

BIOLOŠKI UČINCI RADIONUKLIDA JODA-131

VILENA KAŠUBA

*Institut za medicinska istraživanja i
medicinu rada, Zagreb*

Primljeno 21. listopada 1996.

U radu je prikazano djelovanje radioizotopa joda-131 na organizam, stanicu i na genetski materijal somatskih stanica. Uz akcidentalnu kontaminaciju jodom-131, njegova široka dijagnostička i terapijska primjena pridonose ukupnoj dozi zračenja. Biološka raspodjela ovog radiofarmaka u organizmu ovisi uz ostalo o načinu primjene i o kemijskom i fizikalno-kemijskom obliku radiofarmaka. Već nekoliko minuta nakon aplikacije jod-131 se prenoseći se putem krvi raspoređuje po organizmu. Doza zračenja na krv ovisna je o primijenjenoj aktivnosti joda-131 i o omjeru radioizotopa vezanog na proteine plazme. Nakon ulaska u organizam jod se najviše nakuplja u štitnoj žlijezdi. Učinci ionizirajućeg zračenja na žive stanice proporcionalni su apliciranoj aktivnosti radioizotopa. Intracelularno se radioaktivni raspad odvija u citoplazmi i u karioplazmi i u frakciji ugrađenoj u DNK. Pri indukciji mutacija, dio ugrađen u DNK učinkovitiji je od ostatka kontaminanata, stoga je lokalno pohranjena energija beta/gama-emisije joda-131 važan čimbenik u produkciji trajne promjene genoma stanice.

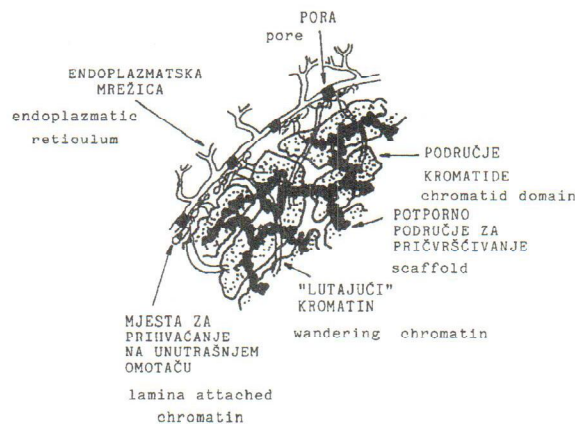
Ključno riječi:
biološka raspodjela u organizmu, štitna žlijezda, genom stanice, radionuklidi, zračenje

U širokom spektru radiotoksičnih polutanata koji prate nuklearne accidente, radioaktivni jod-131 sigurno je pri samom vrhu. Najčešće nekontrolirano ispuštanje u atmosferu tijekom nuklearnih nezgoda omogućava ovom radiopolutantu izrazito široku raspodjelu. Još nam je svjež primjer černobilske havarije tijekom koje je kontaminacija jodom-131, uz ostale kratkoživuće radiopolutante, dospjela i u naše prostore.

Osim nekoliko iznimaka, relativno je malo napravljeno na sustavnom vrednovanju bioloških učinaka joda-131 u ljudi. Štitna žlijezda čovjeka organ je koji zaslužuje posebnu pažnju pri razvoju postupaka radiološke zaštite prilikom nuklearnih nezgoda tijekom kojih postoji mogućnost otpuštanja velikih količina radioaktivnog joda. Doza koju od radioaktivnog joda primi štitna žlijezda dva puta je veća od doze iz prirodnih

izvora zračenja (1). Ukupnoj dozi zračenja, osim akcidentalnih polutanata pridonosi i upotreba joda-131 u dijagnostičke i terapijske svrhe. U terapiji hipertiroidizma jod-131 upotrebljava se od godine 1942., a za terapiju raka od 1946. godine (2-4).

Jod-131 je beta i gama-emiter visoke energije s radioaktivnim (fizičkim) vremenom poluraspada od 8,04 dana (5) i s biološkim vremenom poluraspada od 138 dana (21-200 dana u odraslih osoba) (6). Efektivno vrijeme poluživota u žlijezdi je kraće zbog njegove ugradnje u tiroksin (T_4) i tri-jod-tironin (T_3) koji se otpuštaju u cirkulaciju (7) i nije jednako u svih bolesnika (8). Jod-131 emitira šest beta-čestica po raspadu i prelazi u metastabilan izotop ksenon-131 s poluživotom od 47 pikosekundi (9). Pobuđeni atomi nastali nakon beta emisije emitiraju gama zrake, dovodeći ksenon-131 u stabilno stanje (slika). Gama-komponenta raspada joda-131 sastoji se od ener-



Mjesta izmjene u interfaznoj jezgri (JRK Savage, 1990)
Possible site for interchange within the interphase nucleus

gija od 80 do 723 keV. Oko 80% emitiranih gama-čestica ima energiju od 364 keV, s prodornošću u oko 6 cm deo sloj mekog tkiva. 90% beta-čestica iz joda-131 ima srednju energiju od 0,19 MeV. Beta-čestice takve energije imaju ekstrapolirani raspon od oko 0,4 mm u mekom tkivu (10). Te čestice mogu doseći krvne elemente i oštetiti limfocite. Beta-emisija uzrokuje relativno visoku dozu zračenja za bolesnika (oko 90% ukupne doze), a i gama-emisija upotrijebljena za scintigrafiju štitne žlijezde relativno je visoke energije (364 keV).

METABOLIZAM JODA-131

Metabolizam radionuklida dijeli se u četiri faze: 1. ulazak u organizam (udisanjem, probavnim traktom ili kroz ozlijeđenu kožu); 2. prijenos kroz stanične membrane, to jest apsorpcijom u izvanstaničnu tekućinu; 3. vezivanje ili pohranjivanje u tkivima i 4.

uklanjanje iz organizma: izdisanjem (aerosoli ili plinovi), znojenjem (primarno iz izvanstanične tekućine), mokraćom (samo iz izvanstanične tekućine, ali i u tom slučaju ako su bubrezi ciljani organ), ili fecesom (iz probavnog sustava, neposredno ili putem žuči). Najčešći put ulaska u organizam je probava. Peroralno aplicirani Na^{131}J potpuno se apsorbira iz tankog crijeva i ulazi u izvanstaničnu tekućinu tijekom jednog sata. Vrijeme prijenosa kroz sluznicu ovisi o metabolizmu i probavi osobe te o kemijskim svojstvima komponente. Frakcija koja se može prenositi izlučit će se stolicom (11). Plinovi topljivi u vodi brzo se apsorbiraju kroz membrane plućnih alveola i pojavljuju se u izvanstaničnoj tekućini već nakon nekoliko sekundi. Nakon udisanja radionuklidi prolaze neposredno iz pluća u izvanstaničnu tekućinu ili se izlučuju iz traheobronhijalnih prolaza.

Ukupna kumulirana aktivnost povezana je s tri faze joda-131 (12):

1. inicijalna jodidna faza – ovisi o primljenoj količini joda-131 i o frakciji koja prolazi kroz plazmu, vezana na proteine. Organski jod lagano se katabolizira u anorganski jod ili se izlučuje. Izvorni organi stoga su štitna žlijezda i meka tkiva te sadržaj mokraćnog mjehura (13);

2. organski vezan jod-131 oslobađa se kao mješavina metabolita iz normalne štitne žlijezde ili iz tumorskog tkiva. Taj je proces rezultat metaboličke izmjene ili »breakdowna« izazvanog zračenjem i ulaska u »organski« jodidni prostor (12);

3. kasna jodidna faza rezultat je metaboličkog »breakdowna« organski vezanog radioaktivnog joda (12).

Štitna žlijezda unosi na dan samo onoliko joda-131 koliko ga je u organskom stanju (13). Aktivnost izlučivanja joda-131 može varirati od 30% u slučaju hipertiroidizma do 90% ili više (14).

RASPODJELA JODA-131 U ORGANIZMU

Biološka raspodjela radiofarmaka u organizmu ovisi o mnogim čimbenicima, prije svega o načinu primjene i o njegovu kemijskom i fizikalno-kemijskom obliku. Već nekoliko minuta nakon primjene jod-131 raspoređuje se optokom krvi po organizmu. Nakon peroralne primjene ovaj izotop ulazi u krv, a sve ono što nije ostalo pohranjeno u folikulima štitne žlijezde u velikoj većini izlučuje se tijekom 48 sati mokraćom (15).

Doza zračenja na krv ovisna je o primijenjenoj dozi joda-131 i o omjeru koji je vezan na proteine plazme. Doza joda-131 u krvi raspoređena je u tri dijela: 1. radioaktivnost u obliku jodida; 2. radioaktivnost vezana za proteine i 3. radioaktivnost u štitnoj žlijezdi – tzv. tiroksinska faza (16). Doprinos cirkulirajućeg joda-131 sastoji se od beta i gama doze, dok se doza u štitnoj žlijezdi sastoji samo od gama-zračenja.

Nakon početnog klirensa joda-131 kao jodida, prisutna radioaktivnost (80–90%) uglavnom je vezana za proteine. Ta razina varira od osobe do osobe, a u nekih se mijenja s vremenom. Za procjenu gama-doze u cirkulaciji nužno je poznavati koncentraciju joda-131 u tijelu. Doza joda-131 procijenjena je u odnosu na veličinu štitne žlijezde i vezivanje joda-131. Unatoč tomu teško je odrediti primljenu dozu zračenja zbog nehomogene raspodjele izotopa, odnosno zbog vezivanja na štitnu žlijezdu kao

ciljno tkivo. Gama-doza u štitnoj žlijezdi ovisi o unesenoj količini i efektivnom vremenu poluraspada radioizotopa (16). Procjena doze za čovjeka, koja potječe od radioaktivnih polutanata, temelji se obično na matematičkim modelima definiranih anatomskih, fizioloških i metaboličkih značajki.

Uz kontaminaciju jodom-131 tijekom nezgode, njegova široka primjena u dijagnostici i terapiji pridonosi ukupnoj dozi zračenja na populaciju. U dijagnostičke svrhe daje se 37-185 MBq. Prema ICRP-30 (17) godišnja granica za jod-131 je 1 MBq unesen kroz probavni sustav i 2 MBq unesena udisanjem (18). U terapijske svrhe bolesnik prima veće aktivnosti, 925-7400 MBq (25-200 mCi) (19,20). Terapijska doza temelji se na težini štitne žlijezde, dvadesetčetverosatnom vezivanju joda-131 u štitnu žlijezdu i efektivnom poluživotu u štitnoj žlijezdi. Danas se terapijska doza određuje na osnovi mjerenja veličine štitne žlijezde s pomoću ultrazvučnog skenera visokog razdvajanja (21). Natrijev jodid primjenjuje se pri hipertireozii i karcinomu štitne žlijezde i pripadajućim metastazama.

Djelotvornost terapije jodom-131 odnosi se izravno na njegovo unošenje («uptake») u folikularne stanice štitne žlijezde. Primjenom joda-131, većina beta zračenja, ali samo 10% gama-zračenja apsorbirana je u štitnoj žlijezdi, a učinci ionizirajućeg zračenja na žive stanice razmjerni su dozi joda-131 (22). Intracelularno radioaktivni raspad joda-131 zbiva se u citoplazmi i u karioplazmi, ali i u frakciji ugrađenoj u DNK. Pri indukciji mutacija upravo taj dio ugrađen u DNK učinkovitiji je od ostatka kontaminanata. Takvi rezultati pokazuju da je lokalno pohranjena energija poput beta/gama-emisije joda-131 veoma važan čimbenik u izazivanju trajne promjene genoma stanice.

KROMOSOMSKE ABERACIJE U LIMFOCITIMA PERIFERNE KRVI KAO MJERA DOZE ZRAČENJA

Analiza kromosomskih aberacija praktična je metoda biološke dozimetrije. Na tome se mnogo radi od ranih šezdesetih godina (23). Uzorak limfocita iz periferne krvi pobuđuje se na rast i diobu u kulturi, pa aberantni kromosomi mogu biti uočeni u vrijeme metafaze stanične diobe otprilike 48 sati nakon početka kultiviranja.

Postoji nekoliko razloga zašto se radi s limfocitima. Prisutnost limfocita u optoku krvi i njihova pokretljivost mogu odražavati prosječnu dozu na čitavo tijelo u slučaju djelomičnog ozračivanja organizma. Osim toga, budući da se limfociti u optoku krvi normalno ne dijele, oštećena stanica može se vidjeti mjesecima, a katkada i godinama nakon izlaganja zračenju (24, 25). Tip oštećenja specifično je uzrokovan zračenjem i podaci iz istraživanja na životinjama i u bolesnika ozračenih u medicinske svrhe pokazuju usporedive vrijednosti *in vivo* i *in vitro* (26).

Stupanj radijacijskog oštećenja procjenjuje se prema broju induciranih i neopravljenih dvoančanih lomova molekule DNK. Broj tih lomova ovisi o fizikalno-kemijskim procesima prijenosa energije i o kompeticiji radikala. Uspješnost popravka ovisi o metabolizmu stanice tijekom i nakon ozračivanja. U mehanizmu popravka dvoančanih lomova u stanicama sisavaca sudjeluju dva mehanizma: rekombinacija i povezivanje (27). Prema dosadašnjim saznanjima smatra se da postoje četiri moguća područja spajanja slomljenog para kromosoma: površinska zona između područja kromatina, potporna područja za pričvršćivanje, mjesta za prihvaćanje na unutarnjem omotaču

DNK i »lutajuće« DNK (28). Uz dvolančane lomove redovito su prisutni i jednolančani lomovi. Oni se u pravilu popravljaju bez pogreške. Primarni lomovi nastaju prolaskom ionizirajuće čestice blizu interfaznog kromosoma ili kroza nj. Lomovi mijenjaju primarnu strukturu kromosoma. Prespajanjem mogu se oblikovati specifične izmjene ili mogu ostati otvoreni lomovi u obliku delecija. Dio dvolančanih lomova potječe od dva jednolančana loma nastala na komplementarnim lancima DNK, djelovanjem dviju nezavisnih čestica (28).

Iz brojnih literaturnih podataka poznato je da je broj dvolančanih lomova molekule DNK, kao i strukturnih aberacija kromosoma proliferativno sposobne stanice ljudskog, životinjskog ili biljnog organizma, direktno proporcionalan s apsorbiranom energijom gama- i X-zračenja. Isti ili vrlo slični odnosi prisutni su i u uvjetima *in vitro* izloženosti ljudskih ili životinjskih stanica poznatim dozama gama i X-zračenja. Situacija je mnogo složenija kada se radi o otvorenim izvorima zračenja, odnosno o zračenju koje potječe od radionuklida ugrađenih u organizam. Pritom se pojavljuju dva osnovna problema. Prvi je nehomogena raspodjela i ugradnja radioizotopa u organizmu te vrlo često selektivno nakupljanje u pojedinim organima, poput radioizotopa joda-131 u štitnoj žlijezdi. Drugi je problem vrijeme ozračivanja stanica i tkiva u organu s nakupljenim radioizotopom.

Oštećenja kromosoma jodom-131

Oštećenja limfocita izazvana zračenjem u bolesnika koji su primili radionuklid ovise ne samo o ukupnoj energiji oslobođenoj u organizam već i o lokalizaciji izotopa. Limfociti su izloženi višim dozama nego stanice u drugim tkivima i organima (29). *Blackwell i suradnici* (30) smatraju da je ozračivanje limfocita selektivno. Oštećenje limfocita nakon oralne primjene joda-131 veće je nego što bi se očekivalo kad bi sva oslobođena aktivnost bila ravnomjerno raspoređena po organizmu (30). *Oishi i Pomerat* (23) izvijestili su da nema promjena u broju kromosoma, ali su uočili porast kromatidnih aberacija. Do istog zaključka došli su i *Cantolino i suradnici* (31). Ispitivanja elektronskim mikroskopom pokazala su da jod-131 uzrokuje difuzna oštećenja (32). Prema *Blackwellu i suradnicima* (30), ukoliko je srednja doza za čitavo tijelo po bolesniku oko 10,6 milirada raspoređena ravnomjerno, očekuje se manje od jednog dicentričnog kromosoma na 100 limfocita. Poluživot limfocita koji nose dicentrične kromosome je oko 36 mjeseci (33), a srednja frekvencija dicentričnih kromosoma raste mjesec dana nakon primjene radioizotopa. Doza na ciljni organ uvelike je određena nakupljenom aktivnošću u ostatku organizma, uključivši one dijelove organski i anorganski vezanih faza joda-131 za koje se pretpostavlja da su jednoliko raspoređene i da ti organi imaju nakupljene aktivnosti proporcionalne njihovoj relativnoj težini.

KANCEROGENI UČINCI JODA-131 NA STANICU

Ionizirajuće zračenje uzrokuje niz različitih tipova raka u tkivima organizma. Unatoč tomu još postoje suprotnosti u ocjenjivanju rizika pojave i nastanka raka, posebno kod niskih doza ionizirajućeg zračenja. Postoji samo nekoliko istraživanja koja su dovoljno pouzdana, odnosno gdje je vrijeme praćenja promjena dovoljno dugo i uzorak dovolj-

no velik; to su Japanci koji su preživjeli eksploziju atomske bombe (91.000 ljudi), bolesnici s ankilozantnim spondilitisom (14.000 ljudi) i bolesnice s rakom grla maternice (180.000 žena). Za navedene grupe napravljene su procjene rizika od pojave leukemija (isključujući kronične limfatičke leukemije za koje se smatra da se ne pojavljuju kao posljedice zračenja), raka štitne žlijezde, dojke, pluća i kostiju te odgovarajuće procjene rizika za rak gušterače, debelog crijeva, jetre, bubrega i želuca (34-36).

Malo se zna o djelovanju joda-131 na genetski materijal. Sustavna istraživanja kancerogenih učinaka zračenja na čovjeka i laboratorijske životinje pokazala su da se učinci mijenjaju s dozom, uvjetima izloženosti zračenju, s vrstom, sa spolom, s dobi i s rizikom za pojedino tkivo (35). Podaci pokazuju da za neke tipove karcinoma frekvencija pojave tumora može rasti linearno, bez obzira na dozu (37) te da ukupno vrijeme rizika po jedinici doze može biti znatno veće negoli se smatralo ranije (38). Unatoč tomu, ne vrijedi isto pravilo za sve tipove raka. Primjerice, rizik od pojave leukemija u prvom desetljeću nakon zračenja ovisi o hematološkom tipu i o dobi pojedinca u vrijeme izlaganja zračenju (39). U procjenjivanju porasta rizika od pojave maligne bolesti nakon malih doza zračenja upotrebljavaju se modeli ekstrapolacije temeljeni na pretpostavci o povezanosti doze s pojavom raka. Model koji preporučuje National Academy of Science (38) jest višestruki model koji uzima u obzir i rizik smrtnosti od pojedine vrste raka u normalnoj populaciji, dozu zračenja, funkciju doze koja je linearna za sve tipove raka osim za leukemije, linearno-kvadratnu funkciju doze za leukemije, spol, dob i vrijeme izloženosti zračenju. Iz literature je vidljivo da se pojedini autori ne mogu složiti o vremenu pojavljivanja leukemija kao posljedica terapije jodom-131 (40-45). Tako se primjerice tvrdi da nema leukemija u odraslih osoba koje su primile dozu ispod 80 rada (40), dok *Pochin i suradnici* (43) to opovrgavaju. *Hall i suradnici* (46-48) u jednom od svojih istraživanja pokazali su da nema značajne povezanosti između primijenjene doze radioizotopa i pojave raka dojke, želuca, mokraćnog mjehura i bubrega. *Holm i suradnici* (49) pratili su pojavu karcinoma štitne žlijezde u ljudi koji su od 1951. do 1969. godine bili izloženi niskim dozama joda-131 u odnosu prema normalnoj populaciji. Rizik od karcinoma štitne žlijezde opada s vremenom nakon izloženosti zračenju, pa je zaključeno da je jod-131 puno manje djelotvoran u izazivanju karcinoma štitne žlijezde u ljudi negoli vanjsko fotonsko zračenje.

Povećanje pojave raka štitne žlijezde zabilježeno je među djecom izloženom djelovanju ionizirajućeg zračenja zbog terapije tumora štitne žlijezde (50, 51), povećanih krajnika (52), hemangioma kože (53) i među preživjelima nakon eksplozije atomske bombe u Hirošimi i Nagasakiju (54). Nasuprot tomu, nakon izlaganja odraslih osoba ionizirajućem zračenju, nije zabilježena ovisnost doza-učinak. Mali porast zabilježen je među kineskim zdravstvenim radnicima izloženim djelovanju X-zraka (55), među bolesnicama s malignim tumorom grla maternice (56) i među mlađim odraslim osobama oboljelim od Hodgkinove bolesti (57). Nije zabilježen povećani rizik karcinoma štitne žlijezde u osoba starijih od 20 godina, koje su preživjele eksploziju atomske bombe (54).

Učestalost raka štitne žlijezde u djece iz Bjelorusije porasla je nakon nuklearne nezgode u Černobilu sa dva do četiri slučaja od godine 1986. na 66 slučajeva u godini 1992. (58-60). Ispitan je *in vivo* učinak djelovanja joda-131 na stvaranje mikronukleusa u limfocitima periferne krvi. Zabilježen je značajan porast frekvencije mikronukleusa u limfocitima periferne krvi djece iz Bjelorusije četiri dana nakon terapije karcinoma štitne žlijezde jodom-131 (61). Primijenjene su aktivnosti od 1 do 7 GBq s prosječnom dozom na koštano srž od 65 do 390 mGy. Nakon primjene joda-131

došlo je u prosjeku do trostrukog porasta, ali i do sedmerostrukog porasta u pojedinim slučajevima. Porast frekvencije mikronukleusa u ovisnosti o rasponu doza joda-131 od velikog je interesa s obzirom na to da je mikronukleus uzrokovan niskim dozama (oko 65 mGy). Unatoč značajnu porastu karcinoma štitne žlijezde u djece pet godina nakon nezgode u nuklearnom reaktoru u Černobilu (59, 60), ostaje nejasno koliki je doprinos joda-131 (59, 62). Ni nakon viših terapijskih doza (51, 63) nije zabilježen porast karcinoma štitne žlijezde pet godina nakon izlaganja zračenju. Značajan i nagao porast uočen u Bjelorusiji tijekom pet godina nakon nezgode vjerojatno se može objasniti i pojačanim praćenjem (63, 64). Istraživanja koja procjenjuju dozu na štitnu žlijezdu pojedinih osoba pomažu u rasvjetljavanju čimbenika koji uzrokuju porast karcinoma. Iako su doze na koštanu srž bile znatno niže od onih na štitnu žlijezdu, zanimljivo je da pojava leukemija u djece u Bjelorusiji nije bila viša u razdoblju od godine 1986-1991. nego u razdoblju od godine 1979-1985. (65).

Znanstvenici su pratili posljedice zračenja na stanovništvo i povećani rizik od pojave karcinoma nakon ispitivanja nuklearnog oružja na Maršalskom otočju. Važno je istaknuti da u tom slučaju doza većinom potječe od gama-zračenja i kratkoživućih radionuklida, a ne od joda-131 (66).

U višegodišnjem istraživanju 4800 djece izložene zračenju nakon nuklearnih pokusa u pustinji Nevade u SAD-u, zabilježeno je malo, ali ne značajno povećanje karcinoma štitne žlijezde nakon srednje doze od 0,17 Gy (62, 67).

Frekvencije kromosomskih aberacija u limfocitima periferne krvi bolesnika tretiranih radioizotopom jod-131 pokazale su porast učestalosti strukturnih aberacija kromosoma uz znatne individualne razlike (68).

Slične rezultate daju i studije drugih autora (10, 30, 69, 70).

ZAKLJUČAK

Upotreba kromosomskih aberacija za procjenu izloženosti zračenju od interno pohranjenog radionuklida joda-131 u ljudi jedinstveni je problem. Prvo, raspodjela i doza na pojedine stanice ovisna je o upotrijebljenom radionuklidu, njegovu djelovanju na organizam, metaboličkom stanju osobe i o kemijskom i o fizičkom obliku tvari. Drugo, zbog individualnih razlika nemoguće je pouzdano procijeniti dozu zračenja koju primi osoba čak ako je poznata ekspozicija i ako su poznati fizički i kemijski oblik radionuklida. Za nejednoliko pohranjene radionuklide važno je uočiti da je doza zračenja nejednolika i da ni limfociti upotrijebljeni za procjenu doze zračenja nisu jednoliko raspoređeni po organizmu (u krvi, organima i limfnim čvorovima). Da bi se procijenila doza zračenja u limfocitima mora se znati raspodjela radionuklida. Lokalno pohranjena energija beta/gama emisije joda-131 važan je čimbenik u produkciji trajne promjene genoma stanice, ali nije i jednostavan odraz nakupljene doze na krv i druge organe.

LITERATURA

1. Hebrang A, Petrović F. Radijacija i zaštita u medicinskoj dijagnostici. Praxis medica, Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, 1987:104.
2. Hamilton JC, Laurence JH. Recent clinical developments in the therapeutic application of radiophosphorus and radioiodine (Abstract) J Clin Invest 1942; 21:624.
3. Hertz S, Roberts A. Application of radioactive iodine in therapy of Greaves disease (Abstract) J Clin Invest 1942;21:624.
4. Seidin SM, Marinelli LD, Oshry E. Radioactive iodine therapy effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. J Am Med Assoc 1946;132:838-47.
5. Kocher DC. Nuclear Decay Data for Radionuclides Occuring in Routine Releases from Nuclear Fuel Cycle Facilities. Oak Ridge National Laboratory Rep. ORNL/NUREG/TM-102.1977.
6. Rosenberg G. Biologic Half-life of ¹³¹I in the Thyroid of Healthy Males. J Clin Endocrinol Metab 1958;18:516-21.
7. Blomgren H, Wasserman J, Petrini B, von Stedingk L-V. Blood lymphocyte population following ¹³¹I treatment for hyperthyroidism. Acta Endocrinol 1991;124:152-8.
8. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. N Engl J Med 1983; 309:937-41.
9. Lederer CM, Shirley VS. A Table of the Isotopes, 7 th ed., Wiley, New York, 1978: 655-9.
10. Blomgren H. Role of monocytes in the modulation of mitogenic responses of human blood lymphocytes by Ru 41.740, a glucoprotein extract of Klebsiella pneumoniae. Immunol Immunopharmacol (EOS) 1985;5:169-75.
11. Fabrikant JJ. Radiobiology. Metabolism of radionuclides. Chicago, Medical Publishers Inc. 1972: 328-30.
12. Smith T, Edmonds CJ. Radiation dosimetry in the treatment of thyroid carcinoma by ¹³¹I. Radiat Prot Dosim 1983;5(3):141-9.
13. Johnson JR. Radioiodine dosimetry. J Radioanal Chem 1981;65(1-2):223-38.
14. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR. Ionizing Radiation Sources and Biological Effects. United Nations: New York, 1977.
15. Lillehook B, Blomgren H. Strong stimulation of CBA lymphocytes in the mixed lymphocyte interaction with cells from the H-2 identical strain C3H. Scand J Immunol 1974;3:637.
16. Green M; Fisher M, Miller H. Blood radiation dose after ¹³¹I therapy of thyrotoxicosis. Calculations with reference to leukaemia. 1961;2:210-5.
17. International Commission on Radiological Protection, ICRP. Limits for intakes of radionuclides by workers. Annals of ICRP, Pergamon Press: Oxford, 1979.
18. International Radiation Protection Association, IRPA. IRPA Seventh International Congress of the International Radiation Protection Association, Sydney, 1988. Radiat Prot Practice Vol.2. Pergamon Press:Sydney-Oxford-New York, 1988: 747-50.
19. Beierwaltes WH. The treatment of thyroid carcinoma with radioactive iodine. Semin Nucl Med 1978;8:79-94.
20. Bland WH. Treatment of malignant thyroid disease. Semin Nucl Med 1979;9:95-9.
21. Yokohama N, Nagayama Y, Kakezono F. i sur. Determination of the volume of the thyroid gland by a high resolution ultrasonic scanner. J Nucl Med 1986;27:1475-9.
22. Bayraktar M, Gedik O, Akalin S. i sur. The effect of radioactive iodine treatment on thyroid C cells. Clin Endocrinol 1990;33:625-30.
23. Oihishi H, Pomerat MC. Chromosomal studies on human leucocytes following treatment with radioactive iodine *in vivo* and *in vitro*. In: R. Harris, ed. Cytogenetics of Cells in Culture. Vol.3., New York, Academic Press, 1964:137-54.
24. Awa AA. Review of Thirty Years Study of Hiroshima and Nagasaki Atomic Bomb Survivors.II. Biological Effects. Chromosomal Aberrations in Somatic Cells. J Radiat Res 1975;16(suppl):122-31.
25. Tanaka K, Kamada N, Ohkita T, Kuramoto A. Non random distribution of chromosome breaks in lymphocytes of atomic bomb survivors. J Radiat Res 1983;24:291-304.

26. *Lloyd DC*. Biological dosimetry. Post-graduate Radiological Protection Course. Lecture notes. Ed. National Radiological Protection Board. NRPB Chilton, Didcot, 1992:4.
27. *Bryant PE*. Repair and misrepair of DNA double-strand breaks in relation to the induction of chromosomal aberrations. Proceedings of the British Institute of Radiology. Brit J Radiol 1990;63:912–5.
28. *Savage JRK*. Mechanisms of chromosome aberrations. Prog Clin Biol Res 1990; 340B:385–96.
29. *Brenner H, Sachs HS*. Generalized microdosimetric calculations of cell-to-cell variance. Radiat Prot Dosim 1994;52:21–4.
30. *Blackwell N, Stevenson AC, Wiemik G*. Chromosomal findings in patients treated with small doses of iodine-131. Mutat Res 1974;25:397–402.
31. *Cantolino SJ, Schmickel RD, Ball M, Cizar CF*. Persistent chromosomal aberrations following radioiodine therapy for thyrotoxicosis. New Engl J Med 1966;275:739–45.
32. *Lewitus Z, Rechnic J*. Electron-microscopic and isotopic evidence for a difference between the radiobiological effects of iodine-131 and iodine-125. In: R. Hofer ed. Radioactive Isotope in Klinik und Forschung. Band II. Vienna: Urban and Schwarzenberg, 1975; 44–51.
33. *Stevenson AC, Bedford J, Dolphin GW, Purrott RJ et al*. Cytogenetic and scanning study of patients receiving intraarticular injections of gold-198 and yttrium-90. Ann Rheum Dis 1973;32:112–23.
34. *United Nations Scientific Committee on Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR*. Genetic and Somatic Effects of Ionizing Radiation. Annex B: Dose-Response Relationships for Radiation-induced Cancer. New York:United Nations;1986:165–262.
35. *United Nations Scientific Committee on Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR*. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation. New York:United Nations; 1988. Report E.88.IX.7.
36. *Coggle JE*. Medical effects of low doses of ionizing radiation. Rad Prot Dosim 1990;30(1):5–12.
37. *Upton AC*. Radiobiology and Radiation Protection: The Past Century and Prospects for the Future. Lecture 13 in the Lauriston Taylor Lecture Series in Radiation Protection and Measurements. National Council on Radiation Protection and Measurements, Washington DC. 1989.
38. *National Academy of Sciences-National Research Council, NAS/NRC*. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR V). In: "Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation". National Academy Press, Washington, DC. 1990.
39. *Ichimaru M, Ishiharu I*. Leukemia and related disorders. J Radiat Res 1975;1:164.
40. *Tompkins E*. Late effects of radioiodine therapy. In: Cloutier RJ, Edwards CL, Snyder WS, eds. Medical Radioisotopes: Radiation Dose and Effects. US Atomic Energy Commission, 1970:431–40.
41. *Brincker H, HS Hansen, Andersen AP*. Induction of leukaemia by ¹³¹I treatment of thyroid carcinoma. Br J Cancer 1973;28:232–7.
42. *Dobys BM, GE Sheline, JB Workman et al*. Malignant and benign neoplasms of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: A report of the cooperative thyreotoxicosis therapy. Follow up study. J Clin Endocr Metab 1974;38.
43. *Pochin EE, Kermode JC*. Protection problems in radionuclide therapy: the patient as a gamma-radiation source. Brit J Radiol 1975;48:299–305.
44. *Edmonds CJ, Smith T*. The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. Brit J Radiol 1986;59:45–51.
45. *Glanzmann Ch*. Subsequent malignancies in patients treated with 131-iodine for thyroid cancer. Strahlenther Onkol 1992;168(6):337–43.
46. *Hall P, Holm L-E, Lundel G, Ruden B-I*. Tumors after radiotherapy for thyroid cancer. Acta Oncol 1992;31(4):403–7.
47. *Hall P, Berg G, Bjelkengren G, et al*. Cancer mortality after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. Int J Cancer 1992;50:886–90.
48. *Hall P, Mattsson A, Boice Jr. JD*. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131. Radiat Res 1996;145:86–92.
49. *Holm LE, Wilkund KE, Lundel GE, et al*. Cancer Risk in Population Examined With Diagnostic Doses of ¹³¹I. J Natl Cancer Inst 1989;81:302–6.
50. *Ron E, Modan B, Preston D, Alfandary E, Stovall M, Boice Jr. JD*. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. Radiat Res 1989;120:516–31.
51. *Tucker MA, Morris Jones PH, Boice Jr. JD. Et al*. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. Cancer Res 1991;51:2885–8.

52. Schneider AB, Ron E, Lubin J, Stovall M, Gierlowski TC. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:362-9.
53. Lundell M, Hakulinen T, Holm L-E. Thyroid cancer after radiotherapy for skin hamangioma in infancy. *Radiat Res* 1994;140:334-9.
54. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E. et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res* 1994;137:S17-S67.
55. Wang J-X, Inskip PD, Boice Jr. JD, Li B-X, Zhang J-Y, Fraumeni Jr. JF. Cancer incidence among medical diagnostic X-ray workers in China, 1950 to 1985. *Int J Cancer* 1990;45:889-95.
56. Boice Jr. JD, Engholm G, Kleinerman RA. et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 1988; 116:3-55.
57. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid disease after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991;325:599-605.
58. Reiners C, Biko J, Bauer W. et al. Radioiodine treatment of advanced thyroid cancer in children from Belarus living in highly contaminated areas. *Eur J Nucl Med* 1994;21:743.
59. Boice Jr. JD, Linet M. Fallout from Chernobyl. *Br Med J* 1994;309:1300.
60. Williams ED. Thyroid cancer in children increased dramatically in Belarus. *Br Med J* 1994;309:1298.
61. Wuttke K, Streffer C, Muller W-U, Reiners C, Biko J, Demidchik E. Micronuclei in lymphocyte of children from the vicinity of Chernobyl before and after ¹³¹I therapy for thyroid cancer. *Int J Radiat Biol* 1996;69(2):259-68.
62. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation. Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. United Nations, New York, 1994.
63. Ron E, Lubin H, Shore RE. et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141:259-77.
64. Ron E, Lubin J, Schneider AB. Thyroid cancer incidence. *Nature* 1992;360:113.
65. Ivanov EP, Tolochko G, Lazarev VS, Shuvaeva L. Child leukaemia after Chernobyl. *Nature* 1993;365:702.
66. Robins J, Adams WH. Radiation effects in the Marshall Islands. In: Nagasaki S. ed. Radiation and the Thyroid. Excerpta Medica, Tokyo, 1989:11-24.
67. Kerber RA, Till JE, Simon SL. et al. A cohort study of thyroid disease in relation to fallout from nuclear weapons testing. *J Am Med Assoc* 1993;270:2076-82.
68. Kašuba V. Genotoksični učinak ¹³¹I na ljudske limfocite. (PhD Thesis). Zagreb: Zagreb University, 1995.
69. Barrios L, Caballin MR, Miro R. et al. Cytogenetic effects of radiotherapy: frequency and types of chromosome aberrations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:371-5.
70. Blomgren H, Petrini B, Wasserman J. et al. Changes in the blood lymphocyte population following ¹³¹I treatment for nodular goitre. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:209-15.

Summary

BIOLOGICAL EFFECTS OF RADIONUCLIDE IODINE-131

Radionuclides released into the biosphere by local sources are added to artificial radionuclides introduced by atmospheric nuclear weapon tests or nuclear accidents. The main polluters are nuclear industry reprocessing plants and nuclear power stations. Other sources are hospitals using radionuclides for diagnostics and therapy. This article presents the effects of radioisotope iodine-131 on a living organism, on the cell and on the genetic material within the cell. Beside the accidental iodine-131 contamination, its wide diagnostic and therapeutic application attributes to the total radiation dose. The biological distribution of this radiopharmaceutical in the body depends on the way of use and on the and physical and chemical shape of this radiopharmaceutical. A few minutes after the

administration, all iodine ingested or inhaled is rapidly absorbed by blood. The irradiation dose in blood depends on the administered amount of ^{131}I and the fraction passing into the plasma as protein-bound ^{131}I . After entering the organism, iodine mostly accumulates in the thyroid gland. The effects of ionized radiation on living cells are proportional to the dosage of ^{131}I . Intracellular radioactive decay occurs in cytoplasm, in karyoplasm, and in the DNA molecule incorporated fraction. Beside the damage resulting from the deposition of radiation energy, ^{131}I causes biological damage when it decays while the isotope is incorporated into the DNA of human cells. Certain β/γ -emitting isotopes such as ^{131}I may be particularly hazardous when incorporated into DNA. Incorporation of radioactively labeled compounds into the DNA leads to highly selective irradiation of the nucleus of the proliferating cells. This produces pronounced biological damage as the genetic material in the cell nucleus constitutes the most radiosensitive target within the cell.

Key terms:

biological distribution in the body, cell nucleus genetic material, radionuclides, radiation, thyroid gland

Requests for reprints:

Vilena Kašuba
Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada
Laboratorij za mutagenezu
Ksaverska cesta 2, pp 291
10001 ZAGREB
Tel: 434 188/ Fax: 274 572