

Utjecaj aminfluorida na diurezu i količinu izlučenih fluorida kod štakora

Ileana Linčir

Katedra za farmakologiju Stomatološkog fakulteta, Zagreb

Primljeno 14. siječnja 1983.

Sažetak

Ispitivan je utjecaj peroralne primjene natrij fluorida, aminfluorida 297 i 335 na volumen urina i količine fluorida u urinu štakora. Izlučene količine fluorida su pri dnevnoj dozi od 1 mgF⁻/kg kod ženka bile manje prvih mjesec dana pokusa nego kod mužjaka. U daljnjem toku pokusa, kao i pri dnevnoj dozi od 5 mgF⁻/kg količine F u urinu su kod oba spola bile jednake, proporcionalne primljenoj dozi. Volumen urina se kod životinja koje su primile fluoridne preparate u toku pokusa smanjivao. Nastale promjene su vjerojatno posljedica oštećenja bubrega.

Ključne riječi: aminfluoridi, izlučivanje

Sposobnost fluora da reducira učestalost zubnog karijesa koristi se u praksi primjenom preparata fluora lokalno na površinu zuba, premazivanjem. U tu svrhu se upotrebljavaju: natrij fluorid, fosforom kiselinom zakiseljeni natrij fluorid i u novije vrijeme aminfluoridi, adicioni spojevi fluorovodika s aminima ugljikovodika s 14–18 C atoma).

Pri topikalnoj primjeni preparata na površinu zuba veći dio preparata se ispere slinom i ispljune, ali oko 20% ili više (Ekstrand i sur.¹) može biti progutano i resorbirano u probavnom traktu. Na taj način ti preparati postaju značajan izvor fluora u organizmu. Pokazano je, da primjena natrij-fluorid i općih anestetika flurana i metoksiflurana, koji se metaboliziraju prolaskom kroz organizam i kao glavni metabolit stvaraju anorganski fluorid (Chase i sur.²), može izazvati promjene renalnih funkcija. Promjene funkcija bubrega variraju od prolaznih poliurija do anurija.

Svrha ovog rada je bila da se detaljnije istraži izlučivanje aminfluorida (Linčir³) koji se sve više koriste u dječjoj stomatološkoj praksi, naročito u našim uvjetima (Rajić i Linčir⁴), i usporedi s izlučivanjem natrij-fluorida. Ispitivanja su vršena sa ciljem dobivanja saznanja koja će primjenu aminfluorida u prevenciji zubnog karijesa učiniti sigurnijom u smislu predoziranja ili razvoja nepoželjnih nuz efekata.

MATERIJAL I METODA RADA

U pokusu je upotrebljeno 84 štakora starih mjesec dana težine 100 ± 15 g, oba spola.

Tokom 16 tjedana životinjama su davani preparati fluora želučanom sondom. Sve otopine su priređene korištenjem redestilirane vode da bi se spriječilo reagiranje iona fluora s anorganskim komponentama vodovodne vode. Dnevna doza je sadržana u 0,5 ml/100 g tjelesne težine štakora. Kontrolna grupa je primala isti volumen, destilirane vode. Korišteni su slijedeći preparati: NaF, aminfluorid 297 i 335 (komponente preparata ELMEX dobivene susretljivošću tvornica GABA – Belupo). Ispitivane su doze od $1 \text{ mgF}^-/\text{kg}$ i $5 \text{ mF}^-/\text{kg}$.

Urin je sakupljan nakon 4, 8, 12 i 16 tjedana od početka primjene preparata fluora, kroz 5 sati boravka životinja u staklenim metaboličkim kavezima. Fluor u urinu je određivan metodom potenciometrije, Orion elektrodom (model 94–90), uz dodatak Tissab reagensa.

REZULTATI I DISKUSIJA

Tablica 1. Količine izlučenog F^- u urinu štakora

SREDSTVO	DOZA mgF^-/kg	N		mgF^-/l urina (mM)			
				NAKON 4 TJEDANA		NAKON 16 TJEDANA	
AMINFLUORID 297	1	M	6	$1,06 \pm 0,17$	(0,05)	$0,51 \pm 0,07$	(0,03)
		Ž	6	$1,38 \pm 0,20$	(0,07)	$3,01 \pm 0,40$	(0,16)
	5	M	6	$3,65 \pm 0,85$	(0,19)	$2,00 \pm 0,24$	(0,10)
		Ž	6	$5,40 \pm 0,63$	(0,28)	$3,96 \pm 0,38$	(0,21)
AMINFLUORID 335		Ž	6	$1,53 \pm 0,10$	(0,08)	$1,90 \pm 0,10$	(0,10)
		M	6	$3,99 \pm 0,50$	(0,21)	$1,87 \pm 0,18$	(0,10)
	5	Ž	6	$4,86 \pm 0,40$	(0,25)	$1,16 \pm 0,40$	(0,06)
		M	6	$1,37 \pm 0,13$	(0,07)	$1,41 \pm 0,07^*$	(0,07)
NaF	1	Ž	6	$1,31 \pm 0,12$	(0,07)	$1,37 \pm 0,10^*$	(0,07)
		M	6	$4,80 \pm 0,30$	(0,25)	$4,05 \pm 0,40^*$	(0,21)
	5	Ž	6	$4,27 \pm 0,17$	(0,22)	$4,72 \pm 0,20^*$	(0,25)
		M	6	$0,30 \pm 0,01$	(0,02)	$0,26 \pm 0,01^*$	(0,01)
KONTROLA	/	Ž	6	$0,33 \pm 0,08$	(0,02)	$0,27 \pm 0,02^*$	(0,01)
		M	6				

M = mušjaci, Ž = ženke

Rezultati prikazuju srednje vrijednosti i njihove standardne pogreške. Razlike unutar iste grupe životinja (računano t-diferencijom) su signifikantne uz $P < 0,05$. Signifikantne razlike nema, kod rezultata označenih s x.

Primjena aminfluorida 297 i 335 u dozi od $1 \text{ mgF}^-/\text{kg}$ tokom 4 tjedna uzrokovala je kod ženka izlučivanje manjih količina fluorida urinom nego na kraju pokusa koji je trajao 16 tjedana.

Kod mužjaka su nađeni obrnuti rezultati, tj. nakon 4 tjedna primjene aminfluorida izlučene količine fluorida su bile veće nego nakon 16 tjedana, dok kod NaF nisu nađene razlike (tabela 1).

Ove rezultate se može tumačiti činjenicom da ženke retiniraju veće količine fluorida od mužjaka, što je utvrdio i Weddle i sur.⁵ On je u pokusima koji su trajali 80 dana našao, da je retencija fluorida najveća prvih 40 dana pokusa i da su količine fluorida u skeletu ženka (izražene u $\text{gF}^-/100 \text{ g}$ tjelesne težine) veće od onih nađenih kod mužjaka.

Smanjeno izlučivanje fluorida urinom u toku pokusa kod mužjaka i ženka s dozom od $5 \text{ mgF}^-/\text{kg}$ uz histopatološke nalaze koji su nađeni na bubrezima te grupe životinja (Linčir⁶), podupire nalaze (Schiffel i Binswagner⁷) da renalna insuficijencija dovodi do smanjenog izlučivanja F^- , uz signifikantni porast F^- u serumu, što dovodi do povećanog odlaganja fluorida u kosti. Smanjeno izlučivanje fluorida u toku pokusa je vjerojatno uzrokovano i smanjenom resorpcijom fluorida. To tumačenje je u skladu s nalazima Spencer-a i sur.⁸, koji su našli veću fekalnu ekskreciju peroralno uzetih fluorida kod pacijenata s renalnom insuficijencijom, a i kod nefrektomiranih štakora je resorpcija u crijevima bila signifikantno niža nego kod zdravih životinja (Stookey i sur.⁹). Izgleda da se smanjenom resorpcijom, ukoliko je izlučivanje fluorida reducirano zbog oštećenja bubrega, organizam štiti od prevelike koncentracije fluorida. Mehanizam te regulacije još nije razjašnjen.

Tablica 2. Volumen izlučenog urina kod mužjaka

SREDSTVO	DOZA mgF^-/kg	N	volumen urina ml/kg	
			nakon 4 tjedna	nakon 16 tjedana
AMINFLUORID 297	1	6	$73,9 \pm 6,7$	$69,5 \pm 4,7$
	5	6	$73,9 \pm 10,1$	$64,9 \pm 5,4$
AMINFLUORID 335	1	6	$70,9 \pm 3,6^*$	$52,1 \pm 25,6$
	5	6	$62,2 \pm 2,8$	$58,3 \pm 3,76$
NaF	1	6	$68,9 \pm 4,5^*$	$66,8 \pm 3,4$
	5	6	$66,5 \pm 3,2$	$65,8 \pm 7,2$
KONTROLA	/	12	$71,05 \pm 3,8$	$73,7 \pm 3,5$

Tablica 3. Volumen izlučenog urina kod ženke

SREDSTVO	DOZA mgF^-/kg	N	volumen urina ml/kg	
			nakon 4 tjedna	nakon 16 tjedana
AMINFLUORID 297	1	6	$59,1 \pm 3,8$	$68,8 \pm 1,3$
	5	6	$55,6 \pm 3,9$	$57,5 \pm 4,1$
AMINFLUORID 335	1	6	$53,9 \pm 6,7$	$67,9 \pm 2,1$
	5	6	$48,8 \pm 2,4$	$71,4 \pm 3,9^*$
NaF	1	6	$70,7 \pm 3,4$	$67,7 \pm 1,2$
	5	6	$64,6 \pm 11,5^*$	$66,4 \pm 5,5$
KONTROLA	/	12	$61,8 \pm 3,6$	$72,1 \pm 4,1$

Na tablicama su prikazane srednje vrijednosti i njihove standardne pogreške.

Rezultati se signifikantno razlikuju od rezultata kontrole uz $P < 0,05$. Kod rezultata označenih s * nema signifikantne razlike u odnosu na kontrolu.

U ovim pokusima nije nađena poliurija kod životinja, koje su primale aminfluoride i NaF (tabela 2 i 3). Međutim, korištene doze su bile manje od onih opisanih u literaturi, koje su izazivale poliuriju (Taylor i sur.¹⁰, Taves i sur.¹¹). Järnberg i sur.¹² koji su ispitivali renalnu hemodinamiku i tubularnu funkciju u toku enfluran anestezije našli su također smanjenu diurezu, koju su pripisivali povećanoj ponovnoj resorpciji vode u tubulima za što su smatrali odgovornim povećanu aktivnost ADH. Uz to je dolazilo do smanjenog izlučivanja fluorida, proporcionalno reduciranom protoku urina.

ZAKLJUČAK

Na osnovu ovih rezultata može se zaključiti da aminfluoridi u velikim dozama (1 i 5 mgF⁻/kg) mogu kod štakora izazvati promjene u funkciji bubrega, koje su vjerojatno posljedica oštećenja bubrežnog tkiva. Količine fluorida koje se unose u usnu šupljinu djece pri premazivanju ili pranju zubi preparatima aminfluorida su veoma male (od 1,5 do 10 mgF⁻) i ne predstavljaju opasnost za zdrave bubrege. Međutim topikalnu primjenu aminfluorida u prevenciji karijesa kod djece s od ranije oštećenom funkcijom bubrega trebalo bi vršiti s povećanim oprezom.

LITERATURA

1. EKSTRAND, J., KOCH, G., LINDGREN, L. E., PETERSSON, L. G.: Pharmacokinetics of fluoride gels in children and adults, *Caries Res.*, 15:213, 1981.
2. CHASE, R. E., HOLADAY, D. A., FIŠEROVA-BERGEROVA, V., SAIDMAN, L., MACK F. E.: The biotransformation of of ethrane in man, *Anesthesiology*, 35: :262, 1971.
3. LINČIR, I.: Farmakološko djelovanje i klinička primjena aminfluorida (Elmex), *ASCRO*, 13:56, 1979.
4. RAJIĆ, Z., LINČIR, I.: Komparativna studija o djelovanju aminofluorida (Elmex-fluid) na smanjenje zubnog karijesa, *Stomatološki dani Hrvatske, Zbornik radova*, str. 44, Zagreb, 1977.
5. WEDDLE, D. A., MUHLER, J. C.: Metabolism of small concentrations of fluoride in the albino rat, *J. dent. Res.*, 34:900, 1955.
6. LINČIR, I.: Izlučivanje fluorida putem bubrega nakon primjene različitih spojeva fluora, *Disertacija*, Zagreb, 1982.
7. SCHIFFL, H. H., BINSWAGNER, U.: Human urinary fluoride excretion as influenced by renal functional impairment, *Nephron*, 26:69, 1980.
8. SPENCER, H., KRAMER, L., GATZA, C., NORRIS, C., WIATROWSKI, E., GANDHI, V. C.: Fluoride metabolism in patients with chronic renal failure, *Arch. Intern. Med.*, 140:1331, 1980.
9. STOOKEY, G. K., CRANE, D. B., MULLER, J. C.: Role of skeleton and kidney in kidney in fluoride absorption in rat, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 113:336, 1963.
10. TAYLOR, J. M., GARDNER, D. F., SCOTT, J. K., MAYNARD, E. A., DOWNS, W. L., AMITH, F. A., HODGE, H. C.: Toxic effects of fluoride on the rat kidney, *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 3:290, 1961.
11. TAVES, D. R., FRAY, B. W., FREEMAN, R. B., GILLIES, A. J.: Toxicity following methoxyflurane anaesthesia, *JAMA*, 214: :91, 1970.
12. JÄRNBERG, P. O., EKSTRAND, J., IRE-STEDT, L., SANTESSON, J.: Renal fluoride excretion during and after enflurane anaesthesia: dependency on spontaneous urinary pH-variations, *Acta anaesth. Scand.*, 24:129, 1980.

Summary

EFFECT OF AMINFLUORIDE ON DIURESIS AND QUANTITY OF EXCRETED FLUORIDE IN RATS

The effect of peroral application of sodium fluoride, aminfluoride 297 and 335, on the volume of urine and amount of fluoride in rat urine, was examined. The amount of fluoride released during daily doses of 1 mgF⁻/kg was less in females than in males in the first month of trials. In further trials with daily doses of 5 mgF⁻/kg, the amount of F in urine was the same in both sexes, proportional to the applied doses. The volume of urine in animals which received fluoride preparations was reduced during the trial. Alterations were more than likely due to renal damage.

Key words: aminfluorides, excretion