

# Uloga joda u biosustavima

---

**Arežina, Marko**

**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:217:245754>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-10**



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijски odsjek

Marko Arežina

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

# ULOGA JODA U BIOSUSTAVIMA

## Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za opću i anorgansku kemiju

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivica Đilović

Zagreb, 2020.

Datum predaje prve verzije Završnog rada: 15. srpnja 2019.  
Datum predaje korigirane verzije Završnog rada: 15. rujna 2019.  
Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita: 30. rujna 2020.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivica Đilović

Potpis:

## Sadržaj

<b>§ SAŽETAK.....</b>	<b>4</b>
<b>§ 1. UVOD .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1. Biodostupnost i kemija joda .....</b>	<b>5</b>
1.1.1. Fizikalna svojstva joda.....	5
1.1.2. Analitičke metode za dokazivanje joda .....	6
1.1.3. Industrijsko dobivanje joda .....	6
<b>§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME.....</b>	<b>8</b>
<b>2.1. Uloga joda u biosintezi hormona štitnjače .....</b>	<b>8</b>
2.1.1. Građa i funkcija štitnjače.....	8
2.1.2. Biosinteza tiroidnih hormona .....	8
<b>2.2. Uloga joda u prevenciji bolesti štitnjače.....</b>	<b>13</b>
2.2.1. Gušavost.....	13
2.2.2. Hipotireoza.....	14
<b>2.3. Biološka primjena joda .....</b>	<b>15</b>
2.3.1. Antiseptičko i dezinfekcijsko sredstvo .....	15
2.3.2. Jodirana kontrastna sredstva .....	17
<b>§ 3. ZAKLJUČAK.....</b>	<b>23</b>
<b>§ 4. LITERATURNI IZVORI.....</b>	<b>XXIV</b>

## § Sažetak

Jod je esencijalni kemijski element čija je glavna uloga proizvodnja hormona štitnjače. Procjenjuje se da više od dvije milijarde ljudi ima nedovoljan unos joda u organizmu te su izloženi riziku od pojave poremećaja u metabolizmu i radu štitne žlijezde. Iako je jod neophodan za sintezu hormona štitnjače, bez adekvatne količine selenija u organizmu inhibira se aktivnost selenij-ovisnih enzima (jodtironin dejodinaza) što u konačnici inhibira i samu pretvorbu hormona tiroksina ( $T_4$ ) u trijodtironin ( $T_3$ ). Detaljan opis biosinteze tiroidnih hormona i uloge joda u prevenciji nastanka raznih oboljenja štitnjače bit će detaljno prikazani u ovom radu.

Glavna biološka primjena joda proizlazi iz njegovog nevjerojatnog antiseptičkog i dezinfekcijskog svojstva zbog čega je djelotvoran protiv različitih vrsta bakterija, gljivica i virusa. Postoji nekoliko različitih pripravaka na bazi joda, a svaki od njih pokazuje različito antibakterijsko djelovanje. Detaljno će biti objašnjena važnost i primjena povidon joda koji se zbog svoje stabilnosti pokazao djelotvornijim kod lokalne primjene, manje toksičnosti te zbog toga što manje iritira kožu. S obzirom da bakterije ne mogu razviti rezistenciju na ovaj oblik joda, moguće ga je koristiti umjesto konvencionalnih lokalnih antibiotika.

U zadnjem dijelu bit će prikazana važnost jodiranih kontrastnih sredstava kao neizostavan dio dijagnostičkih pretraga koji se koriste u medicini kao i problematika koja prati njihovu sve češću uporabu. S obzirom da se tijekom navedenih pretraga koriste visoke doze jodiranih kontrastnih sredstava, bit će objašnjen Wolff-Chaikoffov efekt koji se javlja kao posljedica prekomjernog unosa joda u organizmu.

Cilj ovog rada je prikazati važnu ulogu joda u organizmu te upoznati se s osnovama kemije joda, njegovog industrijskog dobivanja kao i analitičkih metoda kojima se može dokazati u raznim biološkim uzorcima. S obzirom da medicinska struka upozorava da veće količine joda od preporučenih 150  $\mu\text{g}$  mogu biti štetne za ljudski organizam, postoje kliničke studije koje dokazuju upravo suprotno, stoga se postavlja pitanje u kojoj količini nam je jod uistinu potreban.

## § 1. UVOD

### 1.1. Biodostupnost i kemija joda

#### 1.1.1. Fizikalna svojstva joda

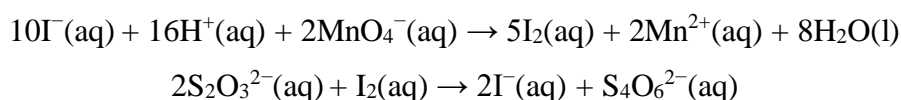
Jod je halogeni element 17. skupine periodnog sustava elemenata. U osnovnom stanju atom joda ima elektronsku konfiguraciju  $[\text{Kr}]4d^{10}5s^25p^5$ . Jod pri sobnoj temperaturi kristalizira u tamnoljubičastim, gotovo crnim ljuskama metalnog sjaja. Kristali se sastoje od dvoatomnih molekula  $\text{I}_2$ . Električna vodljivost krutog joda (koja je inače vrlo mala) raste porastom temperature, a kod tekućeg joda opada. Zagrijavanjem jod lako sublimira dajući ljubičaste pare koje se sastoje od molekula joda. U vodi je slabo topljiv, ali mu se topljivost povećava u prisutnosti jodidnih iona. Vodena otopina je žuto-smeđe boje, a ne ljubičaste kako se očekuje, zbog toga što molekule vode polariziraju velike molekule joda pa pri tom nastaje smeđe obojeni kompleksni spoj joda sa vodom. Jod se lako otapa u raznim organskim otapalima dajući različito obojene otopine (tablica 1). Smeđe otopine nastaju otapanjem joda u etanolu, acetonu i eteru, crveno-smeđe otopine nastaju npr. otapanjem u benzenu, a ljubičaste otopine nastaju otapanjem joda u tetraklorugljiku te kloroformu. U spojevima najčešća oksidacijska stanja joda su  $-I$ ,  $+I$ ,  $+III$ ,  $+V$  i  $+VII$ . Viša oksidacijska stanja nalaze se u molekulama s vrlo elektronegativnim atomima poput onih kisika i fluora ( $\text{IO}^-$ ,  $\text{IO}_3^-$ ,  $\text{IO}_4^-$ ,  $\text{IF}_3^-$ ,  $\text{IF}_5$ ,  $\text{IF}_7$ ). Budući da je polarizabilnost joda veoma visoka, kemijske veze koje se formiraju s elektropozitivnijim elementima imaju izraženiji kovalentni karakter.<sup>1,2</sup>

**Tablica 1.** Topljivost joda u različitim otapalima pri 25°C (ref.2)

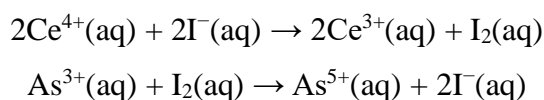
Otapalo	Topljivost ( $\text{g kg}^{-1}$ )	Boja
Etanol	291,7	Smeđa
Ugljikov disulfid	197	Crvena
Benzen	164	Crvena
Kloroform	49,7	Ljubičasta
Ugljikov tetraklorid	197	Ljubičasta
Heksan	13,2	Ljubičasta
Voda	0,34	Smeđa

### 1.1.2. Analitičke metode za dokazivanje joda

Jod je jedan od esencijalnih elemenata koji ima važnu ulogu u ljudskoj prehrani. Procjenjuje se da više od dvije milijarde ljudi ima nedovoljan unos joda u organizmu te su izloženi riziku od pojave poremećaja u metabolizmu i radu štitne žlijezde.<sup>3</sup> Potrebne su različite metode za kvantitativno određivanje joda u tlu, biljkama i različitim namirnicama i fiziološkim uzorcima, osobito mlijeku, serumu i urinu, kako bi se pravilno procijenila njegova zastupljenost. Sadržaj joda u uzorcima soli mjeri se metodom jodometrijske titracije gdje se u kiselom mediju dodavanjem jakog oksidansa kao što je kalijev permanganat oslobađa elementarni jod iz jodida koji se zatim titrira standardnom otopinom tiosulfata. Kada otopina postane svijetlo žute boje doda se otopina škroba (indikator) i titrira se dalje do obezbojenja:



Međutim, mjerenje količine joda u biološkim uzorcima provodi se gotovo isključivo na jedan od dva načina: jedan je kinetička spektrofotometrijska metoda poznata kao Sandell-Kolthoffova reakcija koja se temelji na redukciji Ce(IV) pomoću As(III) u Ce(III). Pritom dolazi do obezbojenja žute otopine Ce<sup>4+</sup> iona, a reakciju katalizira prisustvo jodida u tragovima:<sup>2</sup>



Ova reakcija primijenjuje se na brojne analitičke probleme, uključujući određivanje jodida u kuhinjskoj soli, ukupnog sadržaja joda (uključujući jodata) u morskoj vodi, te proteinski vezanog joda.<sup>4</sup> Druga metoda koja se koristi je induktivno spregnuta spektrometrija masa (ICP-MS) koja omogućuje izvrsnu osjetljivost te u nekim slučajevima izravnu analizu uzorka nakon razrjeđivanja. Kod specijacijskih analiza ICP-MS je neprocjenjiv kada se koristi zajedno s tekućinskom ili ionskom kromatografijom.<sup>5</sup>

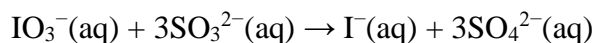
### 1.1.3. Industrijsko dobivanje joda

Jod je veoma važan biogeni element koji se nalazi u sastavu svih tjelesnih i biljnih stanica jer je potreban za njihov rast. U ljudskom organizmu ga ima sveukupno 15-20 mg, a 70-80 % te količine nalazi se u sastavu hormona štitnjače. Neke morske alge mogu ekstrahirati jod iz morske vode i akumulirati ga u sebi. Tako osušena smeđa alga *Laminaria* (autori nisu naveli koja točno podvrsta) sadrži oko 0,45 % joda.<sup>1,2</sup>

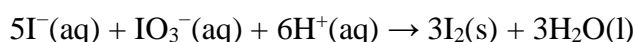
Elementarni jod može se dobiti iz morskih algi i morskih trava, čilske salitre (natrijev nitrat) i slanah voda te emulzija koje izlaze na površinu iz naftnih bušotina.

Najstariji način dobivanja joda je iz algi i morskih trava pri čemu se iz jedne tone može dobiti oko 5 kg joda. Postupak se sastoji u tome da se iz pepela dobivenog nakon spaljivanja morskih trava, vrućom vodom ekstrahiraju topljivi spojevi joda. Dobivena otopina koncentrira se kako bi se taloženjem odstranili natrijevi i kalijevi kloridi, karbonati i sulfati. Dobivena matična otopina oksidira se s manganovim(IV) oksidom pri čemu istaloži elementarni jod i predestilira.<sup>1</sup>

Postupak dobivanja joda iz čilske salitre sastoji se u tome da se iz njene vodene otopine kristalizacijom uklanja natrijev nitrat, a preostaloj otopini natrijevog jodata doda se određena količina natrijevog hidrogensulfita kako bi se jodat reducirao u jodid u reakciji koja je opisana jednadžbom:



Dobivena otopina jodida miješa se s otopinom natrijevog jodata pri čemu se istaloži elementarni jod koji se otfiltrira, ispere, osuši i očisti sublimacijom.<sup>1</sup>



Glavni način dobivanja joda u Sjedinjenim Američkim Državama iz slanah izvora vode i emulzija koje dolaze iz naftnih bušotina se odvija u tri faze:

1. Dobivanje čiste otopine jodida tako da se iz sirovine najprije ukloni ulje i čestice nečistoća, a zatim se dodaje željezov(III) klorid i sumporna kiselina kako bi se uklonile organske tvari te barijev sulfat da bi se pH-vrijednost otopine smanjila sa 7,5 na 3,5.
2. Talozenje elementarnog joda koji nastaje tako da se jodid oksidira klorom.
3. Čišćenje elementarnog joda pomoću koncentrirane sumporne kiseline pri čemu se dobije jod visoke čistoće oko 99,8 %.<sup>1</sup>



## § 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

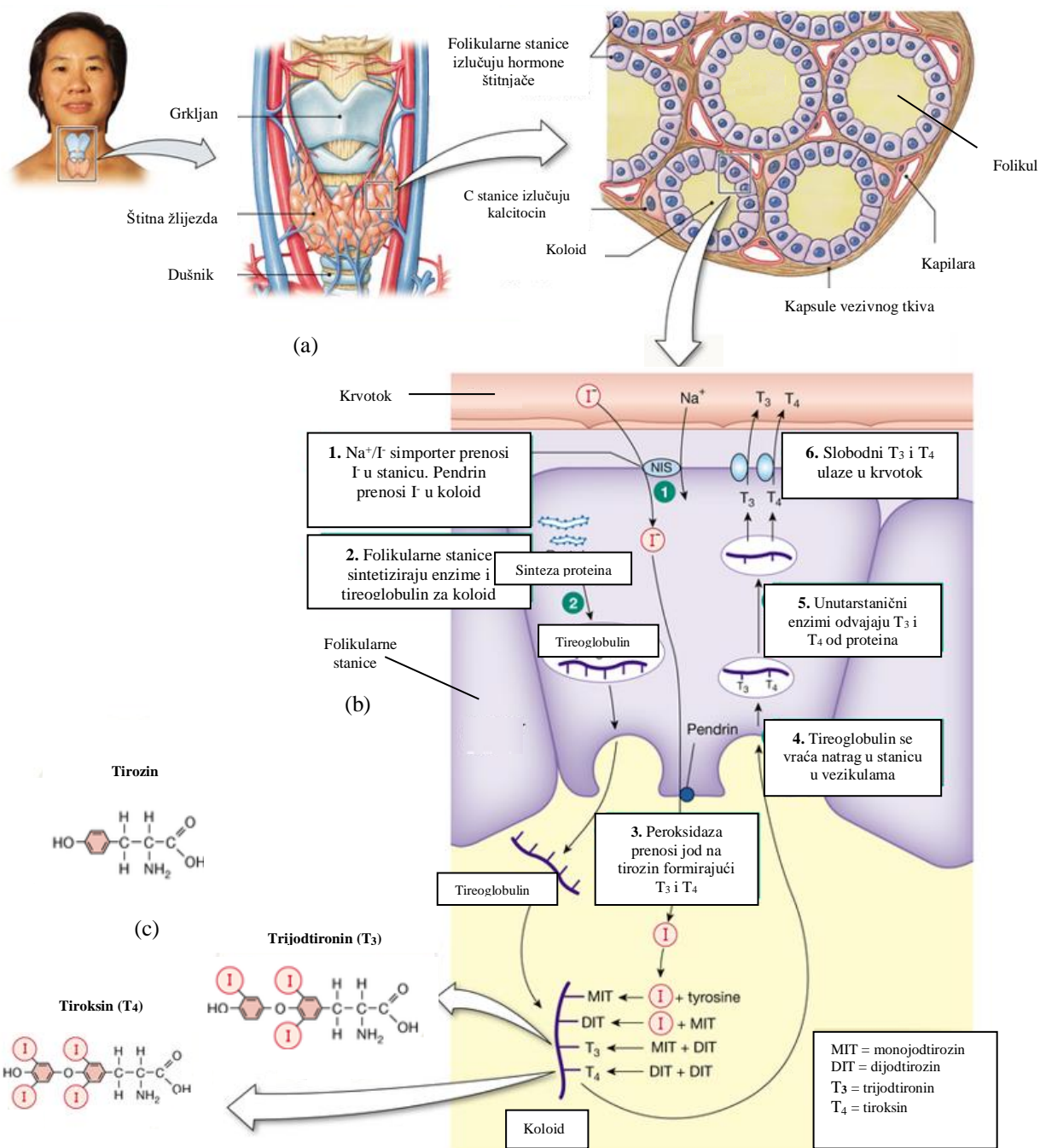
### 2.1. Uloga joda u biosintezi hormona štitnjače

#### 2.1.1. Građa i funkcija štitnjače

Štitnjača ili štitna žlijezda je endokrini (hormonalni) organ čija je primarna funkcija proizvodnja hormona. Smještena je u prednjem donjem dijelu vrata, ispod grkljana, a ispred dušnika. Građena je od dva režnja koji su međusobno spojeni središnjim suženim dijelom, a izgledom nalikuju na leptir (slika 1 a). Osnovna građevna jedinica su folikuli (mjehurići) koji grade stanice (tireocite), koje proizvode hormone, i koloid (gusta tekućina u kojoj je koncentriran tireoglobulin – glikoprotein na kojem su vezani hormoni štitnjače).<sup>6,8</sup>

#### 2.1.2. Biosinteza tiroidnih hormona

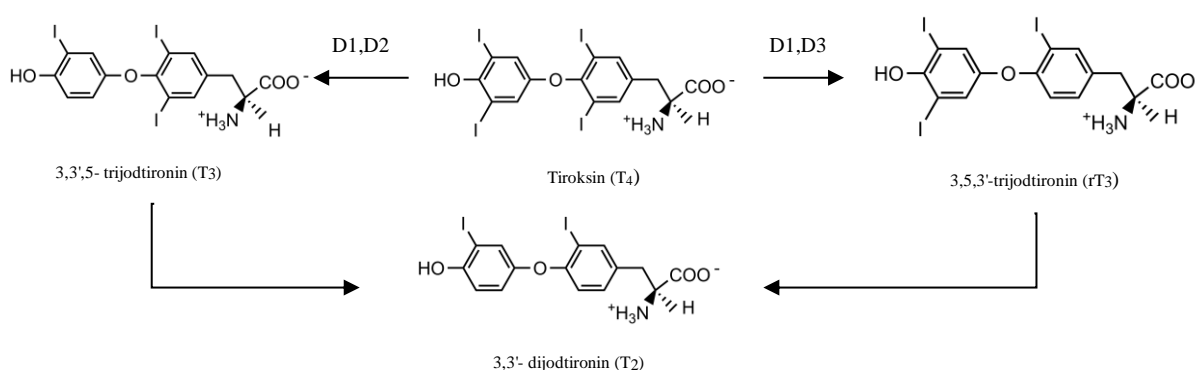
Štitnjača sintetizira i izlučuje dva hormona koja su izrazito važna za metabolizam: trijodtironin (L-3,5,3'-trijodtironin,  $T_3$ ) i tiroksin (L-3,5,3',5'-tetrajodtironin,  $T_4$ ) koji su derivati aminokiseline tirozina, a međusobno se razlikuju po broju atoma joda (slika 1.c). Folikularne stanice koje okružuju koloid zaslužne su za sintezu i nakupljanje hormona koje se odvija na folikulima štitnjače. Taj se proces odvija u četiri faze u kojima ključnu ulogu ima jod tj. jodidni ion. U prvoj fazi odvija se sinteza glikoproteina tireoglobulina (Tg) u folikularnim stanicama nakon čega slijedi njegovo oslobađanje u središte folikula. Unos jodida iz krvi vrše folikularne stanice uz pomoć  $Na^+/I^-$  sunosača (engl. *symporter*). U slučaju niske razine joda povećava se količina  $Na^+/I^-$  sunosača (NIS) koji povećanim unosom nadoknađuje njegovu nisku serumsku koncentraciju. Sljedeći korak je oksidacija jodida djelovanjem tiroidne peroksidaze (TPO) i njegov transport u šupljinu folikula ionskim nosačem pendrinom. U završnoj fazi odvija se jodiranje tirozinskih ostataka vezanih na tireoglobulin, što katalizira tiroidna peroksidaza. Vezanjem jednog atoma joda na tirozin nastaje monojodtirozin (MIT), a vezanjem drugog joda nastaje dijodtirozin (DIT). Spajanjem jednog MIT-a i jednog DIT-a nastaje  $T_3$  dok spajanjem dvaju DIT-a nastaje  $T_4$ . Tako nastali  $T_3$  i  $T_4$  postaju dio velike molekule tireoglobulina.<sup>2,6-8</sup>



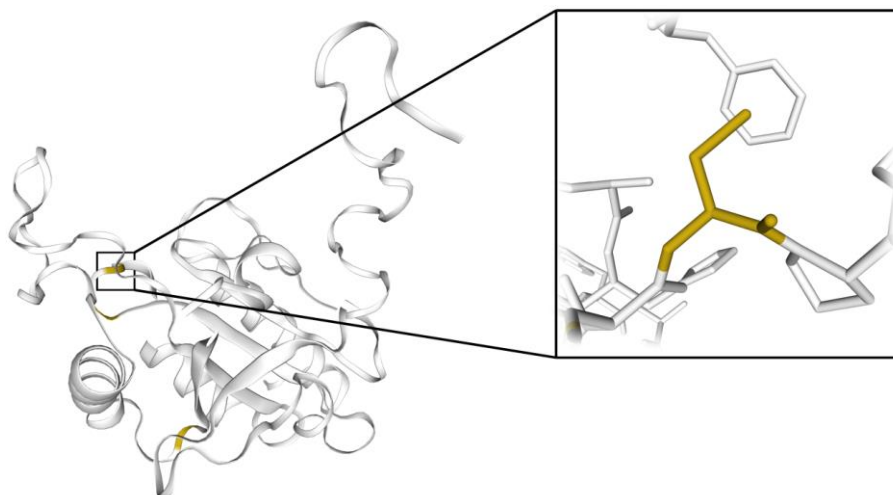
**Slika 1.** a) Građa štitnjače, b) shematski prikaz biosinteze tiroidnih hormona i c) strukture tirozina i tiroidnih hormona.<sup>8</sup>

Tirotropin (eng. *Thyroid-Stimulating Hormone*, TSH) je hormon koji luči hipofiza i koji regulira otpuštanje hormona štitnjače. Točnije, TSH pojačava unos joda u štitnjaču i potiče sintezu te otpuštanje  $T_3$  i  $T_4$ . Na poticaj TSH folikularne stanice endocitozom u sebe unose koloid. Prije samog izlučivanja hormona u krvotok, modificirani tireoglobulin mora proći opsežnu proteolizu. Djelovanjem proteaza dolazi do hidrolize peptidne veze između jodiranih tirozinskih ostataka i tireoglobulinskih molekula, a  $T_3$  i  $T_4$ , DIT i MIT oslobađaju se u citoplazmu. Slobodni  $T_4$  i  $T_3$  tada prolaze kroz bazolateralni dio stanične membrane i otpuštaju se u krvotok (slika 1b). MIT i DIT se ne izlučuju u krv jer se njihov atom joda u stanici uklanja djelovanjem jodtirozin dejodinaze. Produkti te enzimske reakcije, jod i tirozin, ponovno se upotrebljavaju za sintezu hormona. Omjer  $T_4$  prema  $T_3$  unutar tireoglobulina iznosi 5:1, tako da je većina otpuštenog hormona u obliku  $T_4$ . Većina  $T_3$  prisutnog u krvotoku potječe iz perifernog metabolizma tiroksina.<sup>2,6</sup>

Kada navedeni hormoni dođu do ciljnih tkiva,  $T_4$  se pretvara u  $T_3$ , aktivni oblik hormona. Točnije, potrebno je ukloniti jedan atom joda s  $T_4$  iz vanjskog tirozinskog prstena, a navedeni proces uklanjanja joda katalizira enzim koji se naziva 5'-monodejodinaza, koja je selenij-ovisna. Jod koji se oslobodio navedenim procesom se šalje natrag u krvotok i daljnju uporabu u štitnjači. Skupina selenij-ovisnih enzima, dejodinaze, također pretvaraju  $T_4$  u reverzni  $T_3$  ( $rT_3$ ) tako što uklanjaju atom joda sa središnjeg benzenskog prstena molekule  $T_3$ , te na potpuno isti način pretvaraju  $T_3$  u 3,3'-dijodtironin ( $T_2$ ) (slika 2). Ovi spojevi su inaktivni te se odstranjuju iz organizma jer nemaju nikakvu biološku funkciju.<sup>6</sup>



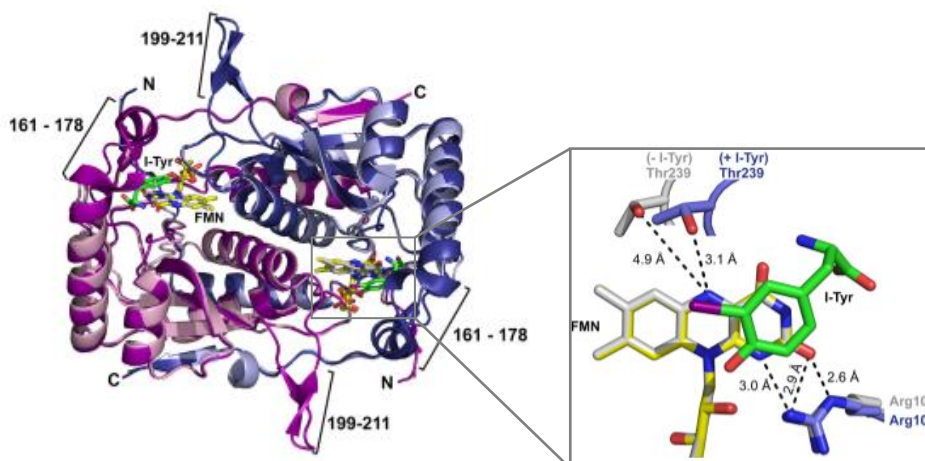
**Slika 2.** Dejodinacija tiroidnih hormona. Tri izozima jodtironin dejodinaze (D1, D2 i D3) sadrže u aktivnom mjestu selencistein koji je ključan u katalizi. Selektivnost dejodinacije razlikuje se među dejodinazama.<sup>2</sup>



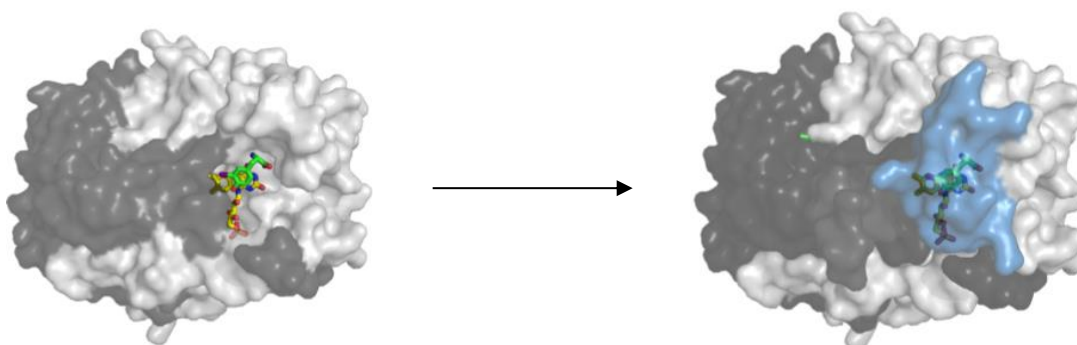
**Slika 3.** Trodimenzionalni prikaz strukture monomera jodtironin dejodinaze 3 životinje *Mus Musculus* (lijevo) i uvećani prikaz aktivnog mjesta (desno). Žutom bojom označeni su bočni ogranci cisteina.<sup>10</sup>

Iako je jod neophodan za sintezu hormona štitnjače, bez adekvatne količine selenija u organizmu inhibira se aktivnost selenij-ovisnih enzima (jodtironin dejodinaza) te sama pretvorba hormona  $T_4$  u  $T_3$ . Sinteza  $T_3$  će biti niža što će uzrokovati porast TSH i potaknuti štitnu žlijezdu da proizvede više  $T_4$ . Kao nusprodukt te proizvodnje bit će više slobodnih radikala koji oštećuju štitnu žlijezdu, a budući da je koncentracija selenija (u obliku L-selencisteina) u organizmu niska, on neće moći funkcionirati kao antioksidans. To će rezultirati visokim koncentracijama  $T_4$ , niskim  $T_3$  i višim od uobičajenog TSH. Upravo zbog toga potrebno je zadovoljiti dnevne potrebe selenija putem prehrane ili korištenjem suplemenata koji sadrže barem 100  $\mu\text{g}$  selenija u obliku L-selenmetionina jer je njegova iskoristivost u organizmu superiornija u odnosu na ostale dostupne oblike selenija.<sup>11-13</sup>

Za razliku od jodtironin dejodinaza koje sadrže selencistein u aktivnom mjestu, jodtirozin dejodinaze sadrže flavin mononukleotid (FMN) koji reduktivnom dejodinacijom jodtirozina služi za održavanje homeostaze jodida. Unutar dimera navedenog enzima postoje dva ekvivalentna aktivna mjesta. Vezanje supstrata u aktivno mjesto uzrokuje konformacijsku promjenu enzima kako bi se zatvorilo aktivno mjesto i na taj način zaštitio supstrat i flavin od utjecaja otapala.<sup>14</sup>



**Slika 4.** Kristalna struktura dimera jodtirozin dejodinaze (lijevo) i uvećani prikaz aktivnog mjesta (desno). Ugljični skelet jodtirozina prikazan je zelenom bojom dok je FMN prikazan žuto-sivom bojom. Vezanje jodtirozina inducira pomak hidroksilne skupine bočnog ogranka Thr-239 prema položaju N5 atoma FMN-a sa 4,9 Å na 3,1 Å pri čemu nastaju vodikove veze koje stabiliziraju aktivno mjesto enzima.<sup>14</sup>



**Slika 5.** Prikaz konformacijske promjene usljed vezanja supstrata u aktivno mjesto enzima. Zatvaranje aktivnog mjesta štiti supstrat i flavin od utjecaja otapala.<sup>14</sup>

Unutar folikularne stanice štitnjače, tireoglobulin se hidrolizira kako bi sintetizirao hormone štitnjače te mono i dijodtirozin. Hormoni štitnjače otpuštaju se u krvotok, a jodirani tirozini se recikliraju (slika 1). Međutim, raspadom tireoglobulina nastaje 6 do 7 puta više jodiranih tirozina od hormona štitnjače. Upravo zato jodtirozin dejodinaze spašavaju jodide dejodinacijom jodiranih tirozina. Bez njihove aktivnosti jodid bi se izlučio zajedno s tirozinom što bi uzrokovalo inhibiciju biosinteze tiroidnih hormona i samim time dovelo do pojave raznih oboljenja štitnjače.<sup>14,15</sup>

## 2.2. Uloga joda u prevenciji bolesti štitnjače

Prije uvođenja tiaoamida 1940.-ih, jodidi su bili vodeći antitiroidni lijekovi, ali se danas rijetko kad primjenjuju kao samostalna terapija. Jodidi djeluju na štitnjaču na nekoliko načina. Inhibiraju organifikaciju joda (aktivno nakupljanje jodida iz hrane u štitnjači i njihova pretvorba u organski jod koji je vezan za tireoglobulin), sekreciju hormona te smanjuju veličinu i prokrvljenost štitnjače. U farmakološkim dozama ( $> 6$  mg/dan) glavni je učinak jodida inhibicija sekrecije hormona, moguće zbog inhibicije proteolize tireoglobulina. Preporučeni dnevni unos jodida za odraslu osobu iznosi  $150 \mu\text{g}$  ( $200 \mu\text{g}$  tijekom trudnoće). Jodid unesen hranom, vodom ili lijekovima, brzo se apsorbira iz probavnog trakta i ulazi u izvanstaničnu tekućinu. Iz tog odjeljka tiroidna žlijezda uzima približno  $75 \mu\text{g}$  jodida na dan za sintezu hormona, a višak se izlučuje urinom. Ako se unos jodida poveća, frakcija koju preuzima štitnjača se smanjuje. Bez adekvatne količine joda u organizmu, štitnjača ne može proizvoditi dovoljne količine tiroidnih hormona.<sup>9</sup>

### 2.2.1. Gušavost

Gušavost (oticanje štitne žlijezde) je posljedica nedovoljnog unosa joda koja se može vrlo efikasno spriječiti adekvatnim unosom joda. Francuski kemičar Adolphe Chatin prvi je 1851. objavio hipotezu da je nedostatak joda uzrok gušavosti. Predložio je distribuciju jodirane soli u određenim zonama Francuske u kojima je kod velikog broja ljudi uočena gušavost. Za jodiranje soli izabrana je koncentracija od 100 do 500 mg/kg, a tablete koje su se dnevno uzimale sadržavale su visokih 100 mg kalijeva jodida. Program je bio veoma djelotvoran; u studiji koja je obuhvaćala ukupno 5000 djece s gušom, 80 % je izliječeno ili im se stanje drastično popravilo. S obzirom da je kod nekih osoba uočena hipertireoza zbog prevelikog unosa joda, program je bio diskreditiran i ukinut.<sup>16</sup>

Klinička studija provedena na 166 pacijenata raspodjeljenih u tri različite skupine uspoređivala je djelotvornost zasebnog korištenja elementarnog joda, sintetskog hormona levotiroksina koji je strukturno identičan hormonu  $T_4$  te njihove kombinacije. Ustanovljeno je da se kod skupine od 60 pacijenata koji su koristili  $400 \mu\text{g}$  elementarnog joda dnevno tijekom osam mjeseci gušavost smanjila za 37,3 %. Slični rezultati postignuti su i u ostalim skupinama iako je skupina koja je koristila samo sintetski hormon imala niži postotak smanjenja guše u odnosu na skupinu koja je koristila samo jod.<sup>17</sup>

Prekomjerno lučenje hormona hipofize koje dovodi do povećanja štitne žlijezde moguće je spriječiti konzumacijom dodatnih količina joda i/ili levotiroksina. Hormonskim liječenjem nije moguće smanjiti veliku čvorastu gušu uz koju je nastalo i oštećenje unutrašnjeg tkiva.<sup>9</sup>

### 2.2.2. Hipotireoza

Hipotireoza je sindrom koji je posljedica nedovoljnog stvaranja tiroidnih hormona i očituje se uglavnom reverzibilnim usporenjem svih tjelesnih funkcija. Može biti posljedica bolesti same štitnjače (primarna hipotireoza) ili nedovoljnog stvaranja TSH u hipofizi (sekundarna hipotireoza). Najčešći uzrok primarne hipotireoze je Hashimotov tireoiditis. Ostali uzroci su kirurško uklanjanje, oštećenje štitnjače zračenjem, pomanjkanje joda i razni lijekovi.<sup>7</sup> Ukoliko je glavni uzrok primarne hipotireoze nedostatak joda u organizmu, tada se stanje može popraviti dodatnom suplementacijom joda (kombinacijom elementarnog joda i kalijevog jodida).

TSH osim stimuliranja proizvodnje tiroidnih hormona pomaže u proizvodnji  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  simportera bez kojeg jod ne može ući u stanice i biti iskorišten. Osobi koja ima manjak joda u organizmu nisu potrebne velike količine  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  simportera kako bi se prenio u stanice. Kada takva osoba počne unositi veće količine joda u organizam, tada je potrebno prenijeti još veće količine joda u stanice. Jedan od načina na koje će tijelo to postići je da poveća proizvodnju TSH kako bi se stimulirale veće količine  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  simportera. Tako povišeni TSH bez kliničkih znakova hipotireoze (umora, gubitka kose, glavobolje itd.) kao i normalne razine  $\text{T}_3$  i  $\text{T}_4$  ne ukazuje na hipotireoidno stanje. Upravo suprotno, povišeni TSH je odgovor tijela da proizvede veće količine  $\text{Na}^+/\text{I}^-$  simportera kako bi se povećao transport joda u stanice štitnjače. Prema doktoru Davidu Brownsteinu TSH može ostati povišen do 6 mjeseci prije spuštanja u normalnu vrijednost. Dakle, ukoliko nema kliničkih simptoma koji ukazuju na probleme sa štitnjačom, a razine  $\text{T}_3$  i  $\text{T}_4$  su normalne, upitno je da li je povišenje TSH znak hipotireoze. U ovom slučaju povišenje TSH je normalno i očekivano, a takvo stanje naziva se subkliničkom hipotireozom. TSH će se vratiti na referentni raspon nakon što je štitnjača zasićena jodom.<sup>18,19</sup>

Kliničko iskustvo oko 4000 pacijenata u Centru za holističku medicinu pokazalo je da suplementiranjem od do 50 mg elementarnog joda nije povezano s incidencijom hipotireoidizma, gušavosti i autoimunih problema sa štitnjačom. Naprotiv, uporaba joda odnosno jodida bila je učinkovita u liječenju gore navedenih stanja uz minimalne štetne učinke.<sup>20</sup>

## 2.3. Biološka primjena joda

### 2.3.1. Antiseptičko i dezinfekcijsko sredstvo

Antiseptici i dezinficijensi predstavljaju istu vrstu spojeva koji se međusobno razlikuju po svojstvima ovisno o njihovoj koncentraciji. To su tvari koje uklanjaju bakterije s kože ili predmeta. Pri nižim koncentracijama antiseptici djeluju kako bi spriječili rast i razvoj mikroorganizama, a ako se radi o višim koncentracijama tada se zovu dezinficijensi i oni ubijaju mikroorganizme i baktericidna su sredstva.<sup>21</sup>

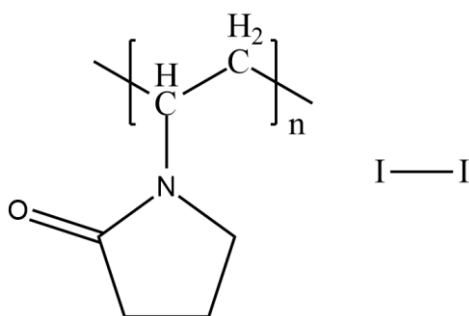
Jod je visoko učinkovita antimikrobna tvar koja se klinički koristi u liječenju akutnih i kroničnih infekcija rana više od 200 godina. Ima širok spektar antimikrobnih aktivnosti s djelotvornošću protiv raznih vrsta bakterija, gljivica i virusa. Točan mehanizam antimikrobnog djelovanja joda nije u potpunosti shvaćen, ali se smatra da je povezan s njegovom sposobnošću da brzo prodire u staničnu stijenku mikroorganizama. Smatra se da jod utječe na strukturu i funkcije enzima i staničnih proteina te oštećuje funkciju bakterijskih stanica blokiranjem vodikovih veza i promjenom strukture membrane. Postoji nekoliko različitih vrsta otopina joda, a svaka od njih pokazuje različito antibakterijsko djelovanje kao npr. vodene otopine joda, alkoholne otopine, biljni koncentрати bogati jodom izolirani iz nekoliko vrsta morskih algi ili otopine jodofora. Različite koncentracije navedenih otopina utječu na njihova kemijska i mikrobicidna svojstva. Glavni nedostatak vodenih i alkoholnih otopina kod lokalne primjene odnosno liječenja infekcija i rana na koži je žarenje, peckanje, bol i promjena boje kože, ali razvojem jodofora (povidon jod) od 1949. dobivene su sigurnije i manje bolne formulacije.<sup>2,22,23</sup>

Jedan od prvih antiseptičkih pripravaka na bazi joda bila je Lugolova otopina tj. vodena otopina koja sadrži 5 % elementarnog joda i 10 % kalijevog jodida. Dvije kapi tako pripravljene otopine (0,1 mL) sadrže oko 5 mg I<sub>2</sub> i 7,5 mg KI. Njen najveći nedostatak kada se koristi za tretiranje otvorenih rana jest žarenje i peckanje te neugodna bol, a može izazvati i alergijske reakcije na koži.<sup>18</sup> Studija provedena 2017. uspješno je dokazala učinkovitost 0,005 %, 0,1 % i 1 % Lugolove otopine *in vitro* testovima za liječenje biofilma na 30 različitih sojeva bakterije *Staphylococcus aureus*. Lugolova otopina u navedenim koncentracijama mogla bi služiti kao alternativa konvencionalnim topikalnim antibioticima gdje se sumnja na biofilm navedene bakterije. Zanimljivo je kako je upravo Lugolova otopina pokazala superiornije djelovanje u odnosu na različite koncentracije octene i borne kiseline na navedenu bakteriju.<sup>24</sup>

Jodofori su spojevi koji sadrže jod koji je kompleksiran s nosačem koji postupno oslobađa jod u vodenoj otopini, povećava njegovu topljivost i služi kao sredstvo za dezinfekciju. Nosači

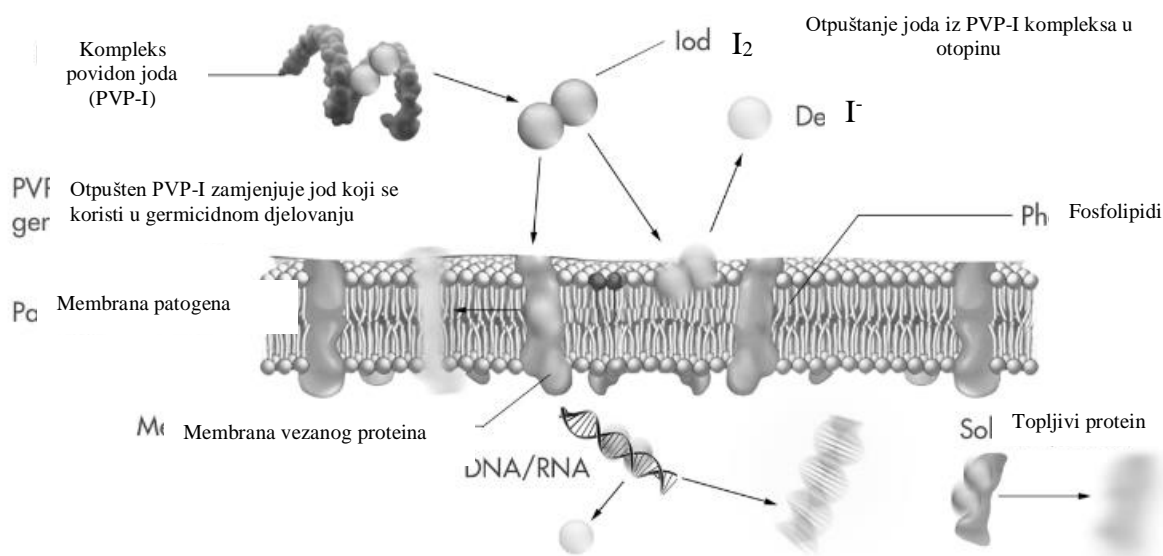


su neutralne polimerne organske molekule (alkoholi, amidi, šećeri) čija je topljivost u vodi dobra, ali ovisi o duljini lanca polimernih molekula. Primjeri takvih polimera su polivinilni alkohol, poliakrilna kiselina, poliamidi, polisaharidi i drugi. Najpoznatiji jodofor je povidon jod, spoj 1-vinil-2-pirolidon polimera (polivinilpirolidon) s jodom, koji sadrži između 9-12 % raspoloživog joda (slika 6). Najčešće se koristi kao antiseptik, za dezinfekciju kože prije i nakon operativnog zahvata. Prednost povidon joda u odnosu na preparate koji sadrže elementarni jod je taj što je manje toksičan, ne iritira kožu te je izrazito stabilan. Povidon jod ima dugotrajnije antiseptičko djelovanje od primjerice tinkture joda zbog svoje spore apsorpcije preko kože što ga čini odličnim izborom posebice kod dužih operativnih zahvata. Najčešći komercijalni oblik je 10 %-tna vodena otopina koja daje 1 % raspoloživog joda. Bakterije ne mogu razviti rezistenciju na povidon jod.<sup>2,23,25</sup>



**Slika 6.** Struktura povidon joda.<sup>26</sup>

Čini se da mikrobicidna aktivnost joda uključuje inhibiciju ključnih bakterijskih staničnih mehanizama i struktura te oksidira nukleotide, masne kiseline i aminokiseline u membranama bakterijskih stanica uz citosolne enzime uključene u respiratorni lanac uzrokujući da postanu denaturirani i inaktivni (slika 7). Međutim, precizan slijed događaja koji se odvijaju na molekularnoj razini tek treba u potpunosti razjasniti. Ovaj nespecifični mehanizam djelovanja objašnjava učinkovitost povidon joda protiv širokog spektra mikroorganizama (bakterije, gljivice, virusi).<sup>27</sup>



Fr Oslobođeni jod oksidira ključne patogene strukture sastavljene od amino kiselina i nukleinskih kiselina

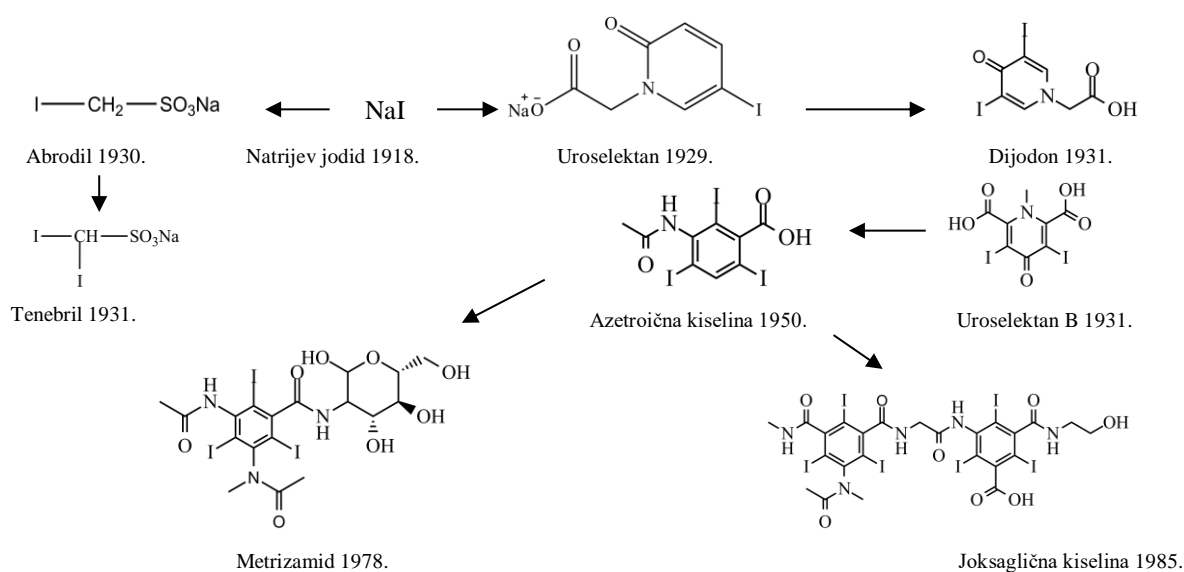
**Slika 7.** Mehanizam djelovanja povidon joda u ravnoteži sa slobodnim jodom. Aktivna skupina je jod koji oksidira nukleotide, masne kiseline i aminokiseline patogena i na taj način deaktivira proteine te DNA i RNA.<sup>27</sup>

### 2.3.2. Jodirana kontrastna sredstva

Ubrzo nakon otkrića rendgenskih zraka 1895. uočeno je da se kemijski elementi s velikim protonskim brojevima  $Z$  mogu koristiti kao kontrastna sredstva\* za pojačavanje kontrasta, jer je koeficijent apsorpcije X-zraka  $\mu$  proporcionalan sa  $Z^4$  prema jednažbi  $\mu = \rho Z^4 / AE^3$  gdje je  $\rho$  gustoća,  $A$  maseni (nukleonski) broj, a  $E$  energija X-zraka. Jedan od ranih primjera bio je natrijev jodid koji je imao izvrsnu topljivost vodi s visokim koeficijentom apsorpcije, ali zbog visoke toksičnosti prekinuta je njegova uporaba. Unatoč tome današnja izvanstanična (nespecifična) kontrastna sredstva za rendgenske zrake sadrže u svojoj strukturi jod koji je odgovoran za kontrast. Što je više atoma joda prisutno po molekuli, to je i veća učinkovitost kontrastnog sredstva. Trenutno korištene neionske monomerne ili dimerne kontrastne tvari obično sadrže tri atoma (monomer) ili šest atoma joda (dimer) što je ekvivalentno 49 % joda po molekuli u usporedbi s 85 % za natrijev jodid.<sup>2</sup>

\*Kontrastna sredstva su tvari koje unjete u organizam mijenjaju apsorpciju X-zraka u organu i time omogućavaju prikazivanje na rendgenskom filmu ovisno o razlici u stupnju zacrnjenja dviju susjednih površina obrađenog filma.

Jod je zadržao svoju dominantnu ulogu kao element koji daje kontrast iz više razloga, prije svega zbog visokog koeficijenta apsorpcije, njegove "jednostavne" kemije i relativne inertnosti. Nažalost, jod je u kovalentnim organskim vezama toksičan i treba ga zaštititi od bilo kakvih interakcija s organizmom pokrivajući ga sa što većim brojem hidrofilnih skupina kako bi praktički postao "nevidljiv" tijelu. Jedini cilj izvanstaničnih kontrastnih sredstava koja se koriste primjerice kod kompjuterizirane tomografije (CT) ili angiografije<sup>†</sup> je da apsorbiraju rendgenske zrake i ništa drugo tj. da nema nikakve interakcije s organizmom. Zbog toga je veoma težak zadatak sintetizirati strukture koje kontrastno sredstvo čini veoma hidrofilnim bez gubitka ikakvog sadržaja joda. Situacija je malo drugačija kod specifičnih (ciljanih) kontrastnih sredstava, primjerice za snimanje specifičnih tkiva ili organa kao što su žučni kanal ili jetra. Ovdje su molekulama potrebne djelomične strukture koje međusobno interagiraju s organizmom i usmjeravaju ih prema ciljanim mjestima. Alternativno, mogu se koristiti nosači poput liposoma ili polimera koji prenose kontrastno sredstvo do jetre, slezene ili jednostavno produljuju cirkulaciju u krvi koje je bitno kod produženog razdoblja snimanja.<sup>2</sup>

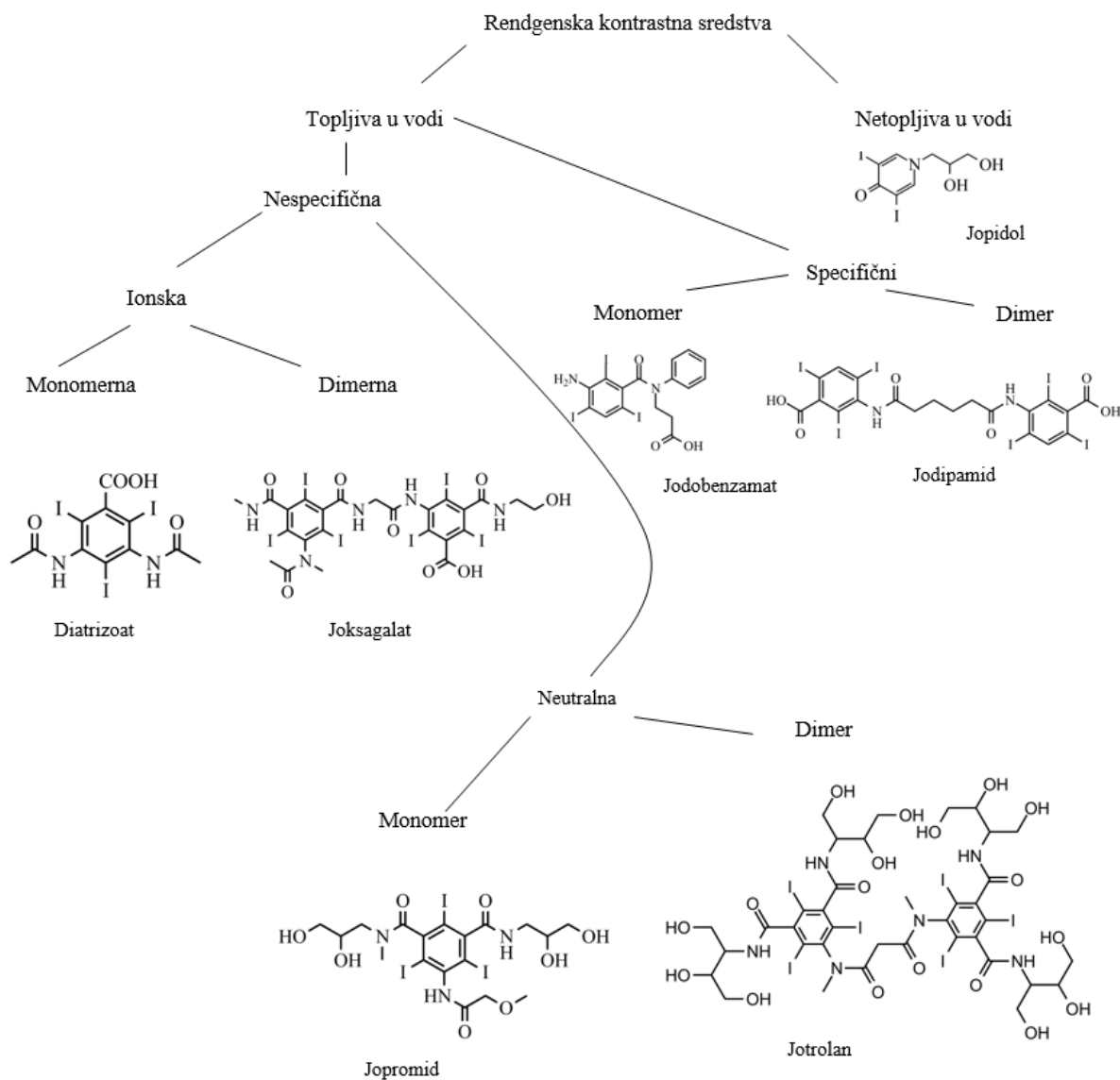


Slika 8. Povijesni pregled razvoja jodiranih kontrastnih sredstava.<sup>2</sup>

Strukture svih trenutno korištenih izvanstaničnih kontrastnih sredstava za rendgenske zrake temelje se na trijodbenzenskom prstenu u kojem atomi joda se nalaze u položajima 1, 3 i 5.

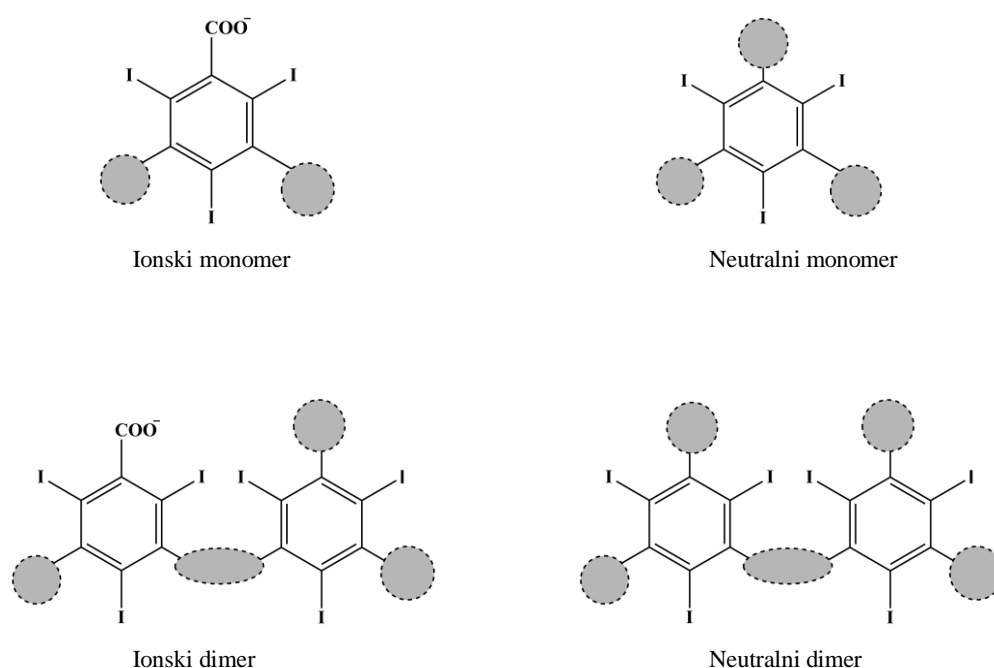
<sup>†</sup> Angiografija je radiološka pretraga kojom se pomoću odgovarajućeg kontrastnog sredstva prikazuju krvne žile tijela uz pomoć magnetne rezonancije (MR)

Specifična i nespecifična izvanstanična kontrastna sredstva međusobno se razlikuju po položaju različitih supstituenata. Kod nespecifičnih sredstava hidrofilne skupine nalaze se u ostalim položajima (2, 4 i 6) dok kod specifičnih sredstava na osnovi trijodbenzenskog prstena supstituirana su samo dva od preostala tri položaja (slika 9).



Slika 9. Podjela jodiranih kontrastnih sredstava korištenih u radiologiji.<sup>2</sup>

Farmakokinetika<sup>‡</sup> svih izvanstaničnih (nespecifičnih) jodiranih kontrastnih sredstava je praktički identična. Nakon intravenozne primjene, razina joda u krvi opada u dvije faze: vrijeme poluraspada u prvoj fazi (faza raspodjele) je 3-10 min, a kod druge faze (eliminacijska faza) 1-2 h. Zbog visokog stupnja hidrofilnosti, vezanje proteina je veoma slabo (< 5 %) i prolazak kroz membrane je minimalan. Sukladno tome, jodirana kontrastna sredstva ne prelaze krvno-moždanu barijeru. Također, ne izlučuju se u majčino mlijeko i ne apsorbiraju se nakon oralne primjene. Eliminacija jodiranih kontrastnih sredstava je brza i odvija se uglavnom filtracijom u bubrezima. U slučajevima oštećenja bubrega vrijeme poluraspada se produžuje do 10 sati.<sup>2</sup>

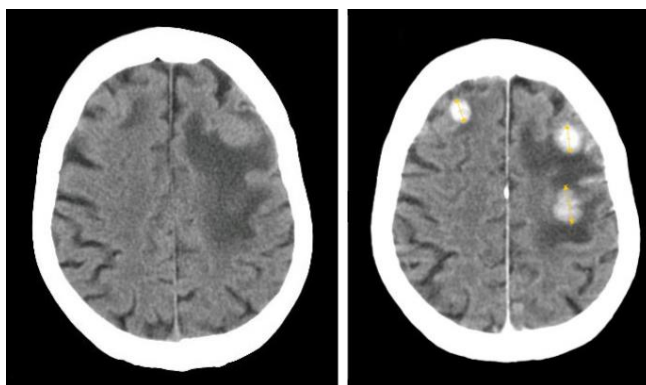


**Slika 10.** Različiti tipovi izvanstaničnih jodiranih kontrastnih sredstava. Sivi krugovi predstavljaju hidrofilne supstituente.<sup>2</sup>

Dijagnostička slika pomoću X-zraka i joda kao pojačivača kontrasta ima veoma nisku osjetljivost. Kod običnih rendgenskih snimki (radiografija = snimanje jedne slike, fluoroskopija = kontinuirano snimanje) potrebna je koncentracija joda od  $15 \text{ mg mL}^{-1}$  kako bi se osigurala adekvatna količina kontrasta što objašnjava ogromne doze kontrastnih sredstava koja se obično

<sup>‡</sup> Farmakokinetika je grana farmakologije koja proučava što se zbiva s lijekom u tijelu i vremenski tijek tog procesa.

koriste. Metode s povećanom osjetljivošću su digitalna subtrakcijska angiografija (dSa, potrebno je  $10 \text{ mg mL}^{-1}$ ), a kod CT ( $1 \text{ mg mL}^{-1}$ ). Za usporedbu, snimanje pomoću MR zahtijeva koncentraciju kontrastnih tvari (Gd, Mn, Fe) od  $1\text{-}10 \mu\text{g mL}^{-1}$  dok kod pozitronske emisijske tomografije (PET) koncentracija manja od  $1 \text{ pg mL}^{-1}$  ( $^{18}\text{F}$ ). Zanimljiva je činjenica kako jodirana kontrastna sredstva spadaju u spojeve koji se najbolje podnose u medicini, posebno uzimajući u obzir da se daju u izrazito velikim dozama. Primjerice za CT tipična doza od 100 do 150 mL sredstva s koncentracijom od  $300 \text{ mg joda po mL}$  (ekvivalentno približno  $600 \text{ mg}$  kontrastnog sredstva po mL) što rezultira ukupnom dozom od 30 do 45 g joda ili od 60 do 90 g kontrastnog sredstva.<sup>2</sup>

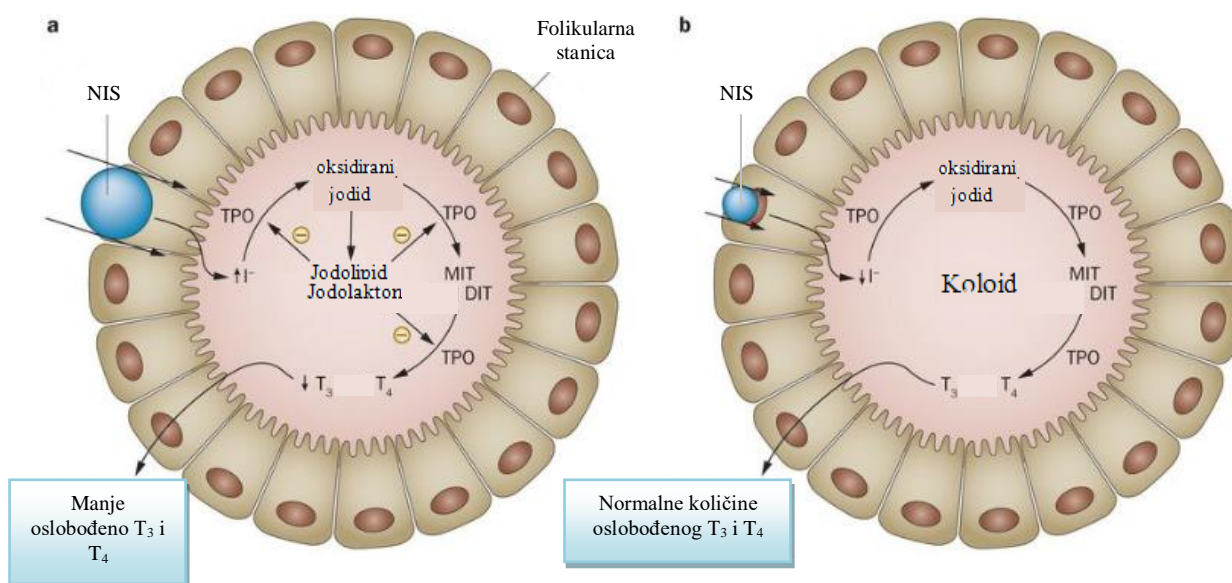


**Slika 11.** Kontrastni CT pacijenta s metastazama na mozgu uzrokovano karcinomom dojke, prije (lijevo) i nakon (desno) ubrizgavanja jodiranog kontrastnog sredstva.<sup>28</sup>

S obzirom da se dijagnostičkim pretragama poput CT-a unose enormne količine jodiranog kontrastnog sredstva moguća je pojava Wolff-Chaikoffova efekta koji je prvi puta opisan 1948. Kod štakora koji su bili izloženi velikim količinama joda primjećeno je prolazno smanjenje sinteze hormona štitnjače. Mehanizam ovog efekta djelomično se objašnjava nastankom tvari poput jodiranih laktona, aldehida i lipida koji inhibiraju aktivnost tiroidne peroksidaze (TPO) potrebne za sintezu hormona štitnjače (slika 12).

Smanjenje hidrolize tireoglobulina i posljedično smanjenje izlučivanja tiroidnih hormona također su predloženi kao mogući mehanizmi. Privremeno smanjenje sinteze hormona štitnjače kod akutnog Wolff-Chaikoffovog efekta obično ne dovodi do hipotireoze. U štakora se normalno funkcioniranje štitnjače nastavlja unutar 24-48 sati, unatoč neprekidnom izlaganju jodu, fenomenu poznatom kao bijeg od akutnog Wolff-Chaikoffovog efekta. Rane studije fenomena bijega sugerirale su da je to posljedica smanjenja transporta jodida u štitnjaču, a 1999.

dokazano je drastično smanjenje NIS-a u periodu od 24 h nakon prekomjernog izlaganja jodu. Naknadno smanjenje aktivnog transporta jodida u štitnjaču dovodi do ponovnog uspostavljanja normalne sinteze hormona kod štakora i ljudi.<sup>29</sup> Osim navedenog efekta unosom jodiranog kontrastnog sredstva mogu se pojaviti sljedeće nuspojave: bol na ubodnom mjestu, mučnina i povraćanje, urtikarija, anafilaksa, edem, sinkopa, konvulzije, oštećenje bubrega, hipertireoza uzrokovana kontrastnim sredstvom i mnoge druge.<sup>29</sup>



**Slika 12.** Shematski prikaz Wolff-Chaikoffovog efekta (lijevo) i mehanizma koji inhibira akutni Wolff-Chaikoffov efekt (desno). **a)** Za vrijeme akutne izloženosti jodu Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> simporter (NIS) prenosí višak joda u štitnjaču što rezultira prolaznom inhibicijom TPO-a i smanjenjem sinteze tiroidnih hormona. **b)** Drastično smanjenje ekspresije NIS-a rezultira smanjenim transportom joda i naknadnim nastankom sinteze tiroidnih hormona.<sup>30</sup>

Jodirana kontrastna sredstva bila su i vjerojatno će i ostat neizostavan dio dijagnostičkih pregleda posebno za uporabu zajedno sa CT-om. Usprkos uspjehu konkurentnih tehnologija poput MR-a ili ultrazvuka, rentgensko snimanje i prije svega CT predstavljaju okosnicu medicinske dijagnostike. Samo u SAD-u broj godišnjih CT pretraga se procjenjuje na 70 milijuna, a polovina tih postupaka uključuje uporabu kontrastnih sredstava. Derivati trijodbenzena spadaju u najbolje podnošljive tvari koje se koriste u medicini tako da vrlo visoke doze koje se primjenjuju na pacijentima ne stvaraju ozbiljne probleme ukoliko se primjereno koriste. Nažalost, trenutno poboljšanja u tom području nije lako postići.

## § 3. ZAKLJUČAK

Jod je esencijalni element koji se nalazi u sastavu svih tjelesnih i biljnih stanica jer je potreban za njihov rast. Ključnu ulogu ima u biosintezi tiroidnih hormona kao i kod prevencije nastanka različitih oboljenja štitnjače. Iako je njegov preporučeni dnevni unos svega 150 µg, veće količine su potrebne kako bi se smanjila incidencija od nastanka gušavosti, hipotireoze i ostalih autoimunih oboljenja štitnjače. Bez adekvatne količine selenija u organizmu, pretvorba tiroidnih hormona pomoću selenij-ovisnih enzima nije moguća što može ugroziti stanje štitne žlijezde stoga je potrebno uz veće količine joda zadovoljiti dnevne potrebe selenija.

Jod pokazuje odlična antiseptička i dezinfekcijska svojstva tako što sprječava rast i razvoj mikroorganizama, a u većim količinama i ubija razne bakterije, gljivice i viruse. U obliku povidon joda pokazao se vrlo korisnim kod zacjeljivanja rana te uporabe prije i nakon operativnih zahvata jer za razliku od drugih oblika stabilniji je, manje toksičan i ne uzrokuje iritaciju kože nakon primjene. U budućnosti se jod može koristiti kao alternativa konvencionalnim antibioticima za tretiranje bakterija koje su razvile antibiotsku rezistenciju.

Jodirana kontrastna sredstva odnosno derivati trijodbenzena neizostavan su dio dijagnostičkih pretraga koji se koriste u medicini. S obzirom da se tijekom dijagnostičkih pretraga koriste visoke doze jodiranih kontrastnih sredstava, uz primjereno korištenje moguće je izbjeći i smanjiti broj učestalih nuspojava. Potrebna su još brojna istraživanja kako bi se postigla poboljšanja u tom području.



## § 4. LITERATURNI IZVORI

1. I. Žugaj, Lj. Kovačević, *Kemijski Elementi*, Zagreb, Media Sci, 1996, str. 60-62.
2. T. Kaiho, *Iodine Chemistry and Applications*, Wiley & Sons, 2015, str. 9-625.
3. M. B. Zimmermann, *Endocr. Rev.* **30** (2009) 376.
4. P. A. Rodriguez, H. L. Pardue, *Anal. Chem.* **41** (1969) 1369-1376.
5. M. Leiterer, D. Truckenbrodt, K. Franke, *Eur. Food Res. Technol.* **213** (2001) 150.
6. <http://stitnjaca.com/sinteza-hormona-stinjace/> (datum pristupa 10. srpnja 2019.)
7. F. Bacan, *Kirurško liječenje tumora štitnjače*, Diplomski rad, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2015, str. 4-7.
8. <http://content.openclass.com/eps/pearson-reader/api/item/ab914c98-1923-486b-bdb4-b9187be18b9e/1/file/silverthornHP7-071415-MJ-BO/OPS/s9ml/chapter23/filep7000495934000000000000000000007bda.xhtml#P7000495934000000000000000000007C02> (datum pristupa 10. srpnja 2019.)
9. B. Katzung, S. Masters, A. Trevor, *Temeljna i klinička farmakologija*, Medicinska naklada, Zagreb, 2011, str. 665-680.
10. <https://swissmodel.expasy.org/repository/uniprot/Q91ZI8> (datum pristupa 10. srpnja 2019.)
11. M. Sircus, *Iodine - Bringing Back the Universal Medicine (2<sup>nd</sup> ed)*, International Medical Veritas Association, 2011, str. 10-281.
12. C. L. Jing, X. F. Dong, Z. M. Wang, S. Liu, J. M. Tong, *Poult. Sci.* **94** (2015) 965-975.
13. <https://www.zrtlab.com/blog/archive/selenium-supplementation-in-the-diet/> (datum pristupa 10. srpnja 2019.)
14. J. Hu, W. Chuenchor, E. S. Rokita, *J. Biol. Chem.* **290** (2015) 590-600.
15. [http://en.wikipedia.org/wiki/Iodotyrosine\\_deiodinase](http://en.wikipedia.org/wiki/Iodotyrosine_deiodinase) (datum pristupa 16. rujna 2019)
16. M. B. Zimmermann, *J Nutr.* **138** (2008) 2060-2063.
17. G. Hintze, Köbberling, *Thyroidology.* **4** (1922) 37-40.
18. D. Brownstein, *Iodine: Why You Need It, Why You Can't Leave Without It (5th ed.)*, Medical Alternatives Press, 2014, str. 9-306.
19. [https://en.wikipedia.org/wiki/Hypothyroidism#cite\\_note-Bona2013-35](https://en.wikipedia.org/wiki/Hypothyroidism#cite_note-Bona2013-35) (datum pristupa 11. srpnja 2019.)
20. <https://www.optimox.com/iodine-study-12> (datum pristupa 11. srpnja 2019.)

21. <https://www.znacenjereci.com/antiseptik/> (datum pristupa 11. srpnja 2019.)
22. <http://www.worldwidewounds.com/2004/february/Cooper/Topical-Antimicrobial-Agents.html> (datum pristupa 11. srpnja 2019.)
23. <https://www.woundsinternational.com/uploads/resources/03983a959705d34a896ec163fff34d9.pdf> (datum pristupa 11. srpnja 2019.)
24. T. Grønseth, L. K. Vestby, L. L. Nesse, E. Thoen, O. Habimana, J. T. Silvola, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* **103** (2017) 58-64.
25. [https://en.wikipedia.org/wiki/Povidone-iodine#cite\\_note-8](https://en.wikipedia.org/wiki/Povidone-iodine#cite_note-8) (datum pristupa 12. srpnja 2019.)
26. <http://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/25655-41-8> (datum pristupa 15. rujna 2019.)
27. P. L. Bigliardi, S. A. Alsagoff, H. Y. El-Kafrawi, J-K. Pyon, C. Wa, M. A. Villa, *Int. J. Surg.* **44** (2017) 260-268.
28. [https://en.wikipedia.org/wiki/Iodinated\\_contrast](https://en.wikipedia.org/wiki/Iodinated_contrast) (datum pristupa 13. srpnja 2019.)
29. S. Y. Lee, C. M. Rhee, A. M. Leung, L. E. Braverman, G. A. Brent, E. N. Pearce, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **100** (2015) 376-383.
30. <https://www.memorangapp.com/flashcards/102318/Physiology+L29-30/> (datum pristupa 14. srpnja 2019.)