

Uloga halogena u metabolizmu

Popač, Petra

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:995280>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Petra Popač

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

ULOGA HALOGENA U METABOLIZMU

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za analitičku kemiju

Mentor rada: [doc. dr. sc., Nevenka Poje]

Zagreb, 2020.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

30. kolovoza 2020.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

25. rujna 2020.

Mentor rada: [doc. dr. sc., Nevenka Poje]

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VIII
§ 1. UVOD.....	1
1.1. Halogeni elementi.....	1
1.1.1 Fluor	1
1.1.2 Klor	2
1.1.3 Brom.....	2
1.1.4 Jod.....	3
1.2. Svrha rada	4
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME	5
2.1. Elementi u tragu.....	5
2.2. Uloga fluora u metabolizmu.....	6
2.2.1 Unos fluora u organizam	6
2.2.2 Resorpcija i izlučivanje fluora	7
2.2.3 Utjecaj fluora na metabolizam kalcija	7
2.2.4 Fluor u borbi protiv zubnog karijesa	7
2.2.5 Fluoridacija vode za piće.....	8
2.2.6 Zubne paste i druga sredstva za održavanje oralne higijene.....	9
2.2.7 Fluoroza.....	9
2.2.8 Djelovanje fluora na štitnjaču.....	10
2.2.9 Toksikologija fluora	10
2.3. Uloga klora u metabolizmu	12
2.3.1 Unos klora u organizam.....	12
2.3.2 Dezinfekcija vode za piće klorom i sredstvima na bazi klora	12
2.3.3 Apсорpcija, reapsorpcija i izlučivanje klora	13
2.3.4 Metode određivanja koncentracije klorida	14
2.3.5 Određivanje klorida u znoju.....	14
2.3.6 Elektrolitski sastav tjelesnih tekućina	16
2.3.7 Kiselinsko-bazna ravnoteža	17
2.3.8 Želučana kiselina	19
2.3.9 Određivanje slobodne klorovodične kiseline u želučanom soku.....	20
2.4. Uloga broma u metabolizmu	21
2.4.1 Unos broma u organizam, njegova reapsorpcija i izlučivanje	21

2.4.2 Utjecaj bromida na kloride u organizmu	21
2.4.3 Bromidi u lijekovima	22
2.4.4 Toksikologija broma	22
2.5. Uloga joda u metabolizmu.....	23
2.5.1 Unos joda u organizam	23
2.5.2 Apsorpcija i izlučivanje joda.....	23
2.5.3 Baktericidno djelovanje joda	24
2.5.4 Jod i štitnjača	24
2.5.5 Jod u liječenju oboljenja krvnih žila	26
2.5.6 Toksikologija joda.....	27
2.5.7 Radioaktivni jod.....	27
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XXVIII

§ SAŽETAK

Fluor, klor, brom i jod su halogeni elementi 17. skupine periodnog sustava. Vrlo su reaktivni i imaju veliki afinitet prema elektronima. Premda su kemijski slični, fizikalna su im svojstva različita.

Primjena halogena je različita. Fluor se koristi za prevenciju zubnog karijesa, klor kao dezinficijens za kloriranje pitke vode i vode u bazenima, brom u terapiji mnogih bolesti kao sedativ i sredstvo za smirenje, a jod ima veliku primjenu zbog svog baktericidnog djelovanja i u biosintezi hormona štitnjače.

Svi su halogeni elementi osim broma esencijalni elementi pa je potrebno voditi brigu o njihovom unosu u organizam putem prehrane, pitke vode ili dodacima prehrani i lijekovima. Prevelika količina fluora uzrokuje fluorozu zubi ili kostiju, prekomjerni unos broma izaziva kronično trovanje tzv. bromizma, a pretjerana konzumacija namirnica bogatih jodom može dovesti do hiperfunkcije štitne žlijezde. Manjak tih elemenata također dovodi do brojnih promjene u metabolizmu koje mogu uzokovati teška patološka stanja, od endemske guše kod manjka joda, pojave dentalnog karijesa kod manjka fluora itd.

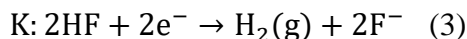
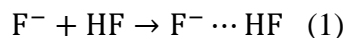
§ 1. UVOD

1.1. Halogeni elementi

1.1.1 Fluor

Ime fluor dolazi od latinske riječi *fluere* što znači teći jer se njegov mineral fluorit (CaF_2) koristio za snižavanje točke tališta.¹ Nemetal je atomskog broja 9, elektronegativnosti (L. Pauling) 3,98 pa je najreaktivniji elemenat periodnog sustava i najjači oksidans.² Blijedožuti je dvoatomni plin, vrlo oštrog mirisa, vrlo toksičan i na koži izaziva opekline. U reakciji s vodom nastaje fluorovodična kiselina i oslobađa se kisik.³ U prirodi fluor susrećemo samo u obliku spojeva, od kojih su najvažniji fluorit (CaF_2), fluorapatit ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$) i kriolit (Na_3AlF_6). Zbog velike reaktivnosti radi niz spojeva s gotovo svim elementima osim s plemenitim plinovima (premda i s njima reagira u posebnim uvjetima). Ima veliki afinitet prema elektronu i u spojevima uvijek ima (-1) oksidacijsko stanje. Jako nagriza staklo pa se ne čuva u staklenim ampulama kao druga dva plinovita halogena elementa.

Postupak dobivanja fluora uključuje elektrolizu kalijeva fluorida u atmosferi bezvodnog fluorovodika. Ionizacijom kalijeva fluorida nastaje fluoridni anion koji se vodikovom vezom veže na molekulu HF (1). Na anodi dolazi do oksidacije fluoridnih iona i nastaje dvoatomna molekula fluora (2), a na katodi se reducira do vodika (3). Većina spojeva koji sadrže fluor dobivena je reakcijom odgovarajućeg reagensa s HF.⁴

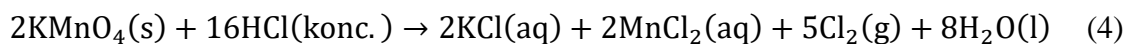


Sredinom 20. stoljeća u mnogim je razvijenim zemljama uvedena fluoridacija vode kako bi se smanjila pojava zubnog karijesa. No, već 90.-ih godina istog stoljeća pojavila se sumnja da bi dugotrajna konzumacija fluorirane vode mogla povećati rizik od ozbiljnih zdravstvenih problema.⁵

1.1.2 Klor

Podrijetlo imena ovog plina potječe od grčke riječi *chloros* što znači žutozelen. Klor je element atomskog broja 17, nadražujućeg i oštrog mirisa, dobro topljiv u vodi, teži od zraka i po reaktivnosti odmah nakon fluora.⁶ Stabilna su dva od ukupno 13 izotopa klora: ³⁵Cl (75,77%) i ³⁷Cl (24,23%). Već u vrlo malim koncentracijama nadražuje dišne organe, a 0,5 do 1% klora prisutnog u zraku može biti smrtonosno. U prirodi se u elementarnom stanju nalazi samo u vulkanskim plinovima, no u obliku spojeva je prisutan u sastavu mnogih minerala. Važnija ruda s klorom je halit (NaCl). Elementarni klor se izravno spaja s mnogim elementima pri čemu nastaju anorganski spojevi klora. Reakcijama adicije i supstitucije ugrađuje se u organske spojeve ili ih oksidira te se na tom principu zasniva upotreba klora kao dezinficijensa i sredstva za izbjeljivanje.⁷

Klor se u industriji najčešće dobiva elektrolizom koncentrirane otopine natrijeva klorida prilikom koje se elementarni klor izlučuje na anodi tj. dolazi do oksidacije Cl⁻ ona, dok se na katodi razvija elementarni vodik. U laboratoriju se klor dobiva reakcijom koncentrirane klorovodične kiseline i oksidacijskog sredstva poput KMnO₄ (4) ili MnO₂.



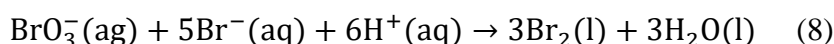
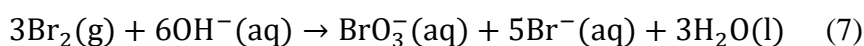
Klor je jedna od najvažnijih industrijskih kemikalija na svijetu.⁴ Njegova glavna primjena je u proizvodnji organskih spojeva, posebice poli(vinil klorida), za kloriranje pitke vode i dezinfekciju vode u bazenima.⁷

1.1.3 Brom

Protonski broj broma je 35, a ime mu potječe od grčke riječi *bromos* što znači smrad. Za razliku od prethodna dva plinovita halogena, on je u elementarnom stanju tamnosmeđa tekućina koja lako hlapi, a pare su mu crvene boje vrlo zagušljivog i oštrog mirisa. U prirodi se može naći veći broj izotopa broma, njih čak 28, od kojih su najvažniji ⁷⁹Br (50,69%) i ⁸¹Br(49,31%). Brom je otrovna tekućina koja nagriza kožu i uzrokuje rane koje teško zacjeljuju. Pare nadražuju sluznicu te u većim koncentracijama mogu biti smrtonosne. Vrlo je reaktivna supstanca, izrazite elektronegativnosti pa se koristi kao oksidansa u mnogim reakcijama. Otapa se u vodi

pri čemu nastaje tzv. bromna voda. Lako se miješa s alkoholom, eterom, kloroformom, benzenom, octenom kiselinom i ugljikovim disulfidom u svim omjerima. Poput klora ugrađuje se u organske spojeve reakcijama adicije i supstitucije. Brom u spojevima ima različite oksidacijske brojeve: -1, +1, +3, +5 i +7.

Brom se u prirodi gotovo uvijek može naći u sastavu karnalita ($\text{KCl} \cdot \text{MgCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$) tj. zbog same prisutnosti broma tzv. bromkarnalita. Nakon kristalizacije magnezijeva i kalijeva klorida brom se nagomilava u obliku kalijeva i magnezijeva bromida. Kako bi se izlučio brom potrebno je provesti oksidaciju klorom (5) i (6). Izlučen je plinoviti brom koji se uklanja jakom strujom zraka i uvodi u lužnatu otopinu pri čemu dolazi do disproportcioniranja molekule broma na bromid i bromat (7). Zakiseljavanjem otopine dobiva se elementarni brom (8) koji se još pročisti od mogućih tragova klora.⁸



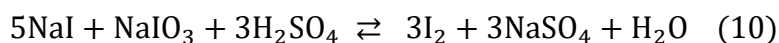
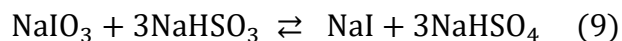
Osnovna primjena broma je u proizvodnji organskih spojeva koji u svom sastavu sadrže brom. Ostale upotrebe uključuju soli broma kao što su srebrov bromid koji se koristi u fotografskoj industriji (sada sve manje zbog većeg udjela digitalnih kamera)⁹ i organski spojevi broma kao usporivači plamena prisutni u raznim proizvodima od plastike, tekstila i elektronskoj opremi.¹⁰

1.1.4 Jod

Jod je predzadnji element u 17. skupini elemenata i posljednji čija će svojstva u ovom radu biti opisana. Ime mu dolazi od grčke riječi *ioeides* što znači ljubičasta boja. Jod je tamnoljubičasta kristalna krutina koja sublimira, pare I_2 su otrovne kao i pare ostalih halogena. U prirodi se nalazi u obliku jodida i jodata.¹¹ Najelektropozitivniji je među halogenim elementima (ako ne gledamo astat), što znači da je to halogen koji se najlakše oksidira, odnosno najteže reducira. Među izotopima joda razlikujemo radiaktivne i neradioaktivne. Najstabilniji prirodni izotop je ^{127}I . Jod je slabo topljiv u vodi, a topljivost se povećava uz pristinost jodidnih iona. Iako se radi o otapanju tamnoljubičaste krutine u vodi, vodena otopina joda nije ljubičaste već žutosmeđe

boje što je rezultat polarizacije molekula joda u vodenom okruženju i nastanka smeđeg kompleksnog spoja joda i vode. U organskim otapalima topljivost joda je znatno veća, otapanjem u etanolu, eteru i acetonu nastaju smeđe otopine, u benzenu crvenosmeđe, a u kloroformu i tetraklorougljiku ljubičaste boje. Oksidacijska stanja joda u spojevima su: -1, +1, +5 i +7.¹²

Zbog prisutnosti natrijevog jodata (do 1%),¹³ elementarni jod do nedavno se najčešće dobivao upravo iz čilske salitre. Prvi dio uključuje kristalizaciju natrijevog nitrata iz vodene otopine čilske salitre i dodavanjem određene količine natrijevog hidrogensulfita preostalom natrijevom jodatu kako bi se jodat reducirao u jodid (9). Dobivena se otopina miješa s otopinom natrijevog jodata uslijed čega se taloži elementarni jod (10) koji se potom ofiltrira, ispere, osuši i odijeli sublimacijom. Osim iz čilske salitre, jod se može dobiti iz morskih algi i trava, iz izvora slanih voda i iz emulzija koje izlaze na površinu iz naftnih bušotina.¹²



Jod se zbog svog fungicidnog, baketericidnog i virucidnog djelovanja upotrebljava u medicini. Najznačajniji radioaktivni izotop ¹³¹I koristi se u dijagnostici i za tretiranje štitne žlijezde.¹² U analitičkoj kemiji koristi se kao reagens u metodi jodimetrija.

1.2. Svrha rada

Svrha ovog rada je upoznati se s kemijskim i fizikalnim svojstvima halogenih elemenata i povezati ih s njihovom ulogom u metabolizmu. Istražiti točna mjesta i način na koji elementi sudjeluju u regulaciji, reakcijama i praćenju metabolizma čovjeka. Kako spriječiti, ublažiti ili terapijski ukloniti teške posljedice nastale uslijed promjena koncentracija pojedinog elementa.

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

2.1. Elementi u tragu

Elementi u tragu (oligoelementi) su nužni za normalnu funkciju živih organizama, za njihov rast i obavljanje brojnih metaboličkih procesa. Element u tragu definiran je kao element kojeg ima ispod 0,01% ukupne tjelesne mase. Svi elementi u tragu zajedno čine 0,2% tjelesne mase.

Dijele se na esencijalne i neesencijalne elemente tj. neophodne za život (esencijalni) i one koji to nisu (neesencijalni). Količine esencijalnih u ljudskom organizmu kreću se između 1,5 mg i 4,2 g, a neesencijalnih od 0,04 do 0,42 mg. Veće količine neesencijalnih elementa toksične su za ljudski organizam. Premda su elementi u tragu prisutni u vrlo maloj količini, utječu na stanje organizma u cijelosti. Vrlo su specifični i sudjeluju u regulacijama, interakcijama s drugim elementima i reakcijama u različitim dijelovima ljudskog metabolizma. Esencijalni elementi u tijelu čovjeka su željezo, cink, stroncij, bakar, selenij, mangan, molibden, krom, kobalt, nikal, vanadij, fluor i jod. Ukupna količina fluora u tijelu je 2600 mg, od kojeg se 99% nalazi u kostima. Sadržaj joda je ipak puno manji, 11 mg, a 87,4% joda u organizmu se nalazi u štitnjači. Neesencijalnih elementa ima 17: kadmij, olovo, živa, antimon, berilij, kositar, arsen, barij, telurij, rubidij, brom, aluminijski, titanij, cirkonij, niobij, litij i bor. U tijelu se nalazi čak 200 mg broma, od kojeg je 60% u mišićima. Dvije su vrste patoloških promjena koncentracija elemenata u tragu: 1.) manjak esencijalnih elemenata u tragu uzorkovanih njihovim manjim unosom hranom, poremećaj ravnoteže ili pak neke bolesti; 2.) višak toksičnih, neesencijalnih elemenata koji mogu potisnuti esencijalne elemente u organizmu i zauzeti njihovo mjesto te tako prouzročiti njihov manjak ili mogu djelovati kao stanični otrovi. Patološke promjene uzrokovane promjenama koncentracija halogenih elemenata bit će opisane u ovom radu.¹⁴

2.2. Uloga fluora u metabolizmu

Ljudski organi sadrže različite koncentracije fluora: krv 0,5-1,1 mg/L, nokti 3,6 mg/L, kosa 2,4 mg/L, a kosti i zubi 100,38 mg/L. Normalna vrijednost fluora u mokraći zdravog čovjeka iznosi 0,2-1 mg/L.¹⁵

2.2.1 Unos fluora u organizam

Najčešći način unosa fluora u organizam je putem pitke vode jer je dostupan širokoj populaciji. Sadržaj fluoridnih iona u vodi za piće ovisi o sastavu stijena kroz koja prirodna voda protječe. Tako pitka voda u Splitu sadrži 0,090 mg/L fluorida, u Rijeci 0,045 mg/L, u Zagrebu 0,150 mg/L, u Varaždinu 0,130 mg/L itd. U mineralnim vodama koncentracije fluorida su znatno veće. Pod pojmom „fluorne vode“ smatramo mineralne vode s najmanje 2 mg fluora po kilogramu vode. Sastav fluorida hrvatskih mineralnih voda, npr. Jamničke kiselice je 2,22 mg/kg (15 °C), a Lipik (Lipički Studenac) je 11,24 mg/kg (61 °C).

Namirnice biljnog podrijetla sadrže fluor u različitim količinama, ovisno o podrijetlu istih. Neke su namirnice i njihove razine fluora navedene u Tablici 1.¹⁵

Tablica 1. Vrijednosti koncentracija fluoridnih iona u određenim namirnicama

Namirnice	$\gamma(\text{F}^-)/ \text{mg L}^{-1}$
jabuke, kruške, šljive	0,10 - 0,80
riža	0,10 - 0,90
kukuruz	0,25 - 0,70
pšenica	0,30 - 2,44
rajčica	0,60 - 1,37
grah	1,00 - 1,70
špinat	1,00 - 3,80
salata	1,35 - 4,45
krumpir	1,44 - 5,20
raž	1,53
cikla	2

Kod prehrane proizvodima životinjskog podrijetla razlikujemo one bogatije od onih siromašnijih fluorom; Morske životinje imaju znatno veći sadržaj fluora od kopnenih i slatkovodnih životinja.

2.2.2 Resorpcija i izlučivanje fluora

Resorpcija fluorida u probavnom sustavu ovisi o obliku unesenog fluora u organizam tj. o topljivosti spojeva fluora koji su putem prehrane dospjeli u probavni sustav. Topljivi se spojevi poput natrijeva fluorida lako resorbiraju, dok se resorpcija onih slabije topljivih kao što je kalcijev fluorid nešto teže odvija. Procijenjeno je da se 82,5% ukupno unesenih fluoridnih iona resorbira.

Normalne granice dnevno unesenog fluora su 0,5 – 1,5 mg i ukoliko stvarni unos odgovara tome fluor se potpuno izlučuje iz organizma. Dođe li do većeg uzimanja fluora (5 mg ili više) na dan, početak će se gomilati u kostima i zubima. Kod trudnica dolazi i do prelaska fluora u majčino mlijeko, posteljicu i fetus. Fluor se izlučuje uglavnom putem bubrega, mali dio znojem i stolicom.¹⁵

2.2.3 Utjecaj fluora na metabolizam kalcija

Prisutnost fluoridnih iona u vodenim otopinama može smetati metabolizam kalcija stvaranjem u vodi teško topljivog kalcijeva fluorida. Stvaranjem CaF_2 koncentracija kalcija u krvi se smanjuje, a kad koncentracija kalcija na decilitar krvi padne ispod 8,8 mg nastupa hipokalcijemija. Izrazito niska razina kalcija u krvi može uzrokovati pojavu simptoma kao što su bolovi u mišićima ili tetanija (opće stezanje i grčenje mišića).¹⁶ Kod kronično povećanih koncentracija fluora ne nastaje tetanija. Pretpostavlja se da se višak fluora veže na kalcij iz kalcijeva fosfata kosti, fosfat se oslobađa i povisuje razina fosfora u krvi.¹⁵

2.2.4 Fluor u borbi protiv zubnog karijesa

Već se 1803. godine kada je pronađen fluor u fosilnim ostatcima zuba slona, počinje razmišljati o vezi tog elementa s prevencijom zubnog karijesa. Trenutak kada se fluor unesen u organizam konzumacijom pitke vode ili hrane bogate fluorom ugrađuje u tkivo zuba je tzv. period mineralizacije. U tom periodu je ugrađivanje fluora ključno, iako se i kasnije odvija, ali u slabijem intenzitetu. Kalcifikacija mliječnih zubi započinje u petom mjesecu trudnoće, a stvaranje cakline trajnih zubi poslije poroda i traje do otprilike šesnaeste godine života. Pravovremena prevencija nastanka zubnog karijesa fluorom je izrazito bitna. Kako bi se

zaštitno djelovanje fluora produljilo i u starijoj dobi potrebno je voditi brigu o dovoljnom unosu fluora i korištenju sredstava na bazi fluora o kojima će nešto kasnije biti govora.¹⁵

Razna su objašnjenja na koji se način odvija ugradnja fluora u caklinu, a jedan od njih je da postoji određen omjer fluoridnih iona i drugih minerala za nastajanje zubnog tkiva. Među poznatijim omjerima sastojaka je sljedeći: Ca : Mg : F = 10 g : 1 g : 1 mg, a uz njih su potrebni vitamini D i C. Zubna caklina se prvenstveno sastoji od hidroksiapatita ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$), a fluor se u tzv. „apatitsku mrežu“ ugrađuje tako da dolazi do izmjene hidroksidnih i fluoridnih iona odnosno nastajanja fluorapatita ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$). Ovakva mineralizacija zubi smatra se vrlo bitnim učinkom fluora na preveniranje zubnog karijesa jer je fluorapatit otporniji prema mehaničkom trošenju i djelovanju kiselina u usporedbi s hidroksiapatitom.¹⁵

2.2.5 Fluoridacija vode za piće

Poznata je studija „Newburgh-Kingston“ koja je provodila istraživanje u kojoj mjeri fluoridacija vode utječe na redukciju zubnog karijesa. Od 1945. godine vodi za piće u gradu Newburgh (New York) dodaje se fluor do koncentracije od 1,2 mg/L, a kao kontrolni grad služio je Kingston (Michigan) koji nije dodavao fluor vodi za piće. Nakon 10 godina trajanja ovog eksperimenta ustanovljeno je da djeca u dobi od 6 do 9 godina iz Newburgha (od rođenja konzumiraju fluoridiranu vodu) imaju 58% manje zubnog karijesa od djece iste dobi iz Kingstona. Kod djece u dobi od 13 i 14 godina iz Newburgha (na početku eksperimenta imali su 3 do 4 godine i djelomično kalcificirane zube) redukcija karijesa u usporedbi s djecom iste dobi iz Kingstona iznosila je 48%.

Fluoridaciju vode provodili su gradski vodovodi doziranjem 40%-tne vodene otopine NaF ili praška Na_2SiF_6 u glavni vod, te je konačna koncentracija fluora u vodi iznosila 1 mg/L. Takav proces dodavanja fluora vodi za piće bio je moguć samo u većim gradovima koji imaju provedenu jedinstvenu opskrbu vodom. Prednost takve prevencije je što obuhvaća velik broj stanovništva i provodi se kontrolirano i sigurno, a nedostatak što velike količine fluora ostaju neiskorištene te prelaze u otpadne vode.¹⁵

2.2.6 Zubne paste i druga sredstva za održavanje oralne higijene

Fluoridi su glavni sastojci zubnih pasta, vodica za ispiranje usta, gelova i lakova. Pasta za zube je najšire korišteno sredstvo koje ima kozmetički učinak (uklanja loš zadah i izbjeljuje zube) i medicinski (prevenira nastajanje karijesa). Prevencija karijesa pomoću zubnih pasta je moguća prvenstveno zahvaljujući fluoridima. Osim njih u pastama se nalaze kalcijev fosfat (nefluoridni sastojak protiv karijesa), triklosan, klorheksidin, cinkov citrat/klorid, kostrov klorid/fluorid (protiv gingivitisa i zadaha zbog svojih antimikrobnih svojstva) te razni abrazivni sastojci koji pomažu izbjeljivanju zubi i druge pomoćne tvari.

Zbog posebnih regulacija i zakona, razlikuju se fluoridni spojevi korišteni u pastama u EU i SAD-u. U EU postoji 20 različitih spojeva koji se pojavljuju (fluoridni spojevi regulirani kao kozmetički), dok su u SAD-u dopuštena samo tri spoja (fluoridni spojevi regulirani kao lijek): natrijev fluorid, natrijev monofluorofosfat i kositrov fluorid. Isto tako variraju dopuštene granice koncentracija fluora, u SAD-u su 850 – 1150 ppm, a u EU iznose 250 – 1500 ppm. Dokazano je da se paste koje sadrže od 450 do 500 ppm fluora ne razlikuju od placebo pasta, a preporuča se korištenje pasta s najmanje 1000 ppm fluora.

Prilikom četkanja zubi pastom dolazi do povećanja koncentracije fluorida u slini, a kako bi se to otpuštanje što više usporilo, odnosno učinak fluorida produljio ne preporuča se konzumiranje hrane ili pića neposredno nakon četkanja. Fluor pospješuje remineralizaciju zubnog tkiva, a *in vitro* istraživanja su pokazala da najveću moć remineralizacije cakline ima aminofluorid, a tek nakon njega slijede natrijev fluorid i natrijev monofluorofosfat.¹⁷

2.2.7 Fluoroza

Fluor je terapijski učinkovit u prevenciji zubnog karijesa, no može razviti i negativne učinke ukoliko dođe do njegovog prevelikog unošenja u organizam. Dentalna fluoroza je poremećaj uslijed dugotrajnog povišenog unosa fluora u organizam za vrijeme razvoja zubi. Stupanj fluoroze ovisi o koncentraciji fluorida kojoj su izložena djeca u procesu rasta trajnih zubi koji su tada najosjetljiviji na djelovanje fluorida. Iz tog razloga fluoroza manje napada ljude starije životne dobi odnosno od trenutka kada su trajni zubi već formirani. Na caklini zuba primjećuje se karakteristična bijela mutna pjegavost. Mutna područja cakline su porozna, a stupanj poroznosti ovisi o koncentraciji fluorida u tkivnim tekućinama tijekom razvoja zuba. U težim slučajevima dentalne fluoroze vidljive su i udubine (jamice) na zubima. Faktori koji utječu na

pojavu fluoroze i njenu jačinu su temperatura zraka, nadmorska visina, poremećaji kiselinsko-bazne ravnoteže i dr.. Temperatura zraka ima kao posljedicu promjene u dnevnoj potrošnji vode što utječe i na sam unos fluora u organizam.¹⁸ U eksperimentima na životinjama došlo je do otkrića povezanosti nadmorske visine s učestalošću pojave dentalne fluoroze. Životinje koje su boravile u prostoru gdje je simulirana nadmorska visina od 5 490 m (pomoću tlaka od 380 mm Hg u razdoblju od 6 tjedana) nađene s čak do 60% veće koncentracije fluorida u kostima, plazmi i mekim tkivima u usporedbi s životinjama koje su boravile na razini mora.¹⁹ Studije koje su provedene na životinjama i ljudima pokazale su da već mali poremećaj kiselinsko-bazne ravnoteže prati promjena u metabolizmu fluorida.

Fluoroza kostiju (osteofluoroza) nastaje zbog dugotrajnog izlaganja fluoridnoj prašini i prekomjernog unosa fluora u organizam, a javlja se podjednako kod djece i odraslih. U ranoj fazi nema jasno vidljivih simptoma, dok u razvijenoj fazi dolazi do teškog hodanja. Uglavnom zahvaća kosti vrata, koljena i ramena. U kasnoj fazi može doći do propadanja kostiju, paralize, a čak i karcinoma kostiju.²⁰

2.2.8 Djelovanje fluora na štitnjaču

Mnogi su autori pisali o liječenju hipertireoze preparatima fluora (NaF, HF, NH₄F, difluortirozin). Terapijska primjena spojeva fluora opravdavala se pretpostavkom o antagonizmu između fluora i joda na štitnjaču. Antagonizam fluora i joda opisuje se na temelju kemijskog srodstva tih dvaju elemenata. Konkuriranje fluora kod nagomilavanja joda u štitnjači moglo bi dovesti do endogenog manjka joda. No, postoje područja koja su gotovo bez guše iako stanovništvo boluje od fluoroze i obrnuto krajevi s velikim postotkom gušavosti, a voda za piće ima manjak fluora. Razna ispitivanja i klinička iskustva zaključila su da antagonizam između fluora i joda postoji samo u određenoj mjeri. Kod velikih dnevnih doza fluora od 5 mg uočena je umanjena funkcija štitnjače (kao kod manjka joda), dok unos 2 mg fluora na dan zbog prevencije karijesa ne može dovesti do promjene funkcije štitne žlijezde.¹⁵

2.2.9 Toksikologija fluora

Svi spojevi fluora su otrovni i ovisno o duljini i koncentraciji izlaganja mogu izazvati akutno i kronično otrovanje. Akutna otrovanja spojevima fluora su češća od kroničnih. Kronično otrovanje fluoridima (fluoroza) opisana je već u tekstu, ovdje će biti spomenuta samo akutna

trovanja. Elementarni fluor je otrovni plin, ali budući da se rijetko koristi trovanja su vrlo rijetka. Fluorovodik je bezbojna tekućina ($t_v = 19,5 \text{ °C}$) koja se dimi na zraku. Već male koncentracije HF u zraku izazivaju snažne iritacije sluznica gornjih dišnih puteva i oka (Tablica 2.). Terapija kod trovanja fluorovodikovim parama je strogo mirovanje kako bi se spriječio pojačani plućni edem, udisanje kisika i inhalacija 0,5% otopine natrijeva hidrogenkarbonata u obliku spreja.

Tablica 2. Djelovanje para fluorovodika različitih koncentracija na sluznicu respiratornih organa

$\gamma(\text{HF})/\text{mg/L}$	Duljina podražaja	Učinak
1	-	smrtonosan
0,2	1-2 h	smrtonosan
0,025	1-2 h	toksičan
0,01	1/2-1 h	podnošljivo
0,003	8 h	toksičan

Fluorovodična kiselina je vodena otopina fluorovodika koja u manjim koncentracijama (2 - 5%) djeluje tek neznatno na kožu, ali u većim koncentracijama uzrokuju crvenilo i mjehure. Za razliku od djelovanja na kožu, sluznice oštećuje već otopina koncentracije od 0,1 do 0,3% te nastaju čirevi. Kožu i sluznice potrebno je temeljito isprati s mnogo vode ili 1%-tnom otopinom kalcijeva klorida.

Natrijev fluorid i njegova primjena je već spomenuta u ranijem tekstu, a radi se o bijelom prahu dobro topljivom u vodi. Već 0,25 g NaF može djelovati toksično i izazvati mučninu, povraćanje i proljev, a nakon uzimanja 4 do 5 g nastaje svrbež kože, jaka bol u trbuhu, krvavi proljev, jaka žeđ i završava smrtonosno.

Kada dođe do trovanja topljivim anorganskim fluoridima, u želucu se oslobađa fluorovodik koji izaziva simptome trovanja jakim kiselinama. Kemijsko dokazivanje fluora izvodi se reakcijom nagrizanja stakla ($\text{HF}(\text{aq})$) prije se koristila za nagrizanje i matiranje stakla). Kvantitativno određivanje fluora provodi se kolorimetrijskom metodom pomoću cirkonijevih ili torijevih soli uz indikator purpurin ili alizarin nakon prethodne destilacije fluora u obliku hlapljiva silikofluorovodika (H_2SiF_6).¹⁵

Kolorimetrija je kvantitativna analitička metoda koja služi za određivanje koncentracije tvari mjerenjem jačine obojenosti otopine dodavanjem određenog reagensa. Uređaji koji se koriste za kolorimetrijska mjerenja zovu se kolorimetri i oni omogućuju uspoređivanje jakosti boja otopina. Pomoću usporedbe jakosti boja niza otopina poznatih koncentracija može odrediti nepoznata koncentracija otopine.

2.3. Uloga klora u metabolizmu

Klor se u ljudskom organizmu najčešće nalazi u obliku kloridnih iona. Tijelo odraslih sadrži prosječno 3,23 mol (115 g) klorida.^{21,22} Najzastupljeniji je i ujedno najvažniji izvanstanični anion. Normalna koncentracija Cl^- iona u krvi je 98 – 108 mmol/L dok koncentracija u stanicama značajno varira. U velikom broju stanica $c(\text{Cl}^-)$ je 10 mmol/L, u mišićnim stanicama tek 2 mmol/L, a u eritrocitima 90 mmol/L.²²

2.3.1 Unos klora u organizam

Glavni izvor klorida je kuhinjska sol (natrijeva klorid) koji u organizam ulazi peroralno.²³ Prema preporuci svjetske zdravstvene organizacije (iz 2012.god.) dnevna doza NaCl-a za odraslu osobu iznosi 5 g.²⁴ Sol se koristi i u konzerviranju hrane jer sprječava rast i razvoj patogenih i štetnih mikroorganizama.²⁵ U 2010. godini u RH provedeno je istraživanje koje je pokazalo da se čak 70% kuhinjske soli unese u organizam u obliku gotovih ili polugotovih jela (pekarski proizvodi, konzervirana jela i namirnice te mesna i instant jela).²⁶

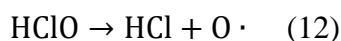
Klor se danas koristi i za dezinfekciju vode za piće pa je i to jedan od načina unosa. Dopuštena koncentracija slobodnog rezidualnog klora (višak klora u vodi nakon provedene dezinfekcije) je do 0,5 mg/L.²⁷

2.3.2 Dezinfekcija vode za piće klorom i sredstvima na bazi klora

Među najčešćim postupcima dezinfekcije vode je svakako dezinfekcija klorom i sredstvima na bazi klora. Osim elementarnog klora, dezinfekcija se provodi klornim dioksidom (ClO_2),

kalcijskim hipokloritom ($\text{Ca}(\text{ClO})_2$), natrijskim hipokloritom (NaOCl), kalcijskim klorid hipokloritom ($\text{CaCl}(\text{ClO})$) i kloraminom (NH_2Cl).

Klor je vrlo jaki oksidans i u reakciji s vodom stvara nestabilnu hipokloritnu kiselinu (11) koja se raspada na klorovodičnu kiselinu i kisikov radikal (12).



Hipokloritna kiselina je također jako oksidacijsko sredstvo, a zbog velikog afiniteta klora prema vodikovu raspadom kiseline nastaje kisikov radikal. Učinkovitost dezinfekcije ovisi o pH. Kad je pH vrijednost između 6 i 7 čak 90% početnog klora daje $\text{O} \cdot$, a samo 4,5% pri pH 9. Uzrok tako velikoj razlici je veća disocijacija hipokloritne kiseline pri višim pH, a hipokloritni anion je znatno slabiji dezinficijens od same kiseline. Dezinfekciju uz niži pH, pospješuju viša temperatura i optimalno vrijeme kontakta vode s klorom. Moć dezinfekcijskog sredstva ovisi o količini tzv. aktivnog klora koji označava količinu oslobođene hipokloritne kiseline kada se sredstvo doda vodi.

Ukoliko je koncentracija klora nakon završenog procesa dezinfekcije (rezidualni klor) veća od 0,5 mg/L provodi se dekloriranje. Višak klora se uklanja pomoću aktivnog ugljena, natrijevog sulfita (Na_2SO_3) ili provjetranjem.

Loša posljedica dezinfekcije klorom je nastanak kancerogenih tvari u reakciji klora s organskim tvarima u vodi među kojima su najpoznatiji trihalometani.²⁸

2.3.3 Apsorpcija, reapsorpcija i izlučivanje klora

Kloridi se uglavnom izlučuju pomoću bubrega. Izlučivanje klorida prati izlučivanje natrija. Manje količina izlučuju se stolicom i znojem.. Iako je postotak reapsorpcije u bubrezima vrlo visok, čak 99,1% , dnevno se izluči 180 mmol klorida. Najvećim se dijelom reapsorpcija odvija u proksimalnim tubulima pasivnom reapsorpcijom u transportu s drugim ionima.²⁹ Velika se količina klorida apsorbira u tankom crijevu.³⁰

2.3.4 Metode određivanja koncentracije klorida

Koncentracija klorida određuje se potenciometrijski u krvnom serumu, plazmi, mokraći, pleuralnom izljevu i likvoru (cerebrospinalnoj tekućini). Za analizu klorida u znoju koristi se merkurimetrijska titracija sa živinim nitratom.³¹

Potenciometrija je analitička metoda u kojoj se mjeri razlika potencijala između indikatorske i referentne elektrode u ravnotežnim uvjetima. Referentna elektroda ima konstantan potencijal. On ne ovisi o vrsti iona koji se nalaze u potenciometrijskoj ćeliji što nam omogućuje mjerenje potencijala indikatorske elektrode koji ovisi o koncentraciji određivanog iona. Temeljem promjene potencijala indikatorske elektrode određuje se koncentracija iona. Najpoznatije referentne elektrode su standardna vodikova elektroda (SHE), kalomelova i elektroda Ag/AgCl. Kada govorimo o indikatorskim elektrodama, razlikujemo elektrode prve i druge vrste, redoks elektrode i u današnje vrijeme najčešće korištene ion-selektivne.³²

2.3.5 Određivanje klorida u znoju

Mjerenje koncentracije klorida u znoju je najjednostavniji način probiranja osoba s cističnom fibrozom. U 95% slučajeva je određena dijagnoza cistične fibroze pomoću analize znoja potvrđena genskim testom.³³

Cistična fibroza (CF) nasljeđuje se recesivno, tako da ako dijete dobije „bolesni“ gen od jednog roditelja ono će biti samo prenositelj, neće imati CF. Gen odgovoran za CF smješten je na dugom kraku 7. kromosoma i zaslužan je za stvaranje bjelančevine koja služi kao kanal za prijenos kloridnih i drugih iona kroz staničnu membranu – transmembranski regulatorni protein cistične fibroze (CFTR, engl. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein). Taj se transmembranski protein nalazi u egzokrinim žlijezdama dišnih putova, probavnog i reproduktivnog sustava, gušterači, žlijezdama znojnicama i slinovnicama i raznim epitelnim stanicama po cijelom organizmu. Oboljeli od CF imaju problem s prijenosom kloridnih i ostalih iona, ali i vode, stoga dolazi do stvaranja guste i ljepljive sluzi u organima koji su zahvaćeni te povećanja koncentracije klorida u znoju što su glavne karakteristike CF.^{33,34}

Mogu se koristiti probirne ili potvrđne metode. U probirne metode pripadaju određivanje osmolalnosti i mjerenje provodljivosti pri čemu se osim kloridnih iona određuju i ostali ioni. Ako se probirnim metodama dobiju granične ili povećane vrijednosti provodi se potvrđna metoda. Kao potvrđna metoda koristi se kvantitativna metoda određivanja klorida u eluatu

merkurimetrijskom titracijom prema Schalesu. Ta metoda je potvrđena prema međunarodnom standardu^{35,36} i provodi se u tri dijela: poticanje znojenja, skupljanje znoja i određivanje koncentracije klorida u znoju. Žlijezde znojnice potiču se na izlučivanje znoja pilokarpinskom iontoforezom (5 – 7 min), znoj se prikuplja na filtrirnom papiru (30 – 40 min), zatim eluira redestiliranom vodom (moguće je uzorak analizirati i automatiziranom spektrofotometrijskom metodom). U RH još nisu određeni propisi za postavljanje laboratorijske dijagnoze cistične fibroze te zasad postoje samo preporuke da se se za određivanje koncentracije klorida koriste dvije metode: potenciometrijska i merkurimetrijska metoda.³⁴ Vrijednosti koncentracija klorida u znoju određene merkurimetrijskom titracijom su sljedeće:

Za djecu u dobi do 6 mjeseci:³⁷

≤ 29 mmol/L = normalan nalaz

30 – 59 mmol/L = granični nalaz

≥ 60 mmol/L = patološki nalaz

Za ljude odrasle dobi:

≤ 39 mmol/L = normalan nalaz

40 – 59 mmol/L = granični nalaz

≥ 60 mmol/L = patološki nalaz

Kontinuiranim mjerenjem koncentracije klorida u znoju novorođenčadi ustanovljeno je da se ona mijenja tijekom prvih pet tjedana života.

Koncentracije klorida djece u dobi:³⁴

3 – 7 dana = $23,3 \pm 5,7$ mmol/L

8 – 14 dana = $17,6 \pm 5,6$ mmol/L

> 6 tjedana = $13,1 \pm 7,4$ mmol/L

Primjenom metode provodljivosti, vrijednosti koncentracija klorida su sljedeće:

≤ 59 mmol/L = normalan nalaz

60 – 79 mmol/L = granični nalaz

≥ 80 mmol/L = patološki nalaz

Kod određivanja osmolanosti (osmozne koncentracije) klorida, vrijednosti u miliosmolima po litri su sljedeće:³⁴

≤ 169 mOsmol/L = normalan nalaz

170 – 199 mOsmol/L = granični nalaz

≥ 200 mOsmol/L = patološki nalaz

2.3.6 Elektrolitski sastav tjelesnih tekućina

Sve stanice u organizmu okružene su izvanstaničnom tekućinom koja obuhvaća krvnu plazmu, limfu, peritonealnu, perikardijalnu, pleuralnu, zglobnu i cerebrospinalnu tekućinu. Glavni elektroliti sadržani u tim tekućinama su Na^+ , Cl^- i HCO_3^- . Elektroliti imaju važnu ulogu u održavanju ravnoteže i raspodjele vode, održavanju normalnog osmotskog tlaka, kiselinsko-bazne ravnoteže i neuromuskularne podražljivosti, što je bitno za pravilno odvijanje metaboličkih procesa. Koncentracija ukupnih kationa i ukupnih aniona uvijek je jednaka pa je prema tome i tekućina električki neutralna. Za razliku od izvanstanične tekućine gdje su kloridni ioni glavni anioni, u staničnoj tekućini ih gotovo nema izuzev nešto malo u eritrocitima, stanicama bubrežnih kanalića, želuca i crijeva. Kloridi u stanice dopijevaju uglavnom apsorpcijom ili se radi o stanicama koje ih izlučuju.

Vrlo bitan zakon koji opisuje elektrolite tj. difuzibilne ione je Gibbs–Donnanov zakon koji kaže da je umnožak koncentracija difuzibilnih iona s jedne strane polupropusne membrane, u ravnotežnom stanju, jednak umnošku koncentracija tih iona s druge strane membrane.

Proteinski anioni zbog svoje veličine ne mogu proći kroz polupropusnu membranu, tj. hemoglobin iz eritrocita ne može prelaziti u krvnu plazmu, što je naime i razlog velike koncentracije Cl^- i HCO_3^- u krvnoj plazmi.

Dođe li do gubitka tekućine to ostavlja određeni efekt na sastav elektrolita u krvi, ali i u drugim izvanstaničnim tekućinama, ovisi o gubitku koje se tekućine radi te o njenom kemijskom sastavu. Uslijed povišenja temperature okoliša dolazi do aktivnog isparavanja odnosno gubitka vode znojenjem, ali gubi se i određena količina elektrolita budući da je znoj hipotonična otopina NaCl-a koja sadrži između 30 i 90 mmol/L natrijeva i klorid iona. Više je primjera gubitka izvanstanične tekućine s posljedicama: 1.) Povraćanje (opisano u 2.3.6. *Kiselinsko-bazna ravnoteža*); 2.) Manjak hormona kore nadbubrežne žlijezde (Addisonova bolest) tj. u najvećoj mjeri aldosterona koji regulira reapsorpciju NaCl-a u bubrežnim tubulima. Mokraćom se gubi previše Na^+ , pa se smanjuje njegova koncentracija u krvnoj plazmi, Na^+ povlači za sobom Cl^- ione i vodu pritom dolazi do dehidracije. Zbog velikog gubitka tekućine pada volumen krvi i nastupa stanje hemokoncentracije; 3.) Uzimanje hrane bez soli (NaCl) i veliki unos vode uz istodobno znojenje dovode do smanjenja koncentracija Na^+ i Cl^- u izvanstaničnoj tekućini i smanjenja volumena krvne plazme i već spomenutog stanja hemokoncentracije. Viskozitet krvi se povećava, a cirkulacija krvi u bubrezima je slabija.

Smanjena je glomerularna filtracija i izlučivanje dušikovih tvari (npr. uree) mokraćom pa dolazi do njihove retencije u krvi. Tijelo je u ozbiljnoj dehidraciji i hemokonzraciji zbog bubrežne onseposobljenosti.

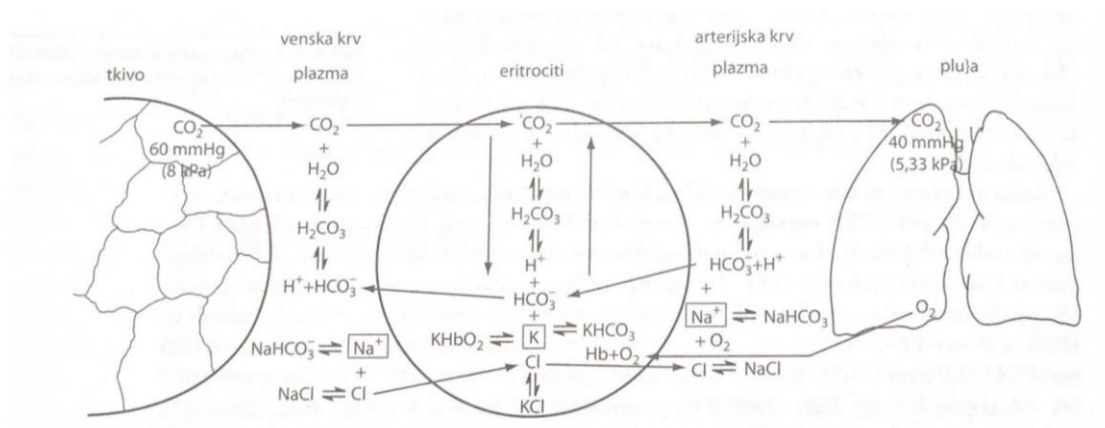
Općenito, stanje smanjene koncentracije klorida u serumu naziva se hipokloremija, a povećane hiperkloremija. Većina poremećaja koji dovode do hipokloremije je već spomenuto u tekstu (ili će biti spomenuto u 2.3.6. *Kiselinsko-bazna ravnoteža*), uz njih do hipokloremije dovode proljev (smanjena apsorpcija Cl^- iz crijeva), neke infektivne bolesti poput upale pluća (povećano znojenje i stvaranje pleuralnog eksudata) itd. Hiperkloremija se pojavljuje u stanjima dehidracije i hemokonzracije, dekompenziranih srčanih bolesti itd.³⁸

2.3.7 *Kiselinsko-bazna ravnoteža*

Kiselinsko-bazna ravnoteža je usko povezana s ravnotežom elektrolita i tekućine u organizmu, pa se i najmanja promjena u jednom od tih sustava odražava na drugi. Pojava nazvana „Pomak klorida“ objašnjava zašto je koncentracija kloridnih iona veća u eritrocitima venske krvi nego u eritrocitima arterijske krvi.

Ugljikov dioksid koji se stvara tijekom metaboličkih procesa iz stanica difundira u krvnu plazmu (venska krv) i zatim najvećim dijelom prelazi u erirocite. Dio CO_2 koji je ostao u plazmi otapa se u vodi i stvara ugljičnu kiselinu. Razlika u otapanju CO_2 u plazmi i eritrocitima leži u aktivnosti enzima dehidrataza ugljične kiseline. U plazmi je količina enzima puno manja stoga sporije nastaje ugljična kiselina, za razliku od situacije u eritrocitima. H_2CO_3 nastala u eritrocitima vrlo brzo disocira i nakuplja se HCO_3^- . Zbog razlike u koncentraciji između plazme i eritrocita, hidrogenkarbonatni ion prelazi u plazmu, a na njegovo mjesto iz plazme u eritrocite prelazi kloridni ion. Razlog prelaska HCO_3^- iz eritrocita u plazmu je razlika u koncentracijskom gradijentu. Da bi se održala ravnoteža i neutralnost iona, isti broj Cl^- prelazi u eritrocite. To je u skladu sa zakonom ravnoteže oko polupropusne membrane (koncentracija difuzibilnih jednovalentnih iona u eritrocitu i plazmi mora biti jednaka). Cl^- uspostavljaju ravnotežu s K^+ unutar eritrocita, a HCO_3^- s Na^+ koji su prije bili u ravnoteži s Cl^- . U plućima CO_2 difundira u alveole gdje je $p\text{CO}_2$ manji. Dolazi do oksigenacije hemoglobina zbog čega on biva jače disociran i otpušta se H^+ što je prekretnica za reakciju u eritrocitima koja ide u suprotnom smjeru od gore opisane. Dolazi do stvaranja H_2CO_3 , a zatim H_2O i CO_2 koji izlazi iz eritrocita i

dolazi u alveole. Sada dolazi do pada koncentracije hidrogenkarbonata u eritrocitu, pa on difundira iz plazme (arterijska krv) u eritrocit, a Cl^- iz eritrocita u plazmu. Ulaskom CO_2 u eritrocite opet nastaje ugljična kiselina, zatim se ona disocira, a vodikovi se ioni puferraju hemoglobinom. Hemoglobin oslobađa kisik potreban tkivima čime nastaje reducirani hemoglobin čiji je puferski kapacitet veći i koji omogućava na taj način prijenos CO_2 od mjesta nastanka do mjesta gde se izlučuje bez znatne promjene pH (Slika 1.).³⁹



Slika 1. Pomak klorida (D. Čvorišćec, I. Čepelak (ur.), *Štrausova medicinska biokemija*, Elementi u tragu, Medicinska naklada, Zagreb, 2009, str. 86.)

Ljudski organizam je posebno osjetljiv na promjene pH odnosno na promjene u koncentraciji H^+ koji se inače održavaju u vrlo uskim granicama. pH izvanstanične tekućine je $7,4 \pm 0,02$. Razlikujemo dva stanja u kojem je došlo do promjena, acidoza i alkalozu. Ovisno o uzroku nastalih promjena postoje metaboličke acidoze i alkaloze te respiracijske acidoze i alkaloze.

Metabolička alkalozu nastaje zbog viška hidrogenkarbonatnih iona, a jedan od uzroka (relevantnog uzorka u ovom radu) je i gubitak HCl -a iz želučanog soka pri obilnom i dugom povraćanju. Same promjene u elektrolitima koje nastaju kao posljedica ovise o točnom uzroku alkalozu. Koncentracija se Cl^- u serumu u metaboličkoj alkalozu smanjuje (hipokloremična alkalozu), kao i koncentracija K^+ (jer zbog manjka H^+ u stanicama ulazi u stanice umjesto njih). Respiracijsku alkalozu odlikuje primarni manjak H_2CO_3 .

Metabolička acidoza (povećanje koncentracije H^+ u tjelesnoj tekućini) je najčešći poremećaj kiselinsko-bazne ravnoteže, a može nastupiti kod gomilanja kiselih metabolita u šoku, gladovanju, bubrežnim bolestima, pa čak i kod obilnih infuzija fiziološke otopine NaCl -a i kiselih soli (npr. NH_4Cl). Koncentracija Cl^- u ovom stanju ovisi o bubrežnoj funkciji.

Ako je ona očuvana izlučuju se u obliku NH_4Cl , pa se njihova koncentracija smanjuje, ali ako se HCO_3^- ne reapsorbira zbog smanjene funkcije bubrega, Cl^- prelaze iz eritrocita u serum kao njihova zamjena tj. dolazi do povećanja koncentracije Cl^- . Respiracijsku alkalozu odlikuje blago povećanje HCO_3^- u krvi za razliku od metaboličke gdje se radi o smanjenju.⁴⁰

2.3.8 Želučana kiselina

Osim ključne uloge u održavanju ravnoteže iona, za metabolizam je bitna klorovodična kiselina u želudcu. Želudac je mišićni organ koji u probavnom sustavu ima ulogu primanja, miješanja i izbacivanja hrane u dvanaesnik te lučenje želučanog soka koji se sastoji od klorovodične kiseline i mnogih enzima potrebnih za razgradnju hrane.

Želučani se sok neprestano luči, a njegov volumen iznosi 2-3 L. HCl održava pH u odgovarajućim granicama potrebnim za normalnu funkciju probavljanja hrane te je zaslužan za aktivaciju jednog od najvažnijih enzima želudca, pepsina. On prvotno nastaje kao proenzim pepsinogen kojem je potrebno odcijepiti jedan peptidni dio kako bi se aktivirao.

Mehanizam kojim nastaje HCl u želudcu nije potpuno objašnjen. Pretpostavlja se da kloridi koji sudjeluju u reakciji nastajanja kiseline potječu iz krvne plazme jer venska krv koja odlazi iz želudca ima manje klorida i više hidrogenkarbonatnih iona nego arterijska krv (13).



Parijetalne stanice (stanice koje izlučuju HCl) pod djelovanjem hormona gastrina izluče oko 160 mmol/L HCl-a. Njegovim miješanjem sa hranom, sluzi, slinom, povećava se početni pH izlučene kiseline (oko 0,9) na 1,5-3,5. Koncentracija slobodnog HCl-a (mjeri se prilikom analize želučanog soka) je zapravo koncentracija preostalih vodikovih iona nakon neutralizacije hrane, i kreće se između 0 i 40 mmol/L. Manjak slobodnog HCl-a naziva se aklorhidrija, a ona može nastati zbog nedovoljnog izlučivanja HCl-a ili zbog potpune neutralizacije vodikovih iona želučanim sadržajem. Zato je važno uz kiselost želučanog soka određivanje koncentracije klorida. U želudcu zdravih osoba koncentracija klorida varira između 45 i 155 mmol/L. Ukupni aciditet želučanog soka objedinjuje slobodni HCl, kisele soli, mukoproteine (kovalentno vezani konjugati proteina i polisaharida) i organske kiseline, a iznosi oko 10-50 mmol/L (na tašte).

Oduzme li se od ukupnog aciditeta slobodni HCl dobiva se vrijednost vezane kiseline (vezana za proteine i druge spojeve u želudcu) i ona na tašte iznosi 10-20 mmol/L.⁴¹

2.3.9 Određivanje slobodne klorovodične kiseline u želučanom soku

Sukcijom (usisavanjem) želučanog soka kroz gastičnu sondu iscrpi se želučani sadržaj, a potom počinje sakupljanje želučanog soka tijekom sljedećih 60 minuta. Sakupljanje uzorka za analizu provodi se ujutro, na tašte. Volumen skupljenog želučanog soka zabilježi se i odredi slobodna HCl pomoću titracije s NaOH.

Ukoliko želučani sok osim tekućine sadrži čestice hrane potrebno ga je centrifugirati ili provesti filtraciju preko filtrirnog papira ili gaze. Nakon toga se otpipetira određeni volumen uzorka (većinom od 5 do 10 mL) i odredi mu se pH pomoću pH-metra. Ako pH uzorka iznosi 3,5 ili više, u uzorku nema slobodne HCl i nije potrebno provoditi titraciju. Ako je pH manji od 3,5, uzorak se titrira vodenom otopinom NaOH ($c = 0,10 \text{ mol/L}$) dok pH ne dostigne vrijednost 3,5.

Koncentracija slobodne HCl u želučanom soku izračuna se prema izrazu [1]. Za interpretaciju rezultata analize više se koristi usporedba količine izlučene HCl po satu [2].

$$c_{\text{slobodna HCl}} \left(\frac{\text{mmol}}{\text{L}} \right) = 100 \frac{\text{mmol}}{\text{L}} \times \frac{V_{\text{NaOH}}(\text{mL})}{V_{\text{uzorak}}(\text{mL})} \quad [1]$$

$$\text{slobodna HCl} \left(\frac{\text{mmol}}{\text{h}} \right) = 100 \frac{\text{mmo}}{\text{L}} \times \frac{V_{\text{NaOH}}(\text{mL})}{V_{\text{uzorak}}(\text{mL})} \times \frac{V_{\text{želučani sok-60min}}(\text{mL})}{1000} \quad [2]$$

Analiza se izvodi najčešće kod bolesnika s duodenalnim ulkusom (čirom na dvanaestercu) i povećanom koncentracijom hormona gastrina. Maksimalna vrijednost tzv. bazalnog lučenja slobodnog HCl-a za muškarce iznosi 10,5 mmol/h, a za žene 5,6 mmol/h. Kod Zollinger-Ellisonovog sindroma je karakteristično pojačano lučenje gastrina koji stimulira lučenje želučanog soka, i porast koncentracije HCl-a. Za dijagnostiku sindroma vrijednost slobodnog HCl-a mora biti veća od 25 mmol/h (kod ovog sindroma vrijednosti slobodnog HCl-a variraju od 15 do 100 mmol/h) i visoka koncentracija gastrina.

Određivanje klorida u želučanom soku provodi se istim metodama kao analize istih u serumu i mokraći (2.3.4. *Metode određivanja koncentracije klorida*).⁴¹

2.4. Uloga broma u metabolizmu

Brom se od ostalih halogenih elemenata razlikuje po tome što nije esencijalni element za ljudski organizam. Iako nije neophodan za obavljanje normalnih funkcija u ljudskom tijelu nalazi se u manjim količinama. Prosječna koncentracija broma u krvi je 4,7 mg/L. Kostí sadrže 6,7 ppm broma, količina u jetri može biti varijabilna (vrijednosti između 0,2 i 7,0 ppm), dok mišići sadrže ipak nešto više, oko 7,7 ppm.⁴²

2.4.1 Unos broma u organizam, njegova reapsorpcija i izlučivanje

Pare broma mogu u ljudski organizam ući kroz kožu, dišne putove ili probavnim sustavom.⁴³ Bilo da se radi o tekućem bromu, parama ili o spojevima broma (bromidima), njihovim ulaskom u organizam dolazi do akumulacije bromida u tijelu. Premda je reapsorpcija bromidnih iona iz probavnog sustava vrlo brza, izlučivanje je sporo pa dolazi do akumulacije. Tako se nakon jednokratne konzumacije nekoliko grama soli broma, bromidi mogu naći u mokraći nekoliko tjedana kasnije. Izlučivanje se odvija i znojem i slinom.⁴⁴

2.4.2 Utjecaj bromida na kloride u organizmu

Bromidni ion u tijelu čovjeka može zamijeniti kloridne ione u ekvimolarnom omjeru. Stoga se nakon unosa bromida u organizam može očekivati veća količina klorida u mokraći. Ukoliko je unos kuhinjske soli (NaCl) smanjen, a istovremeno osoba konzumira bromide, dolazi do brže akumulacije istih u organizmu. Suprotno tome, povećanim unosom NaCl-a može se smanjiti koncentracija bromida u tijelu.⁴⁴

2.4.3 Bromidi u lijekovima

U medicini brom i njegovi spojevi pronalaze primjenu kao sedativi, sredstva za umirenje. Djeluju na motoričke centre velikog mozga tako da dižu prag podražljivosti određenog dijela. Jednaka doza kod preosjetljivih bolesnika ima puno jači učinak nego kod zdravih osoba.⁴⁴

Bromidi se upotrebljavaju kao sedativi kod terapije neurastenije (rastrojenost živčanog sustava zbog iscrpljenosti odnosno premorenosti), prevelikog spolnog uzbuđenja i za ublažavanje mnogih drugih stanja. Bromidi su korišteni i za liječenje epilepsije.⁴⁴ Prvi učinkoviti antiepileptik bio je kalijev bromid.⁴⁵ Osim kalijeva bromida upotrebljavali su se natrijev i kalcijev bromid te nešto rijeđe amonijev bromid. To su sve higroskopni bijeli prašci topljivi u vodi. Organski spojevi broma nisu terapijski važniji od anorganskih spojeva jer sadrže razmjerno malo broma.⁴⁴

2.4.4 Toksikologija broma

Udisanje para broma ili izravni kontakt pare ili tekućeg broma s kožom i sluznicom izaziva oštećenje tkiva. Stupanj oštećenja ovisi o koncentraciji broma i trajanju izloženosti. Oralna doza od 1 mL smatra se smrtonosnom za prosječnog odraslog čovjeka.⁴⁶

Trovanje može biti akutno ili kronično. Akutno trovanje bromidima je vrlo rijetko čak i nakon uzimanja velikih količina. Velike količine bromida podražuju sluznicu želuca i izazivaju povraćanje pa ih tijelo izbacuje. Kronično trovanje bromidima, tzv. bromizam je često tijekom terapijske primjene. Nakon dugog vremena uzimanja velikih doza moguć je znatni porast bromida u krvi, a iznad 150 mg/100 mL mogu se pojaviti simptomi koji ukazuju na toksičnost. Iznad 200 mg/100 mL dolazi do trovanja. Pojavi trovanja pogoduje starija dob, bolest bubrega (otežana ekskrecija), srčana insuficijencija i anemija. Kod blagih trovanja simptomi su pospanost, tromost, slabo pamćenje, razdražljivost, otežana koncentracija i apatija, a kod težih halucinacije, dezorijentiranost, nemir i delirij. Kod pojedinih ljudi može se pojaviti poremećaj govora, nesiguran hod, proširene zjenice, zamagljenost vida, konjuktivitis, bronhitis itd.

Određivanje bromida u krvi važno je u dijagnostici trovanja. Pri koncentraciji bromida 200 mg/100 mL, pretraga elektroencefalografija (EEG) također će pokazati abnormalnost. No čak i kod teških trovanja smrt nastupa samo ako je prisutna i neka teško izlječiva bolest.

Liječenje se provodi uzimanjem 10 – 30 g NaCl-a peroralno ili parenteralno. NaCl pospješuje izlučivanje bromida, a uz njega je potrebna konzumacija većih količina tekućine (do 4 L dnevno).⁴⁴

2.5. Uloga joda u metabolizmu

Jod se poput klora i broma u tijelu uglavnom nalazi u ioniziranom obliku. Ima ga u sekretima svih egzokrinih žlijezda, u želučanom soku, slini (do 30 puta više nego u krvnoj plazmi), mlijeku, žuči, suzama i znoju.⁴⁷

2.5.1 Unos joda u organizam

Morska riba, alge, plodovi mora, biljke koje rastu uz more i mliječni proizvodi bogati su jodom. Joda ima u kuhinjskoj soli, više u morskoj nego kamenoj, a soli siromašnoj jodom dodaje se zbog prevencije gušavosti.⁴⁷ Preporučeni dnevni unos joda iznosi 150 µg za odraslu osobu.⁴⁸ Suhe šljive, jaja, grašak, banana, sok od jabuke itd. Također sadrže jod.⁴⁹

2.5.2 Apsorpcija i izlučivanje joda

Jod unesen u organizam djelomično prelazi u jodide te se vrlo brzo apsorbira iz želudca i tankog crijeva. Drugi dio se spaja s albuminima, škrobom, polipeptidima i mastima, nastaju organski spojevi koji se slabije apsorbiraju od anorganskih.⁴⁷ U tankom se crijevu apsorbiraju isključivo jodidni ioni. Nema nikakvih spoznaja o apsorpciji elementarnog joda ili npr. jodata (IO_3^-) pa se pretpostavlja da se reduciraju u I^- .⁵⁰ Apsorpcija se manjim dijelom obavlja kroz rektalnu sluznicu i preko kože.⁴⁷ Kroz netaknutu kožu je slaba, ali preko rana i ogrebotina apsorpcija je značajnija.⁵¹ 10% joda ostaje u stanicama kože, a ostatak veže štitnjača.⁴⁷ Oralno uneseni jod se brzo izlučuje mokraćom, a nešto sporije i u manjim količinama pomoću sline, znoja, mlijeka itd. Skladištenje joda u štitnjači odvija se ovisno o funkcionalnom stanje žlijezde. Jod apsorbiran iz pluća pretvara se u jodide i izlučuje putem mokraće.⁵⁰ Za razliku od sporog izlučivanja broma, izlučivanje jodida je vrlo brzo. Već nakon 6 – 7 min od konzumacije jodidi se mogu naći u mokraći. Uzrok tome je veća propusnost bubrežnog epitela za jodide nego za

bromide i kloride u plazmi. Gotovo sav unseni jod izluči se u roku 1 do 2 dana. Izlučivanje se dodatno može povećati konzumacijom klorida.⁴⁷

2.5.3 Baktericidno djelovanje joda

Jod ima jako lokalno baktericidno djelovanje koje je posljedica velike reaktivne sposobnosti joda, na oksidaciji i supstituciji. Baktericidno djelovanje joda temelji se na ometanju metabolizma bakterija. Koncentracija od 0,1% koja je apsolutno neškodljiva za stanice ljudskog organizma, u manje od 1 minute usmrti bakterije u tkivu. Njegovo dezinfekcijsko djelovanje ovisi o kemijskim reakcijama s određenim dijelovima bakterija. Natrij iz tkivnih tekućina reagira s jodidom i daje natrijev jodid prilikom čega se oslobađa kisik, a jedan od međuprodukata je i hipojodid (IO^-) koji posjeduje oksidativna svojstva. Osim što ubija bakterije, jod djeluje razarajuće i na njihove toksine. U dodiru s tkivom oko rane, reagira i stvara zaštitnu kožicu preko rane i time sprječava infekciju. Dezinficijens za kožu je tinktura joda. Najčešće se primjenjuje 2 ili 5%-tna otopina kod rana i ogrebotina, u što razrijeđenijem alkoholu.⁴⁷

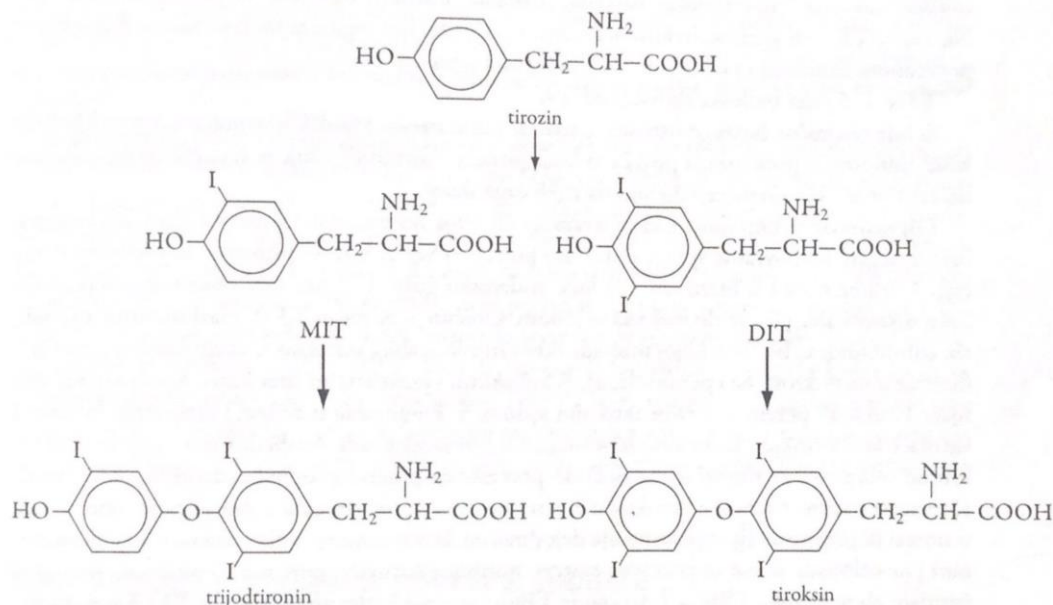
2.5.4 Jod i štitnjača

Jod je neophodan element u ljudskom organizmu, a njegov manjak izaziva ozbiljne smetnje metabolizma. Štitna žlijezda prima velike količine joda koji je ključan u sintezi njenih hormona.

U folikularnim stanicama štitnjače nastaju hormoni trijodtironin (3,5,3'-trijodtironin, T3) i tirozin (3,5,3',5'-tetrajodtironin, T4) vezani na glikoprotein tireoglobulin (Tg), glavni sastojak koloida. U parafolikularnim stanicama (C-stanicama) nastaje kalcitonin (CT). T3 i T4 nastaju iz aminokiseline tirozina pod djelovanjem tireostimulirajućeg hormona (TSH) iz adenohipofize. Smanjena koncentracija hormona štitnjače uzrokuje povećano lučenje tireotropina (TRH) iz hipotalamusa koji pak utječe na lučenje TSH. TSH stimulira rast i razvoj folikularnih stanica štitnjače, a djeluje i u svim fazama sinteze hormona štitnjače. Stvaranje i lučenja hormona T3 i T4 kontrolira mehanizam povratne sprege.

Jod potreban za biosinezu hormona štitnjače dolazi u obliku jodida nastalog dejodinacijom hormona štitnjače, hranom, vodom ili lijekovima, prelazi kroz krv i ulazi u stanice štitnjače uz pomoć jodne pumpe (transmembranske bjelančevine koja u suprijenosu s natrijem prenosi ione joda). Uz enzim peroksidazu događa se oksidacija jodida u elementarni jod tzv. procesom

jodinacije. Jod se zatim veže na tirozilske ostatke na Tg-u čime nastaju monojodtirozin (MIT) i dijodtirozin (DIT) procesom jodizacije. MIT i DIT se potom međusobno vežu uz djelovanje enzima peroksidaze (kopulacija tj. povezivanje). Povezivanjem dvije molekule DIT-a nastaje tiroksin (T4), a jedne molekule MIT-a s jednom molekulom DIT-a trijodtironin (T3) (Slika 2.).



Slika 2. Biosinteza hormona štitnjače (D. Čvorišćec, I. Čepelak (ur.), *Štrausova medicinska biokemija*, Elementi u tragu, Medicinska naklada, Zagreb, 2009, str. 355.)

T3 i T4 se u perifernoj cirkulaciji reverzibilno vežu na proteine nosače koji služe kao skladište hormona, pa se ne mogu filtracijom u bubrežima gubiti iz organizma niti može doći do naglih promijena u koncentraciji već se otpuštaju po potrebi. Samo su slobodne frakcije hormona štitnjače biološki aktivne. Štitnjača je jedini izvor T4, dok oko 80% T3 nastaje uklanjanjem 5'-joda iz vanjskog prstena T4 (dejodinacijom) u ciljnim organima, primarno u jetri. Spomenutom dejodinacijom nastaje reverzni T3 (rT3) koji je metabolički inaktivan, ali se pomoću njega kontrolira ravnoteža hormona štitnjače. T3 i T4 djeluju na cijeli organizam, a njihovo kompleksno fiziološko djelovanje započinje vazanjem T3 na specifične receptore u jezgri ciljanih stanica.

Stanje normalne funkcije štitnjače naziva se eutireozom. Prilikom manjka hormona nastaje hipotireoza, a kod povećane koncentracije hormona hipertireoza.

Zbog mehanizma povratne sprege, kod stanja hipotireoze dolazi do porasta TSH. Neki od uzroka primarne hipotireoza su: 1.) Manji unos joda prehranom što uzrokuje endemsku gušu. 2.) Poremećaji u sintezi ili djelovanju hormona štitnjače koji uzrokuju konatalnu hipotireozu kod novorođenčadi. Ti su poremećaji nasljedni i prenose se autosomno recesivno. Do poremećaja može doći na raznim mjestima poput prijenosa jodida u štitnjaču, poremećaja aktivnosti potrebnih enzima, poremećaja vezanja tirozina u jodtironine itd. 3.) Konatalna hipotireoza kojoj uzroci nisu poremećaji u sintezi i djelovanju hormona štitnjače. Nastaje uslijed ageneze, hipoplazije ili ektopije štitnjače, endemskog kretinizma i slabije aktivne hipofize. Rano otkrivanje hipotireoze kod novorođenčadi i liječenje je vrlo važno kako djeca ne bi bila mentalno retardirana, zaostajala u rastu i imala neurološke poremećaje. Sekundarnu hipotireozu uzrokuju poremećaji hipofize ili hipotalamusa.

Kod hipertireoze (tireotoksikoze) zbog mehanizma negativne povratne sprege TSH je nizak. Neki od uzroka hipertireoze su: 1.) Basedowljeva ili Gravesova bolest koja je ujedno i najčešći uzrok. To je autoimunosna bolest kod koje se stvaraju antitijela na TSH-receptore folikularnih stanica štitnjače koja se vežu na te receptore i uzrokuju pojačan rad štitnjače. 2.) Upala štitnjače (tireoiditis). 3.) Neosjetljivost stanica hipofize na hormone štitnjače.⁵²

Prije nego što su uvedene imunokemijske metode funkcija štitnjače ispitivala se određivanjem bazalnog metabolizma (razina energije potrebne za održavanje vitalnih funkcija organizma u mirovanju) i koncentracija proteinski vezanog joda (PBI) u krvnom serumu.⁵² Korištene su i metode dijagnosticiranja radioaktivnim jodom (¹³¹I) koji je korišten i u terapijske svrhe u liječenju karcinoma štitnjače.⁵³

Vrijednosti hormona štitnjače su viša kod novorođenčadi, zatim padaju do 15. godine kada postaje jednaka kao kod odraslih.⁵²

Kako bi se smanjila pojava endemske guše, odnosno kako bi šira populacija imala dovoljan dnevni unos joda, kuhinjskoj soli se dodaje kalijev jodid. 10 mg KI dodaje se na 1 kg kuhinjske soli. Kod ovako male količine jodida ne dolazi do akumulacije u organizmu.⁴⁷

2.5.5 Jod u liječenju oboljenja krvnih žila

Anorganski spojevi joda koriste se u terapiji ateroskleroze arterija i aneurizma aorte. Kod lakših oblika ovih bolesti kontinuirano uzimanje jodnih preparata dovodi do popuštanja stanja, osobito

bolova. Djelovanje se temelji na strukturnim promjenama stijenki žila, uz što jodidi inhibiraju povećanje kolesterola u krvi i sprječavaju razvijanje ateroskleroze.⁴⁷

2.5.6 Toksikologija joda

Jod je jak kaustičan otrov, puno toksičniji od jodida. Oralno unesen jod može uzrokovati jak gastroenteritis, snažne bolove u trbuhu i krvavi proljev. Kod uzimanja većih količina joda, smrt nastupa u roku od 1 do 48 sati, a uzrok smrti su u najvećoj mjeri kolaps optoka krvi i akutni korozivni gastritis.

Kronično otrovanje jodom naziva se jodizam i može se pojaviti kod svakog bolesnika koji uzima veće količine jodnih preparata. Simptomi otrovanja su razni jer dolazi do poremećaja ponajviše centralnog živčanog i probavnog sustava, uz koje se javlja hipertireozam, tahikardija itd. Do sada se ne zna točan mehanizam jodizma, ali neki smatraju da je jodizam alergička reakcija. Kao protuotrov primjenjuje se ispiranje želudca s otopinom škroba koja veže sav jod, a zatim ispiranje želudca s 1%-tnom otopinom natrijeva tiosulfata.⁴⁷

2.5.7 Radioaktivni jod

Ukupno ima 12 radioaktivnih izotopa joda, ali od najvećeg biološkog interesa je ¹³¹I čije vrijeme poluraspada iznosi 8 dana. Ulaskom u organizam radioaktivni jod se rasprostire kao i neradioaktivni jod, a njegovo izlučivanje ovisi prvenstveno o ukupnoj koncentraciji joda u organizmu. Ovaj izotop emitira β-zrake (90%) i γ-zrake (10%).⁵³ β-zrake prodiru u meko tkivo (u tkivo štitnjače) i proizvode iradijaciju tkiva, zaustavljaju mitotičke procese i razaraju tumorske stanice. γ-zrake imaju veću brzinu i prodornost i najvećim dijelom prolaze kroz tijelo pa ne pridonose terapijskom učinku, ali mogu poslužiti za mjerenje nakupljenog radioaktivnog joda u štitnjači (kod hiperfunkcije štitnjače). Radioaktivni jod uzima se kao Na¹³¹I u obliku otopine na usta.⁴⁷

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. Generalić, Eni. "Fluor." *EniG. Periodni sustav elemenata*. KTF-Split, 3 Mar. 2020. Web. 21 July 2020. <<https://www.periodni.com/hr/f.html>>. (datum pristupa 21. srpnja 2020.)
2. http://www.pse.pbf.hr/hrvatski/elementi/f/kemijски_podaci.html (datum pristupa 20. srpnja 2020.)
3. <https://cameochemicals.noaa.gov/chemical/764> (datum pristupa 20. srpnja 2020.)
4. C. E. Housecroft, A. G. Sharpe, *Inorganic chemistry* (fourth edition), Pearson Education Limited, Harlow, 2012, str. 592.
5. D.Fagin, *Second thoughts about fluoride*, *Scientific American*, Vol. 298, (2008) 74-81, https://www.jstor.org/stable/26000378?seq=1#metadata_info_tab_contents, (datum pristupa 21. srpnja 2020.)
6. Generalić, Eni. "Klor." *EniG. Periodni sustav elemenata*. KTF-Split, 3 Mar. 2020. Web. 21 July 2020. <<https://www.periodni.com/hr/cl.html>>. (datum pristupa 21. srpnja 2020)
7. <http://www.pse.pbf.hr/hrvatski/elementi/cl/spojevi.html#SPOJEVI>, (datum pristupa 21. srpnja 2020.)
8. <http://www.pse.pbf.hr/hrvatski/elementi/br/spojevi.html#SPOJEVI>, (datum pristupa 29. srpnja 2020.)
9. C. E. Housecroft, A. G. Sharpe, *Inorganic chemistry* (fourth edition), Pearson Education Limited, Harlow, 2012, str. 593.
10. C. E. Housecroft, A. G. Sharpe, *Inorganic chemistry* (fourth edition), Pearson Education Limited, Harlow, 2012, str. 594.
11. Generalić, Eni. "Jod." *EniG. Periodni sustav elemenata*. KTF-Split, 3 Mar. 2020. Web. 2 Aug. 2020. <<https://www.periodni.com/hr/i.html>>. (datum pristupa 02. kolovoza 2020.)
12. <http://www.pse.pbf.hr/hrvatski/elementi/i/spojevi.html#SPOJEVI>, (datum pristupa 02. kolovoza 2020.)
13. C. E. Housecroft, A. G. Sharpe, *Inorganic chemistry* (fourth edition), Pearson Education Limited, Harlow, 2012, str. 592.
14. D. Čvorišćec, I. Čepelak (ur.), *Štrausova medicinska biokemija*, Elementi u tragu, Medicinska naklada, Zagreb, 2009, str. 389-394.

15. A. Šercer (gl. ur.), *Medicinska enciklopedija (Epik-Hip)*, Fluor, Naklada leksikografskog zavoda FNRJ, Zagreb, 1960, str. 146.-152.
16. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/poremecaji-prehrane-i-metabolizma/ravnoteza-soli/niske-razine-kalcija>, (datum pristupa 12. kolovoza 2020.)
17. T. Gović, *Citotoksični i genotoksični učinak zubnih pasta s fluorom i bez fluora na stanicama bukalne sluznice*, Diplomski rad, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, 2017, str. 2. – 12.
18. I. Linčir, K. Rošin-Grget, *Neželjeni učinak fluora - dentalna fluoroza*, *Acta stomatologica Croatica*, **26/1**, (1992) 47-53. Preuzeto s: <https://hrcak.srce.hr/100565> (Datum pristupa: 14. kolovoza 2020.)
19. G. M. Whitford, N. B. Allison, J. A. Devine, J. T. Mahler, B. Angmar-Månsson, *Fluoride metabolism at stimulated altitude*. *J. Dent. Res.* 1983; 62:262, abs. N°840.
20. M. Ergović Ravančić, M. Habuda-Stanić, *Utjecaj fluorida u vodi za piće na zdravlje*, Pregledni rad, 7th International Scientific and Professional Conference WATER FOR ALL, Osijek, 2017, str. 87-94.
21. G. Thomas, *Chemistry for pharmacy and the life sciences*, Pearson Education Limited, Harlow, 1996, str. 536–537.
22. B. Radulović, *Važnost početne hipokloremije za razvitak hiponatrijemije i ishoda bolesti u bolesnika s akutizacijom kroničnog srčanog zatajenja*, Doktorski rad, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2016, str. 25
23. <https://www.plivazdravlje.hr/centar/prehrana/namirnica/76/Sol.html>, (datum pristupa : 17. kolovoza 2020.)
24. WHO, *Guideline : Sodium intake for adults and children*, Geneva, World Health Organization (WHO), 2012.
25. M. E. Doyle, K. A. Glass, *Comprehensive reviews in food science and food safety*, Sodium Reduction and Its Effect on Food Safety, Food Quality, and Human Health 9 (2010), str. 44-56.
26. M. Delaš - Aždajić, *Udio kuhinjske soli u kruhu*, Završni rad, Prehrambeno - biotehnološki fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2017, str. 4.
27. <http://www.stampar.hr/hr/dezinfekcija-vode-kloriranje-i-hiperkloriranje>, (datum pristupa 17. kolovoza 2020.)

28. E. Drljo, *Nusprodukti u vodi za piće kao posljedica dezinfekcije hipokloritom*, Diplomski rad, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije, Sveučilište u Zagrebu, 2015, str. 15-16.
29. B. Radulović, *Važnost početne hipokloremije za razvitak hiponatrijemije i ishoda bolesti u bolesnika s akutizacijom kroničnog srčanog zatajenja*, Doktorski rad, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2016, str. 25 – 28.
30. R. Mihić, *Nt-proBNP, elektroliti, ureja i kreatinin u serumu bolesnika s akutnim akutiziranim kroničnim srčanim zatajenjem*, Diplomski rad, Farmaceutsko – biokemijski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2016, str. 8 – 9.
31. D. Čvorišćec, I. Čepelak (ur.), *Štrausova medicinska biokemija*, Medicinska naklada, Zagreb, 2009, str. 71-73.
32. I. Kereković, S. Milardović, *Vježbe iz kemije okoliša* (interna skripta), Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije (zavod za opću i anorgansku kemiju), Sveučilište u Zagrebu, 2008, str. 5-13.
33. <https://www.plivazdravlje.hr/tekst/clanak/29751/Cisticna-fibroza.html>, (datum pristupa 17. kolovoza 2020.)
34. S. Dodig, I. Pavić, *Kloridi u znoju i sigurnost pacijenata*, Paediatr Croat **62** (2018) 156 -161.
35. M. Aralica, J. Leniček Krleža, *Evaluating performance in sweat testing in medical biochemistry laboratories in Croatia* Biochem Med. **27** (2017) 122-30.
36. Multi-disciplinary working group, *Guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK*, London Royal College of Paediatrics and Child Health, London, 2003.
37. Royal brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team, *Clinical guidelines for the care of children with cystic fibrosis 2020*, 8. izd., www.rbht.nhs.uk/childrencf. Pristupljeno: 17. kolovoza 2020
38. D. Čvorišćec, I. Čepelak (ur.), *Štrausova medicinska biokemija*, Voda i elektroliti, Medicinska naklada, Zagreb, 2009, str. 55-71.
39. D. Čvorišćec, I. Čepelak (ur.), *Štrausova medicinska biokemija*, Acido-bazna ravnoteža, Medicinska naklada, Zagreb, 2009, str. 83-87.
40. D. Čvorišćec, I. Čepelak (ur.), *Štrausova medicinska biokemija*, Acido-bazna ravnoteža, Medicinska naklada, Zagreb, 2009, str. 91-97.

41. D. Čvorišćec, I. Čepelak (ur.), *Štrausova medicinska biokemija*, Funkcija gastrointestinalnog trakta, Medicinska naklada, Zagreb, 2009, str. 425-430.
42. http://www.pse.pbf.hr/hrvatski/elementi/br/bioloski_podaci.html, (datum pristupa 24. kolovoza 2020.)
43. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bromine#section=Pharmacology-and-Biochemistry>, (datum pristupa 24. kolovoza 2020.)
44. A. Šercer (gl. ur.), *Medicinska enciklopedija (Banj-Ćul)*, Bromidi, Naklada leksikografskog zavoda FNRJ, Zagreb, 1960, str. 330.-331.
45. Radna skupina Hrvatske lige protiv epilepsije i suradnici, *Smjernice za farmakološko liječenje epilepsije*, <https://neuro-hr.org/Page.aspx?ID=12>, (datum pristupa 25. kolovoza 2020.)
46. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Bromine#datasheet=LCSS§ion=Toxicity-Data>, (datum pristupa 25. kolovoza 2020.)
47. A. Šercer (gl. ur.), *Medicinska enciklopedija (Hips - Kom)*, Jod, Naklada leksikografskog zavoda FNRJ, Zagreb, 1960, str. 443.- 444.
48. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc (2001), www.nap.edu, (preuzeto s: <https://www.healthline.com/nutrition/iodine-rich-foods>, (datum pristupa 26. kolovoza 2020.)
49. <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iodine-HealthProfessional/#h3>, (datum pristupa 26. kolovoza 2020.)
50. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Iodine#section=Absorption-Distribution-and-Excretion>, (datum pristupa: 26. kolovoza 2020.)
51. [https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/34#section=Absorption-Distribution-and-Excretion-\(Complete\)](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/34#section=Absorption-Distribution-and-Excretion-(Complete)), (datum pristupa 26. kolovoza 2020.)
52. D. Čvorišćec, I. Čepelak (ur.), *Štrausova medicinska biokemija*, Hormoni, Medicinska naklada, Zagreb, 2009, str. 354-358.
53. J. Aksentijević, *Terapija karcinoma štitnjače radioaktivnim jodom*, Diplomski rad, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2017, str. 20 – 25.