu retenciju radiojoda. Isto tako na temelju podataka o eliminacijskoj kinetici radiojoda (29) u osoba koje nisu primale perklorat mogli smo izračunati tjelesnu retenciju radiojoda u tih osoba. Ovako izračunate krivulje usporedno smo prikazali na sl. 5. Krivulje nisu korigirane za radioaktivni raspad i zato pokazuju efektivnu retenciju. Površina ispod krivulja efektivnih retencija odnose se kao 9,5 : 1.

#### DISKUSIJA

Na temelju teorijskih razmatranja kinetike eliminacije radiojodida iz organizma mogli smo zaključiti da bismo najuspješniju eliminaciju postigli inhibiranjem ulaska radiojoda u štitnjaču (29). Takvim djelovanjem zakočene su sve faze sinteze hormona štitnjače, radiojod ostaje u anorganskom obliku i bubreg ga lako izluči. Od poznatih, relativno netoksičnih tvari, koje mogu izazvati ovakvu inhibiciju ulaska radiojoda u štitnjaču u obzir dolaze perklorat i jodidi.

U ovom radu potanko smo ispitali utjecaj perklorata na sposobnost štitnjače za selektivnu akumulaciju radiojoda da bismo mogli što točnije ocijeniti mogućnost i svrsishodnost njegove upotrebe za pospješivanje eliminacije radiojoda iz organizma. Odnos veličine doze perklorata i učinka ispitali smo ranije (33, 34). Primijenili smo relativno visoke farmakološke doze, jer je za ove pokuse trebalo izazvati potpuni blok štitnjače. Tijekom ispitivanja nismo primijetili nikakvih toksičnih učinaka perklorata. Neki su autori primijetili teže i značajnije toksične pojave nakon primjene većih doza kroz dulje vrijeme (1, 20, 35).

U pokusu pomoću dviju metoda mogli smo utvrditi da perklorat inhibira sposobnost štitnjače za selektivnu akumulaciju radiojoda. Unatoč djelovanju perklorata dio radiojoda ulazi u štitnjaču vjerojatno procesom obične difuzije i njegova je koncentracija slična koncentraciji čitavog jednog prostora u organizmu (32).

Vrlo brz učinak oralne primjene perklorata indirektno pokazuje da je i apsorpcija iz probavnog trakta vrlo brza. Brzina djelotvornog učinka omogućava svrsishodnu primjenu i kratko vrijeme nakon kontaminacije radiojodom.

Trajno djelovanje perklorata kroz više dana i relativno duga inhibicija selektivne akumulacije radiojoda u štitnjači upravo su vrlo prikladna svojstva za pospješivanje eliminacije radiojoda. To zapravo znači da će u slučaju potrebe ponovne doze biti jednako djelotvorne. U literaturi nema podataka o konstantnosti učinka perklorata, ali o tome indirektno govore klinička zapažanja (2, 9, 16, 38). Duljina učinka može se

iskoristiti i za preventivne svrhe. Da bi perklorat mogao biti uspješno primijenjen za pospješene eliminacije radiojoda iz organizma, morao je biti ispunjen još jedan bitni uvjet, a to je da ne smanjuje bubrežni klirens za jodide iz plazme. U svojim pokusima mogli smo sigurno utvrditi da klirens jodida ostaje nepromijenjen pa je i taj uvjet bio ispunjen.

Vrlo jak učinak perklorata na eliminaciju radiojoda utvrdili smo i eksperimentalno i time dokazali teorijske pretpostavke da je blok ulaska jodida u štitnjaču ispravan put za pospješniju eliminaciju iz organizma.

Iz podataka o eliminaciji mogli smo izračunati i efektivnu retenciju radiojoda u organizmu osoba koje su primile i koje nisu primile perklorat. Ovakvo izračunavanje retencije, tj. iz podataka o eliminaciji radiojoda urinom je opravdano, jer se radiojod gotovo potpuno izlučuje iz organizma mokraćom. Stolicom se izlučuje tek do 3% doze.

Na taj način mogli smo utvrditi da je tjelesna efektivna retencija radiojoda pod utjecajem perklorata znatno manja.

Što se tiče radijacijskih doza, jasno je da će štitnjača pod djelovanjem perklorata biti zaštićena. Radijacijska doza štitnjače, koja je »target« organ za radiojod, bit će približno slična drugim dijelovima tijela. Znatno je teže zaključiti kakva će biti radijacijska doza čitavog tijela pod utjecajem perklorata. Ukupna tjelesna efektivna retencija radiojoda bit će manja, što je povoljno, ali će distribucija biti drukčija, što je nepovoljno. Koliko ovi činioci suprotna djelovanja doprinose, ne može se lako predvidjeti. Ipak se sa sigurnošću može predvidjeti da je primjena perklorata opravdana u slučajevima kontaminacije radiojodom, gdje se očekuju takve radijacijske doze koje sigurno ugrožavaju štitnjaču, a bitno ne ugrožavaju čitavo tijelo.

Na temelju poznavanja mehanizma djelovanja, učinak perklorata bit će najbolji ako se primijeni do 24 sata prije kontaminacije ili za vrijeme kontaminacije, ali će biti također djelotvoran i neko vrijeme nakon kontaminacije. Koliko će vremena nakon kontaminacije još biti djelotvoran, zavisi od individualne sposobnosti štitnjače da akumulira radiojod.

#### ZAKLJUČAK

Na temelju podataka kinetičke analize metabolizma joda moguće je izabrati svrsishodan pristup za ubrzavanje eliminacije radiojoda iz organizma. Sredstvo koje sprečava ulaz jodida u štitnjaču najbolje zaštićuje taj organ, a istodobno se metabolizam joda mijenja, tako da je eliminacija radiojoda iz organizma znatno ubrzana. Rezultati naših ispitivanja pokazuju da perklorat ima vrlo povoljna svojstva, jer vrlo snažno sprečava ulaz radiojoda u štitnjaču, djelovanje mu je konstantno, blokirajući učinak dugotrajan, učinak nastupa vrlo brzo, a ne smanjuje klirens bubrega za jodide iz plazme.

Primjenom odgovarajućih farmakoloških doza može se vrlo značajno smanjiti radijacijska doza štitnjače, koja je najugroženiji organ pri kontaminaciji radiojodom.

*Literatura*

1. Barzilai, D., Shemfeld, M.: Israel J. Med. Sci., 2 (1956) 453.
2. Beikert, A.: Therap. Gegenw., 24 (1956) 382.
3. Buttaro, C. A., Brunoni, C. A.: Riv. med., 68 (1954) 1149.
4. Crooks, J., Wayne, E.: Lancet, 1 (1960) 401.
5. Danowski, T. S., Gow, R. C., Mateer, F. M., Everhart, W. C., Johnston, S. Y., Greenman, J. N.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 74 (1950) 323.
6. Durand, J.: Bull. Soc. Chim. Biol., 20 (1938) 423.
7. Eger, W., Kleinsorg, H., Krüskemper, H. L.: Z. exper. Med., 125 (1955) 552.
8. Eichler, O.: Arch. exper. Path. Pharmacol., 144 (1929) 251.
9. Forster, O., Hofer, R.: Wien med. Wschr., 483 (1958).
10. Godley, A. F., Stanbury, J. B.: J. Clin. Endocr., 14 (1954) 70.
11. Goulden, A. W. G., Mallard, J. R.: Brit. J. Radiol., 31 (1958) 81.
12. Gorchakov, A. K., Goldberg, K.: Vrac. Delo, 5 (1956) 557.
13. Hodenberg, G.: Z. ges. inn. Med., 13 (1958) 477.
14. Ingbar, S., Freinkel, N.: Endocrinology, 58 (1956) 95.
15. Kahane, E.: Bull. Soc. Chim. Biol., 18 (1936) 352.
16. Kark, B.: Med. Klin., 53 (1958) 1498.
17. Kleinsorg, H., Krüskemper, H. L.: Klin. Wschr., 702 (1954).
18. Kleinsorg, H., Krüskemper, H. L.: Dtsch. med. Wschr., 80 (1955) 578.
19. Kleinsorg, H., Krüskemper, H. L.: Dtsch. med. Wschr., 35 (1957) 1491.
20. Krevans, J. R.: J. A. M. A., 181 (1962) 162.
21. Krüskemper, H. L.: Arzneim.-Forsch., 10 (1960) 13.
22. Krüskemper, H. L., Kleinsorg, H.: Arch. exper. Path. Pharmacol., 223 (1954) 469.
23. Lamberg, B. A., Wahlberg, P.: Nord. Med., 53 (1955) 359.
24. Levntal, Z.: Med. Glas., 8 (1956) 321.
25. Morgans, M. E., Trotter, W. R.: Lancet, 1 (1954) 749.
26. Myant, N. B., Pochin, E. E.: Proc. Roy. Soc. Med., 42 (1949) 959.
27. Myant, N. B., Pochin, E. E., Goldie, E. A. G.: Clin. Sci., 8 (1949) 109.
28. Otto, H. Z.: Ges. inn. med., 12 (1957) 45.
29. Popović, S., Šimonović, I., Jovanović, U.: Arh. hig. rada, 22 (1971) 221.
30. Smellie, J. M.: Lancet 2 (1957) 1035.
31. Stanbury, J. B., Wyngaarden, J. B.: Metabolism, 1 (1952) 533.
32. Šimonović, I., Mikuličić, U., Tunkl, M.: Bilten SKNE, 2 (1960) 50.
33. Šimonović, I.: Doktorska disertacija, Zagreb, 1963.
34. Šimonović, I.: Rad. Med. fak. Zagreb, 2 (1967) 111.
35. Trotter, W. B.: J. New Drugs, 2 (1962) 333.
36. Trutschel, W.: Münch. med. Wschr., 99 (1957) 1337.
37. Wayne, E.: Brit. Med. J. 1 (1960).
38. Wieth, J. O.: Ugesk. Laeg., 121 (1959) 607.
39. Wyngaarden, J. B., Stanbury, J. B., Rapp, B.: Endocrinology, 52 (1953) 568.
40. Wyngaarden, J. B., Wright, B., Ways, P.: Endocrinology, 50 (1952) 537.

*Summary*THE INFLUENCE OF PERCHLORATE ON RADIOIODINE  
ELIMINATION FROM THE BODY

<sup>131</sup>I belongs to the fission products which endanger man in nuclear explosions and reactor accidents. On the basis of the theoretical and experimental considerations of the kinetics of iodine metabolism it seems most efficient to prevent <sup>131</sup>I uptake by the thyroid. With this in view we gave euthyroid persons pharmacological doses of perchlorate and studied the effect of perchlorate on the capability of the thyroid to accumulate iodine, the rate of its action, the constancy of the effect of repeated doses, the duration of the thyroid block and the influence of perchlorate on body retention and elimination of radioiodine.

*Received for publication*  
*November 2, 1973*

*Department of Medicine,*  
*Medical Faculty,*  
*Zagreb University,*  
*Zagreb*