

## INTERNA KONTAMINACIJA MEDICINSKI ZNAČAJNIM RADIONUKLIDIMA

A. Duraković

*Odjel za nuklearne znanosti, Istraživački institut, Sveučilište  
za medicinske znanosti SAD-a, Medicinski fakultet F. Edwarda Herberta,  
Bethesda, Maryland, SAD*

*(Primljeno 10. VII 1985)*

Sve češća primjena radioaktivnih izotopa u industriji, znanosti i medicini i mogućnost kontaminacije biosfere produktima nuklearne fisije iz radioaktivnih padavina kao rezultat nuklearnih pokusa predmet su zanimanja medicinskih stručnjaka. Među opasnosti koje prijete od radionuklida inkorporiranih u ciljnim organima spadaju različita oštećenja tkiva od ionizirajućeg zračenja i posebice maligne promjene na mjestima njihove retencije. U ovom se prikazu daju smjernice za razumijevanje mehanizama i postupaka nakon interne kontaminacije medicinski značajnim radionuklidima.

Između više od 400 radioaktivnih izotopa koji se ispuštaju u biosferu prilikom nuklearnih eksplozija četrdesetak ih može biti opasno za čovjeka. Njihova organspecifičnost, dugo fizičko i biološko vrijeme poluraspada i patološke i kliničke promjene u organima u kojima se ugrađuju od neposrednog su značenja za preventivnu i kliničku medicinu.

Razmatraju se relevantni aspekti fizikalnih i metaboličkih osobina različitih radionuklida kao što su putovi njihovog ulaska u organizam, metabolizam i putovi eliminacije. Također se govori o ingestiji i gastrointestinalnoj apsorpciji, o inhalaciji i transalveolarnom ulasku u krvotok, o dermalnoj apsorpciji i ulasku putem kontaminiranih rana, te o direktnom ulasku radionuklida u krvotok putem injekcije u slučajevima pogrešne primjene.

U članku se govori o sprečavanju gastrointestinalne apsorpcije, kao i o mogućnostima terapije za eliminiranje radionuklida iz probavnog sustava ispiranjem želuca, primjenom emetika i laksativa i sredstvima na bazi ionske izmjene. Mobilizacija iz dišnog trakta, naročito u slučajevima kontaminacije aktinidima podrazumijeva među inim mjerama terapije primjenu aerosola, keliirajućih sredstava i ispiranje pluća. Uklanjanje radionuklida koji se već nalaze u krvotoku i ekstracelularnoj tekućini omogućava terapija dilucijom izotopa, upotreba blokirajućih sredstava, hormonskih preparata i diuretika te nadomjesna terapija. O eliminaciji radionuklida iz mjesta njihove retencije u organima govori se u okviru pregleda kompleksirajućih sredstava koja se mogu nabaviti kao što su dietilentriaminpentaocena kiselina (DTPA),

dimerkaptopropanol (BAL), desferioksamin (DFOA) i novi lipofilni agensi koji djeluju intracelularno, posebice lipofilni derivati paraaminokarboksilne kiseline (PACA), liposomi, sulfonirani tetramerni kateholamidi (LICAMS), sintetski kateholamidni kelatori i prirodni kelati izolirani iz kultura raznih mikroorganizama. Njihovu djelotvornost u liječenju interne kontaminacije tek treba odrediti u eksperimentalnim i kliničkim istraživanjima.

Metabolizam radioaktivnih izotopa koji se stvaraju u procesu nuklearne fisije područje je interdisciplinarnog istraživanja već više od četiri desetljeća i biomedicinske implikacije interne kontaminacije organotropnim radionuklidima stalan su izvor brojnih podataka o mehanizmima i terapijskom postupku s radioizotopima nataloženim u unutrašnjosti organizma.

Pri nuklearnoj eksploziji ispušta se u biosferu više od 400 radioaktivnih izotopa (1). Između njih četrdesetak je potencijalno opasno za čovjeka. Za medicinsku znanost naročito su zanimljivi oni izotopi koji zbog svoje organospecifičnosti i duga vremena poluraspada mogu dovesti do ireverzibilnog oštećenja tkiva ili izazvati maligne promjene. Radioaktivne padavine, neposredno nakon eksplozije ili kasnije, dovode do taloženja radioaktivnog materijala u vanjskom ljudskom okolišu odakle on može ući u ljudski organizam kroz usta ili parenteralnim putem (rane, udisanje). Kontinuirana izloženost unutrašnjih organa i tkiva zračenju od inkorporiranih radioizotopa može dovesti do raznih patoloških stanja, kao što su maligne neoplazme. Inkorporirani radionuklidi djelomično nestaju u procesima radioaktivnog raspada i biološke eliminacije. Ovi procesi međutim nipošto ne utječu na smanjenje oštećenja prouzročenih zračenjem onih izotopa čije dugo vrijeme poluraspada i postojana ugradnja u tkivu zahtijevaju primjenu terapije da bi se odstranili iz kontaminiranog organizma. Visoka organospecifičnost nekih fizijskih produkata dovodi u određenim tkivima do oštećenja od zračenja, dok radionuklidi koji se jednolično raspodjeljuju u tjelesne tekućine uzrokuju relativno jednoliku izloženost organa zračenju. Jedni radionuklidi izazivaju mjerljiva oštećenja ubrzo nakon svoje ugradnje u tkiva koja su jako osjetljiva na zračenje, dok drugi mogu izazvati somatske i genetske promjene svojim kasnim djelovanjem. S biomedicinskog stajališta problem interne kontaminacije zahtijeva pristup koji će prvenstveno voditi računa o organospecifičnosti radionuklida, a tek onda o njihovim fizikalnim ili kemijskim karakteristikama. Naime, razni radioizotopi istog elementa konačno se inkorporiraju u posve različite organe. Sudbina radioizotopa, međutim, ovisit će o raznim faktorima, kao npr. o njihovoj kemijskoj i fizikalnoj prirodi, topljivosti, veličini čestica, homeostazi, tipu raspada, biološkoj dekorporaciji i eliminaciji iz kontaminiranog organizma. Neki fizijski produkti ponašat će se poput svojih stabilnih homologa u normalnom organizmu i regulirat će ih isti mehanizmi homeostaze, dok će drugi biti potpuno strani strukturnim elemen-



tima normalnog organizma i njihova će inkorporacija i eliminacija iz organizma biti predmetom drugih, često nehomeostatskih, eliminacijskih procesa. Radioizotopi čije djelovanje nije usmjereno na specifične ciljane organe brzo se odstranjuju iz organizma procesima prirodne eliminacije. To međutim nije pravilo, jer se neki vrlo organspecifični radioizotopi (npr. jod) koncentriraju u svojim prirodnim ciljnim organima — štitnjači, dok drugi radionuklidi kojih pod normalnim okolnostima nema u prirodi (npr. plutonij) mogu pokazivati visoku organspecifičnost, a osteotropna svojstva su im zahvaljujući metabolizmu slična onima normalnih sastojaka kalcificiranog tkiva. Ugradnja ovakvih radioizotopa u ciljane organe može dovesti do znatnog oštećenja tkiva budući da neki od njih imaju izvanredno dugo vrijeme poluraspada i raspadaju se korpuskularnim (alfa i beta) zračenjem, s vrlo vjerojatnom posljedicom razvoja malignih promjena u tkivima osjetljivim na radioaktivno zračenje.

Radioizotopi koji potječu iz nuklearne fisije raznose se u organizmu krvotokom nakon što budu uneseni ingestijom, inhalacijom ili preko kontaminiranih rana. Domet njihovog ulaska u unutrašnjost organizma ovisi o njihovim fizikalnim svojstvima i topljivosti u tjelesnim tekućinama. Konačno mjesto njihovog taloženja u tkivu određuju njihove kemijske karakteristike. Razni radioizotopi imaju različite putove ulaska u organizam, jedni se prvenstveno apsorbiraju u sluznici probavnih organa (kalcij, stroncij, jod, cezij i drugi), drugi ulaze u krvnu struju putem dišnog sustava (aktinidi), dok treći ulaze u tjelesne tekućine u prvom redu putem rana ili direktnom intravaskularnom primjenom. Većina fisijskih produkata brzo se eliminira iz tijela nakon prvih radioaktivnih padavina pa s biomedicinskog stajališta glavnu opasnost predstavljaju radioizotopi koji se odlikuju visokom organspecifičnošću i dugim vremenom poluraspada kao što su cezij-137, stroncij-90, itrij-90, ugljik-14, tricij, jod-131 i transuranski elementi koji neminovno izazivaju patološke promjene, kao npr. maligne tumore, te spontane i inducirane mutacije kao posljedicu svoga genetskog djelovanja u kontaminiranom organizmu.

#### PUTOVI ULASKA I RASPODJELA

Postoje četiri glavna puta interne kontaminacije: 1. ingestija i gastrointestinalna apsorpcija, 2. inhalacija i transalveolarni prijenos u krvotok, 3. dermalna apsorpcija i 4. ulaz u unutrašnjost organizma kroz rane ili direktnom injekcijom u krvotok.

##### *Ingestija*

Gastrointestinalna apsorpcija produkata nuklearne fisije nije jednaka za sve radionuklide. Neki radioaktivni izotopi, koji su ingestijom dospjeli u organizam, ulaze u krvotok kroz crijevnu sluznicu, dok se drugi

ne apsorbiraju u nekoj značajnoj mjeri. Najvažniji izotopi za koje je glavni put unošenja gastrointestinalna apsorpcija jesu cezij ( $^{137}\text{Cs}$ ), stroncij ( $^{90}\text{Sr}$ ) kobalt ( $^{60}\text{Co}$ ), jod ( $^{131}\text{I}$ ), fosfor ( $^{32}\text{P}$ ), živa ( $^{197}\text{Hg}$ ,  $^{203}\text{Hg}$ ), radij ( $^{226}\text{Ra}$ ) i tricij ( $^3\text{H}$ ). Gastrointestinalna apsorpcija vrlo je važan put ulaska u organizam za osteotropne zemnoalkalne izotope kao što je  $^{90}\text{Sr}$ . Gastrointestinalna apsorpcija osobito je važna kao posljedica kasnijeg djelovanja radioaktivnih padavina zbog kontaminiranosti biosfere i zbog hrane kontaminirane produktima nuklearne fisije (poljoprivredni i mliječni proizvodi). Homeostatski mehanizmi koji reguliraju prijenos radioaktivnih izotopa kroz crijevnu sluznicu ponašaju se, međutim, različito prema nekim radioizotopima koji su organizmu strani dajući prednost apsorpciji njihovih homologa koji sudjeluju u normalnoj homeostazi. Više od 90% cjelokupnog procesa diskriminacije stroncija odvija se u probavnom traktu, gdje se pretežno apsorbira kalcij, i na tom fenomenu zasniva se jedan od postupaka za uklanjanje radioaktivnog stroncija putem probavnog trakta. Mjesta na kojima se također zbivaju procesi diskriminacije nauštrb radioaktivnog stroncija jesu bubrežni kanalići, mliječna žlijezda i placenta, gdje reapsorpcija kalcija ima prednost. Ove biološke membrane predstavljaju mjesta homeostatske zaštite od potencijalno opasnih radionuklida. Mehanizam prioritetne apsorpcije kalcija u odnosu na stroncij u crijevnoj sluznici djelomično je uvjetovan procesima difuzije i aktivnog transporta kalcija, dok se prijenos stroncija iz crijevne šupljine u krvotok uglavnom odvija difuzijom (2).

Cezij ( $^{137}\text{Cs}$ ) unesen ingestijom brzo i u velikoj količini ulazi u krvotok. Poznati su brojni slučajevi akcidentalne kontaminacije ljudi  $^{137}\text{Cs}$  (3, 4). Gastrointestinalnu apsorpciju radioaktivnog kobalta ( $^{60}\text{Co}$ ) pospješuje prisutnost stabilnog kobalta što je važan faktor kad treba odabrati postupak terapije nakon interne kontaminacije  $^{60}\text{Co}$  koji je u cirkulaciju ušao probavnim putem. Kad se radi o kobaltu, postotak retencije u cijelom tijelu nakon intravenske primjene i ingestije sličan je s time da oko 20%  $^{60}\text{Co}$  ostaje u jetri i pri oralnoj i pri intravenskoj kontaminaciji. Intestinalna apsorpcija radioaktivnog joda ( $^{131}\text{I}$ ) važan je put akcidentalne kontaminacije zbog prijenosa joda iz kontaminirane biosfere u ljudski organizam prehrambenim lancem (trava — mliječni proizvodi — čovjek). Brojni podaci u literaturi govore o mjerama zaštite od akcidentalne ingestije radioaktivnog joda (uključivši bacanje kontaminirane stočne hrane, mlijeka i mliječnih proizvoda — 5, 6). Akcidentalna ingestija radioaktivnog joda uvijek zahtijeva biološku kontrolu štitnjače i hitne mjere terapije za kontaminirane pacijente, a u svakom pojedinom slučaju treba tijekom nekoliko godina povremeno pratiti eventualne znakove hipotireoze (7). Pri akcidentalnoj kontaminaciji živom ( $^{197}\text{Hg}$ ,  $^{203}\text{Hg}$ ) rano ispiranje želuca dovodi da značajnog smanjenja količine ovog izotopa u organizmu. Oralna kontaminacija radioaktivnim fosforom ( $^{32}\text{P}$ ) zahtijeva isti postupak kao liječenje otrovanja neradioaktivnim fosforom (ispiranje želuca kalijevim permanganatom). Nema poda-



taka o akcidentalnoj kontaminaciji  $^{32}\text{P}$  putem crijevne sluznice kao o većoj opasnosti od produkata nuklearne fisije.

Intestinalna apsorpcija radija ( $^{226}\text{Ra}$ ) važan je put za izazivanje malignih promjena u skeletu. Više od 30%  $^{226}\text{Ra}$  unesenog akcidentalnom ingestijom apsorbira se u crijeva i gotovo potpuno taloži u skeletu (8—10). O ingestiji radija ( $^{226}\text{Ra}$ ) govori klasično djelo o internoj kontaminaciji radnika koji su bojadišućí brojčanike na satu u organizam unijeli luminescentne boje koje sadrže  $^{226}\text{Ra}$  (11, 12). Ingestija  $^{226}\text{Ra}$  dovodi do raznih patoloških promjena kao što su osteogeni sarkom, fibrosarkom, paranazalni i mastoidni karcinom, aplastična anemija i leukemija (13, 14). Među radionuklide koji u krvotok ulaze putem probavnog trakta spada i tricij ( $^3\text{H}$ ), koji prodire kroz crijevnu sluznicu u obliku tricirane vode (15), i izotopi urana ( $^{234}\text{U}$ ,  $^{235}\text{U}$ ,  $^{238}\text{U}$ ), koji su biomedicinski vrlo opasni zbog dugog vremena poluraspada, nefrotoksičnosti ( $^{238}\text{U}$ ) i retencije u koštanom tkivu ( $^{234}\text{U}$ ,  $^{235}\text{U}$ ), kao i zbog velike vjerojatnosti da izazovu maligne promjene u kostima i hematopoetskom sustavu.

### Inhalacija

Kinetika taloženja radionuklida u bronhima i alveolama i njihov prolaz kroz alveolarni epitel u krvotok vrlo je složeno područje i sa stajališta fiziologije i sa stajališta radijacijske toksikologije (16). Udahnu-te radioaktivne čestice talože se u gornjem bronhalnom stablu na površinama alveola ili, ako su topljive, apsorbiraju se u sistemsku cirkulaciju. Klasična izvješća s kvantitativnim podacima o taloženju radioaktivnih čestica u bronhoalveolarnom stablu datiraju otprije 35 godina (17, 18) i odonda su objavljeni mnogi članci o kretanju radioizotopa u dišnom sustavu. Da bi se procijenila opasnost od zračenja od udahnutih radioaktivnih čestica, Međunarodna komisija za radio-lošku zaštitu ICRP je 1955. (19) prihvatila opći model njihovog metaboličkog ponašanja u dišnom sustavu, koji je poslije bio revidiran (20), a naglasak je stavljen na značajnost različitih varijabli koje određuju metaboličku sudbinu udahnutih radioaktivnih čestica. Prema tome modelu, oko 75% udahnutih radioaktivnih čestica taloži se u dišnom stablu i 25% biva odmah izdahnuo. Oko 50% udahnutih čestica taloži se na gornjem bronhalnom stablu odakle se cilijarnim epitelom penju do nazofarinksa odakle se progutaju i dalje se apsorpcija odvija kao u slučaju ingestije. Ovo je važno kad se radi o kontaminaciji aktinidima čija je crijevna apsorpcija zanemariva, dok taloženje u plućima predstavlja veliku radiotoksikološku opasnost pa je premještanje iz dišnog u probavni sustav jedan od ciljeva terapijskog postupka pri akcidentalnoj kontaminaciji udahnutim aktinidima. Oko 25% udahnutih čestica talože se na površini alveola i njihovo metaboličko ponašanje na tom mjestu uvelike ovisi o njihovoj topljivosti. Općenito govoreći, oko 10% čestica koje stignu do površine alveola biva preneseno u sistemsku cirkulaciju, a preostalih 15% penje se uz bronhalno stablo odakle se konačno eliminira iskašljavanjem ili premještanjem u probavni trakt. Inhala-



cija radioaktivnih čestica glavni je put interne kontaminacije aktinidima (americijem, plutonijem, uranom, kirijem, polonijem, radijem, torijem), kobaltom, cerijem, jodom i tricijem. Postoje kvantitativne razlike u kinetici različitih radionuklida koji su u organizam ušli preko dišnog trakta, ali njihova konačna distribucija nakon što stignu u sistemsku cirkulaciju ovisit će o putovima njihovog metabolizma i organspecifičnosti. Razlike u distribuciji ovise o mjestu ulaska, topljivosti, veličini čestica i kemijskom obliku radionuklida.

Transport americija u ekstrapulmonalna tkiva nakon inhalacije bit će veći ako je izotop u obliku citrata, a količina u tijelu i akumulacija u ciljnim organima (jetra, kost) bit će manje ako je radionuklid prisutan u obliku nitrata. Ako se  $^{241}\text{Am}$  udahne kao oksid, redoslijed ciljnih organa bit će: prvo traheobronhalni limfni čvorovi, zatim jetra, pluća, kost te na kraju štitnjača. Pri akcidentalnoj kontaminaciji ljudi nakon inhalacije nekih kemijskih oblika  $^{241}\text{Am}$ , kao glavni ciljni organi navode se kost i jetra (21). Americij se odstranjuje iz plućnog tkiva apsorpcijom u krv i eliminacijom endobronhalnim cilijarnim mehanizmima te iskašljavanjem ili ingestijom nakon što stigne u nazofarinks (22).  $^{241}\text{Am}$  koji dopre do sistemske cirkulacije iz pluća podjednako se raspoređuje u kosti (45%) i jetru (45%), a to vrijedi za sve njegove spojeve.

Kalifornij ( $^{252}\text{Cf}$ ) je još jedan aktinid koji uzrokuje akcidentalnu internu ekspoziciju inhalacijom. Nakon apsorpcije doprije u perialveolarnu cirkulaciju i konačno se nataloži u kostima. Poznato je nekoliko slučajeva kontaminacije ljudi  $^{252}\text{Cf}$  putem inhalacije kada se radionuklid brzo istaložio u koštanom tkivu (23).

Kontaminacija cerijem ( $^{141}\text{Ce}$ ,  $^{144}\text{Ce}$ ) putem dišnog trakta dovodi do njegova taloženja u plućima, jetri i kosti. Dugoživući i kratkoživući cerijevi izotopi razlikuju se u pogledu organspecifičnosti. Cerij ( $^{144}\text{Ce}$ ) s najdužim vremenom poluraspada (284 dana) pretežno se taloži u skeletu, dok se njegovi kratkoživući izotopi uglavnom talože u jetri. Manje od 10% cerija apsorbira se iz pluća u sistemsku cirkulaciju (24).

Cezij ( $^{137}\text{Cs}$ ) također može biti opasan ako dođe do akcidentalne ekspozicije inhalacijom. Nakon što iz dišnog sustava uđe u sistemsku cirkulaciju  $^{137}\text{Cs}$  se jednoliko raspoređuje po cijelom tijelu i brzo eliminira bubrezima.

Kobalt ( $^{60}\text{Co}$ ) koji u organizam uđe inhalacijom taloži se u plućima u obliku čestica. Početna eliminacija udahnutih kobaltovih izotopa odvija se brzo: preko 80% eliminira se tijekom prva 24 sata, a preostalih 20% uklanja se polaganije, ovisno o kemijskom obliku i veličini čestica (25).

Kirij ( $^{242}\text{Cm}$ ,  $^{244}\text{Cm}$ ) poput drugih aktinida predstavlja važan izvor interne kontaminacije pri ekspoziciji inhalacijom. Iz pluća se brzo apsorbira u sistemsku cirkulaciju s time da 15-45% ulazi u perialveolarnu cirkulaciju a oko 10% se taloži u kosti. Zabilježeni su slučajevi inhala-



cije čestica  $^{244}\text{Cm}$  u ljudi koji su omogućili da se taj izotop identificira, da se prouči njegova kinetika i primijeni terapijski postupak za njegovo uklanjanje (26).

Interna kontaminacija plutonijem ( $^{239}\text{Pu}$ ) dišnim putem najvažniji je način akcidentalne kontaminacije i na nju otpada više od 75% sveukupne industrijske ekspozicije plutoniju (27). Apsorpcija iz dišnog trakta ovisi o topljivosti spoja. Topljivi spojevi (nitrat, citrat, fluorid) apsorbiraju se u sistemsku cirkulaciju i talože u jetri i kosti tijekom nekoliko tjedana. Netopljivi plutonijevi spojevi (oksidi) mnogo se duže zadržavaju u plućima odakle se polagano premještaju u pulmonalne i traheobronhalne limfne čvorove da bi mnogo godina nakon inhalacije završili u jetri (28).

Zabilježen je slučaj akcidentalne kontaminacije ljudi nakon inhalacije polonija ( $^{210}\text{Po}$ ). Ovaj radionuklid spada među najmanje radioaktivne članove uranova niza i nakon apsorpcije deponira se u skeletu (78% apsorbirane doze), a dio se odlaze u plućima, jetri, mišićima, bubrezima, limfnim čvorovima i slezeni (29, 30).

Do interne kontaminacije radijem ( $^{226}\text{Ra}$ ) uglavnom dolazi ingestijom i preko kontaminiranih rana, dok je dišni put manje važan način ekspozicije. Međutim, više od 65% radona-222 (koji u organizmu nastaje kao posljedica raspadanja  $^{226}\text{Ra}$ ) biva izdahnuo pa se na osnovi koncentracije  $^{222}\text{Rn}$  u izdahnutom zraku ocjenjuje količina  $^{226}\text{Ra}$  u organizmu, i to metodom analize radona u dahu (9). Nakon što se jednom apsorbira iz mjesta ulaska,  $^{226}\text{Ra}$  se gotovo sasvim istaloži u skeletu (31).

Uranovi izotopi predstavljaju znatnu opasnost od akcidentalne ekspozicije inhalacijom. Apsorpcija i retencija uranovih izotopa ovisi o njihovom kemijskom obliku i veličini čestica. Računa se da je biološko vrijeme polueliminacije u plućima 120 dana, dok je u slučaju inhalacije uranovih oksida to vrijeme mnogo duže (1470 dana). Topljivi uranovi spojevi apsorbiraju se u prvom redu dišnim putem. Zabilježeni su slučajevi akcidentalne inhalacije sa smrtnim ishodom u ljudi, koja je dovela do toksičnih promjena u bubrezima kao što su oštećenja glomerula i tubula, azotemija, albuminurija i tubularna nekroza. Ove promjene mogu biti reverzibilne a može doći i do pojave tolerancije nakon uzastopne ekspozicije topljivim uranovim spojevima. Do oštećenja bubrega dolazi prije kemijskim putem negoli djelovanjem zračenja. Slabije topljivi uranovi spojevi manje se intenzivno apsorbiraju u pluća.

Akcidentalna interna kontaminacija izotopima joda odnosi se uglavnom na  $^{131}\text{I}$ , premda pri nuklearnoj fisiji nastaje desetak radioaktivnih izotopa joda. Ekspozicija inhalacijom, iako nije glavni put unošenja joda u organizam, predstavlja značajnu opasnost od zračenja zbog hlapljivosti joda. Udahnuti jod uspostavlja ravnotežu u tjelesnim tekućinama za manje od jednog sata i selektivno se akumulira u štitnoj žlijezdi. Biološko testiranje štitnjače nužno je u svim slučajevima kad postoji sum-

nja na internu kontaminaciju  $^{131}\text{I}$ , a praćenje je potrebno provoditi mnogo godina, jer u nekih se pacijenata hipotireoza javila čak 17 godina nakon ekspozicije (7).

Tricij ( $^3\text{H}$ ) može biti opasan izvor zračenja ako u organizam uđe inhalacijom, ali toksikološke posljedice zračenja ovim putem unošenja manje su značajne nego nakon ingestije elementarnog tricija u obliku tricitrane vode.

Premda ima podataka o internoj kontaminaciji ljudi medicinski značajnim radionuklidima putem inhalacije zbog akcidentalne ekspozicije u vezi s nuklearnim pokusima i primjenom u industriji, još uvijek postoji potreba da se analiziraju razni parametri metaboličkog ponašanja i posljedice interne kontaminacije raznim radionuklidima putem respiratorne ekspozicije. Separatna analiza, kinetika i rezultati autopsija nisu još dovoljno dobro definirani kad se radi o ekspoziciji ljudi i saznanja o metabolizmu udahnutih radioizotopa crpu se iz pokusa na životinjama kao i iz podataka o ekskreciji u ljudi nakon pulmonalne ekspozicije.

#### *Dermalna apsorpcija*

Normalna koža predstavlja djelotvornu mehaničku zapreku internoj kontaminaciji većinom radionuklida. Ovaj put ulaska, mada najmanje važan u prijenosu radioizotopa iz kontaminirane biosfere u unutrašnjost ljudskog organizma, može biti značajan sa stajališta interne kontaminacije. Istraživanja dermalne apsorpcije transuranskih elemenata na laboratorijskim životinjama pokazala su da se 2% plutonija apsorbira kroz netaknutu kožu (34). Transkutanoj apsorpciji u ovim istraživanjima ekspozicije pogodovala je velika kiselost i stvaranje plutonijevih kompleksa s tributilfosfatom. Unos apsorbiranih radionuklida također je ovisio o primijenjenoj količini radionuklida i o anatomske mjestu na koži gdje je radioaktivna tvar aplicirana. Glavni put kojim se radioizotopi kreću od kože do sistemske cirkulacije vodi preko folikula dlake. Pupoljci dlake koji leže ispod keratogene zone opskrbljuju se iz jako prokrvljenog vezivnog tkiva koje je dio normalne papile dlake. Ta bogata mreža krvnih žila glavno je mjesto transkutane migracije radioizotopa iz kontaminirane kože u sistemske cirkulaciju. Površinski epitel, čija je osnovna funkcija da zaštiti unutrašnjost organizma, manje je važan put ulaska radioizotopa u organizam, uglavnom zbog svoje guste mnogoslojne strukture i keratiniziranog stratificiranog ljuskastog epitela na površinskom sloju kože koji osigurava efikasnu mehaničku zaštitu od inzulta izvana. Događaji što se zbivaju pri nuklearnom akcidentu ne mogu se, međutim, promatrati kao odvojeni fenomeni, jer kombinirana ozljeda od zračenja ima za posljedicu mnogostruke i složene učinke na ljudski organizam. Do slabljenja zaštitne sposobnosti kože može doći pri primarnoj kao i pri sekundarnoj toplinskoj ozljedi, koja uzrokuje značajne promjene na koži te tako omogućava izvana natalo-



ženim kontaminantima da lakše uđu u organizam. Opečena, oljuštena i nekrotična koža gubi integritet i nudi otvoren put ulasku radioaktivnih i infektivnih supstancija u unutrašnje organe. Pri prevenciji interne kontaminacije ovim putem glavnu brigu treba posvetiti održavanju integriteta kože.

#### *Interna kontaminacija putem rana i injekcije u sistemske cirkulacije*

Izravan pristup radionuklida u unutrašnjost organizma rezultat je toplinske ili mehaničke ozljede prilikom eksplozije atomske bombe, industrijskih ili laboratorijskih nesreća ili pogrešne primjene radioaktivnih supstancija koje u bolnicama služe za dijagnostičke ili terapijske namjene. Do primarnih ozljeda od zračnog udara pri nuklearnoj eksploziji obično dolazi u blizini hipocentra. To su vaskularna i visceralna oštećenja pri kojima nema vidljivih ozljeda kože. Ovaj put primarne mehaničke ozljede kože nije bitan za internu kontaminaciju. Sekundarne ozljede od zračnog udara pri eksploziji, međutim, predstavljaju znatan rizik od interne kontaminacije zbog kontaminacije putem nagnječenih, razderanih ili reznih ozljeda kao i putem otvorenih lomova kostiju, višestrukih rana prouzročenih komadima građevnog materijala, krhotinama stakla, drva ili nekim drugim kontaminiranim letećim predmetima. Ove su ozljede kompleksan problem zbog istodobnih komplikacija od infekcija i interne kontaminacije.

Intradermalnom ili supkutanom taloženju fizijskih produkata posvećena su brojna istraživanja u nastojanju da se nađe terapija kojom će se radioaktivni izotopi odstraniti s mjesta kontaminacije a da se pritom ne naruši integritet normalnog kožnog ovoja. Količina apsorbiranog kontaminanta uvelike će ovisiti o dubini depozicije, anatomskom mjestu na koži i o veličini kontaminiranog područja. Neki izotopi odlikuju se relativno brzim premještanjem iz intrakutanog ili supkutanog mjesta depozicije (jod, stroncij, cezij, tricij), dok se drugi polaganije apsorbiraju iz plitkih kožnih ozljeda (transuranski elementi). Sudbina izotopa nataloženih na površini uvelike će ovisiti o procesima zarastanja ili o komplikacijama površinskih ozljeda (ožiljci, infekcija, otvoreni ulkusi). Premještanje s intrakutanih mjesta kontaminacije odvija se uglavnom preko limfnog sustava i konačno taloženje ovisit će o fizikalnoj i kemijskoj prirodi izotopa, o njegovoj topljivosti, veličini čestica i organotropizmu. Postupak s kontaminiranim intrakutanim ili supkutanim ranama još je uvijek područje koje zahtijeva dodatna istraživanja i treba ga prepustiti stručnjacima koji imaju iskustvo u liječenju i kirurškom postupku s kontaminiranim ranama (28).

Intramuskularna depozicija radioaktivnih izotopa mnogo se proučava i dokumentira u pokusima na životinjama i pri akcidentalnim ekspozicijama ljudi. Neki radionuklidi apsorbirat će se potpuno i brzo u sistemske cirkulacije, npr. stroncij, jod, tricij, dok se drugi, kao transuranski

elementi, premještaju polaganije. Na retenciju u raznim organskim sustavima može utjecati mjesto početnog taloženja radionuklida. Na primjer, intramuskularno nataloženi aktinidi uglavnom će se na kraju ugraditi u skelet, a relativno malo će se nataložiti u jetri u usporedbi s intravenskom injekcijom. Drugi radioizotopi, kao što su jod ili osteotropne alkalne zemlje (kalcij, stroncij), manje ovise o mjestu primarne inkorporacije i konačno će se taložiti u organima koji ih biološki privlače (štitna žlijezda, kost). Radioizotopi koji se normalno difuzno distribuiraju u tjelesne tekućine (cezij, tricij) uglavnom ne ovise o mjestu početne inkorporacije i jedina posljedica njihove intramuskularne u odnosu na intravensku primjenu jest različita kinetika u različitim odjeljcima u organizmu.

Intravenski put interne kontaminacije dovodi do brze ugradnje radioizotopa u ciljne organe, kao i do brzog uklanjanja kroz renalni, hepatobilijarni i druge endogene sustave eliminacije. Retencija i eliminacija radionuklida ovisit će o njihovom kemijskom obliku u plazmi. Ioni stroncija na primjer prisutni su u plazmi vezani na proteine, kao kompleksi ili u slobodnom (hidratiziranom) obliku i njihova eliminacija i reapsorpcija u bubrežnim kanalčićima ovisit će o njihovom kemijskom obliku.

Kompleksni oblici osteotropnih alkalnih zemalja eliminirat će se brže ako su prisutni u ioniziranom obliku. Taloženje i eliminacija drugih radioizotopa kao što su npr. aktinidi, koji se pretežno inkorporiraju u jetri i kosti, u velikoj će mjeri ovisiti o tome da li se radi o intravenskom ili drugom parenteralnom putu unošenja. Aktinidi uneseni intravenski injekcijom taložit će se u jetri u većim količinama nego nakon intramuskularne primjene, a postotak odlaganja u kosti bit će manji. Više od 30% intravenski injiciranog plutonija brzo će se eliminirati, uglavnom preko probavnog trakta, procesima hepatobilijarne i endogene eliminacije. Brzina i količina odlaganja transuranskih elemenata, koji su uneseni intravenskim putem, u jetri i kosti, ovisit će o njihovom obliku polimerizacije, kiselosti, prisutnosti kompleksirajućih agensa i o valenciji. Do kontaminacije intraperitonealnim putem dolazi pri nuklearnim eksplozijama ili industrijskim nesrećama, kao i pri pogrešnoj primjeni izotopa u koloidnom obliku u liječenju metastatskih nakupina u trbušnoj šupljini (fosfor-32).

#### FIZIKALNE I METABOLICKE KARAKTERISTIKE RADIOIZOTOPA KOJIMA OBIČNO DOLAZI DO INTERNE KONTAMINACIJE

Radioizotopi interesantni s medicinskog stajališta mogu se klasificirati u grupe na osnovi svojih fizikalnih i kemijskih osobina, metaboličkog ponašanja i patoloških promjena koje uzrokuju u ciljnim organima gdje se konačno inkorporiraju. Ova je podjela izvanredno složena zbog



višestrukih faktora koji upravljaju putovima metabolizma svakog radioizotopa. Metaboličko ponašanje radioizotopa koji su međusobno slični može se bitno razlikovati, kao što mogu postojati metaboličke sličnosti među radioizotopima koji imaju vrlo malo zajedničkog u pogledu fizikalnih i kemijskih karakteristika. Nadalje, radioaktivni izotopi istog elementa mogu se u živom organizmu ponašati posve različito. To njihovu klasifikaciju čini složenim i još neriješenim problemom, koji zahtijeva da se svaki radioaktivni izotop promatra kao posebna cjelina s mnogo različitih parametara, koju treba individualno razmotriti.

Osim radioizotopa koji se oslobađaju pri nuklearnoj eksploziji ili pri industrijskom akcidentu pažnju treba posvetiti i medicinskim i terapijskim implikacijama onih radionuklida koji mogu biti opasni ako dođe do akcidentalne pogrešne primjene u bolnici. Zbog medicinskih implikacija interne kontaminacije važni su radioaktivni izotopi četrdesetak elemenata. Tu spadaju radioaktivni izotopi americija, arsena, barija, kalcija, kalifornija, ugljika, cerija, cezija, kroma, kobalta, kirija, europija, fluora, galija, zlata, vodika, indija, joda, željeza, lantana, olova, žive, neptunija, fosfora, plutonija, polonija, kalija, prometija, radija, rutenija, skandija, srebra, natrija, stroncija, sumpora, tehnecija, torija, tricija, urana, itrija, cinka i cirkonija, i miješani fizijski produkti.

Do interne kontaminacije fizijskim produktima koji se otpuštaju pri nuklearnoj eksploziji ili pri nesrećama u nuklearnoj industriji, često dolazi simultanom kontaminacijom s nekoliko izotopa kao i produktima njihovog radioaktivnog raspada. Ovi kombinirani fizijski produkti čine dijagnostičku ocjenu kontaminiranog pacijenta izazovnom dužnošću, koja zahtijeva da se identificiraju glavni radioizotopi koji su prouzročili internu kontaminaciju, tako da se može poduzeti odgovarajući terapijski postupak.

#### *Americij*

Za internu kontaminaciju važna su dva izotopa americija ( $^{241}\text{Am}$  i  $^{243}\text{Am}$ ).  $^{241}\text{Am}$  ( $T\ 1/2$  fizikalno = 458 godina,  $T\ 1/2$  efektivno = 140 godina) potomak je plutonija koji zatim prelazi u neptunij ( $^{237}\text{Np}$ ) emisijom alfa-čestica visoke energije. Raspada se i emisijom fotona čija je energija niska (60 keV).  $^{243}\text{Am}$  ( $T\ 1/2$  fizikalno = 7950 godina,  $T\ 1/2$  efektivno = 195 godina) raspada se emitiranjem alfa-čestica. Oba izotopa najčešće se javljaju u trovalentnom stanju, ali mogu biti prisutni i u oksidacijskim stanjima od II. do VII. Interna kontaminacija americijem najčešće je rezultat izloženosti dišnih putova ili do nje dolazi preko kontaminiranih rana. Gastrointestinalna apsorpcija je zanemariva, ali ovisi o dobi i veća je u mladom organizmu (35). Apsorpcija preko kože je mala, ali se povećava ako su izotopi prisutni u vrlo kiseloj otopini. Ako se radi o kontaminaciji intramuskularnim putem, apsorpcija s mjesta inkorporacije iznosi 10-60%, ovisno o kemijskom obliku americija. Za americij koji je u organizam ušao parenteralnim putem ciljni organi su

jetra i kost (50—70% i 20—30% retinirane doze). Skelct je prvenstveni cilj, a nakon njega jetra. U pokusima na životinjama nakon intraperitonealne injekcije američija primijećena je pojava malignih promjena u hematopoetskom tkivu, kosti i gonadama (36).

Udahnuti američij pretežno se taloži u plućima, traheobronhalnim limfnim čvorovima, jetri, kostima i štitnoj žlijezdi gdje dovodi do degeneracije tkiva te do fibroznih i malignih promjena. Podaci o metabolizmu američija dobiveni na ljudima upućuju na to da se svi američijevi spojevi slično raspodjeljuju u jetri (45%) i skeletu (45%), dok se 10% raspodjeljuje u druga tkiva ili se nađe u izlučevinama.

#### *Kalifornij*

Od trinaest izotopa kalifornija samo jedan ( $^{252}\text{Cf}$ ) predstavlja potencijalnu opasnost od interne kontaminacije. To je alfa-emiter s vremenom poluraspada 2,6 godina, s emisijom fotona 43, 100 i 160 keV. Ovaj izotop upotrebljava se u radijacijskoj onkologiji kao izvor neutrona za intrakavitarnu upotrebu (36).

$^{252}\text{Cf}$  može biti vrlo opasan izvor vanjskog i unutrašnjeg zračenja, a metaboličke karakteristike slične su mu značajkama drugih transuranskih elemenata. Apsorbira se u sistemsku cirkulaciju uglavnom preko dišnih organa ili kontaminiranih rana. Udahnuti  $^{252}\text{Cf}$  uglavnom se zadržava u jetri i kosti, a značajna mu je i retencija u pulmonalnim i traheobronhalnim limfnim čvorovima. Primijenjen intravenski ili intramuskularno  $^{252}\text{Cf}$  se deponira 60% u skeletu i oko 15% u jetri. Više od 90%  $^{252}\text{Cf}$  koji se početno nataloži u jetri izluči se hepatobilijarnom sekrecijom u crijevo. Zabilježen je slučaj ljudske ekspozicije nakon inhalacije čestica  $^{252}\text{Cf}$  (23). Međutim, većina podataka o biološkoj raspodjeli, internoj dozimetriji, patologiji i liječenju dobivena je u pokusima na životinjama.

#### *Cerij*

Dva radioaktivna izotopa cerija ( $^{141}\text{Ce}$  i  $^{144}\text{Ce}$ ) mogu biti značajni uzroci interne kontaminacije.  $^{141}\text{Ce}$  ( $T_{1/2} = 32$  dana) raspada se emisijom beta i gama-zraka i nastaje ozračivanjem stabilnog cera ( $^{140}\text{Ce}$ ) neutronima.  $^{144}\text{Ce}$  ( $T_{1/2}$  fizikalno = 284 dana) produkt je fisije urana i raspada se emisijom beta i gama-zraka. Do interne ekspozicije uglavnom dolazi inhalacijom. Gastrointestinalna apsorpcija zanemariva je u ljudi i pokusnih životinja (37). Kritični organ za  $^{141}\text{Ce}$  je jetra, dok se  $^{144}\text{Ce}$  pretežno deponira u skeletu. Udahnuti cer pretežno se taloži u plućima, dok je kritični organ za cerijeve izotope unesene ingestijom silazni i rektosigmoidni dio debelog crijeva.

#### *Cezij*

Između 21 cezijeva radioizotopa samo su dva važna u medicini, jer mogu dovesti do interne kontaminacije.  $^{137}\text{Cs}$  ( $T_{1/2} = 30$  godina) ra-



spada se emisijom beta zraka i njegov spektar radioaktivnog raspada prati emisija fotona njegovih potomaka ( $E = 662 \text{ keV}$ ).  $^{134}\text{Cs}$  ( $T/2 = 2,1$  godina) raspada se emisijom beta i gama-zraka, a za svaki način raspada postoji nekoliko nivoa energije.  $^{137}\text{Cs}$  je produkt nuklearne fisije i kao značajan sastojak radioaktivnih padavina predmet je mnogih istraživanja. Kao metabolički homolog kalija, cezij se jednolično raspodjeljuje u organizmu i izlučuje bubrezima. Cezij ulazi u sistemsku cirkulaciju dišnim ili probavnim putem. Prosječno vrijeme biološke polovične eliminacije u ljudi je 110 dana za muškarce, 80 dana za žene i 60 dana za djecu (38). Akcidentalna kontaminacija  $^{137}\text{Cs}$  sve je rjeđa zahvaljujući sve nižim koncentracijama u biosferi što je opet rezultat manjeg broja nuklearnih pokusa u atmosferi.

### *Kobalt*

Tri radioaktivna izotopa kobalta zanimljiva su s medicinskog stajališta  $^{60}\text{Co}$  ( $T/2 = 53$  godine) raspada se emitiranjem beta ( $0,31 \text{ MeV}$ ) i gama-zraka ( $1,17$  i  $1,33 \text{ MeV}$ ).  $^{57}\text{Co}$  ( $T/2 = 271$  dan) i  $^{58}\text{Co}$  ( $T/2 = 71$  dan) raspadaju se gama-zračenjem.

$^{60}\text{Co}$  primjenjuje se u terapiji zračenjem i u dijagnostičke svrhe u nuklearnoj medicini za obilježavanje vitamina B-12 u istraživanjima malapsorpcije i perniciozne anemije (Schillingov test). Do interne kontaminacije kobaltovim izotopima dolazi uglavnom udisanjem radioaktivnih čestica u nuklearnoj industriji. O metaboličkim osobinama kobaltovih izotopa postoje opširne studije. U istraživanjima vremena biološkog poluraspada i raspodjele upotrebljavaju se tehnike mjerenja aktivnosti cijelog tijela, kao i biološke pretrage mokraće. Pri intravenskoj primjeni kobalta vrijeme biološkog poluraspada duže je nego u slučajevima izloženosti dišnim putem. Intestinalna apsorpcija radioaktivnog kobalta relativno je mala (5%), ali raste u prisutnosti stabilnog kobalta.

Kritični organ za interno nataloženi kobalt je jetra (20% apsorbirane doze).

### *Kirij*

Od 13 kinijevih izotopa za medicinu su važni  $^{242}\text{Cm}$  ( $T/2 = 152$  dana),  $^{244}\text{Cm}$  ( $T/2 = 16,7$  godina) i  $^{245}\text{Cm}$  ( $T/2 = 9300$  godina). U tijelo uglavnom ulaze dišnim putem. U cirkulaciju se apsorбира 15—45% udahnutog kirija a 10% se zadržava u skeletu. U početku kirij se izlučuje mokraćom, dok se kasnije izlučivanje odvija podjednako mokraćnim i probavnim putem, jer se kirij koji se na početku nataložio u jetri polagano eliminira pomoću hepatobilijarnih mehanizama. Do retencije kinijevih izotopa u kosti pretežno dolazi na mukoproteinima endostalnih površina a manje u koštanim mineralima. Na retenciju utječe aktivan rast kostiju pa je najjača u predjelima enhondralne osifikacije (39).

### Zlato

Samo jedan od 24 izotopa zlata ( $^{198}\text{Au}$ ) važan je sa stajališta radijacijske toksikologije.  $^{198}\text{Au}$  ( $T_{1/2} = 2,7$  dana) razgrađuje se beta i gama-raspadom. U medicini se primjenjuje u liječenju malignih izljeva u peritonealnoj, pleuralnoj i perikardijalnoj šupljini, kao i u liječenju bolesti zglobova kad se daje intrakavitarno ili intraartikularno kao koloid (40). U obliku aerosola upotrebljava se u dijagnostičke svrhe u nuklearnoj medicini u ispitivanjima regionalne ventilacije. Prva retikuloendotelna ispitivanja koštane srži načinjena su u pokusnih životinja s koloidnim zlatom ( $^{198}\text{Au}$ ) još prije 30 godina (41, 42). Ovaj izotop također se upotrebljava pri snimanju jetre kao koloidni označivač (43). Visoka gama-energija znatno je ograničila njegovu primjenu u istraživanjima koja se služe scintigrafskim metodama. Također se upotrebljava u scintigrafskim ispitivanjima limfnih čvorova u pokusima na životinjama (43). Terapijsko djelovanje u paliјativnom liječenju proširenih malignoma u tjelesnim šupljinama zahvaljuje uglavnom zračenju beta-čestica.

Metaboličko ponašanje radioaktivnog zlata uvelike ovisi o putu ulaska u tijelo i o obliku u kojem se primjenjuje (ioni ili koloidi). Brzo nestaje iz cirkulacije retikuloendotelnim sustavom (RES) jetre (80—85%) i slezene (5—10%). Gastrointestinalna apsorpcija zlata u nekolooidnom obliku iznosi oko 10%, a deponira se pretežno u jetri i slezeni.

Do interne kontaminacije radioaktivnim zlatom najčešće dolazi zbog pogrešne terapijske primjene. Patološke promjene prouzročene intravenoskom primjenom visokih doza  $^{198}\text{Au}$  dovele su do iscrpljenja koštane srži, s trombocitopenijom i cerebralnom hemoragijom te smrtnim ishodom. Oštećenje jetre nije bilo glavni uzrok smrti do koje je najvjerojatnije došlo zbog ubrzanog pada broja trombocita koji je doveo do smrti prije nego što je jetrena funkcija pokazala znakove oštećenja.

### Galij

Galij ( $^{67}\text{Ga}$ ) se najčešće upotrebljava u obliku citrata za dijagnostičko ranje malignih i zaraznih bolesti.  $^{67}\text{Ga}$  ( $T_{1/2} = 78$  sati) raspada se višestrukim gama-emisijama. Toksično djeluje uglavnom na probavni trakt, renalni, hematopoetski i limfatički sustav. Toksični učinci zabilježeni su u ljudi, a klinički znakovi bili su povraćanje, egzantem, proteinurija, anemija i leukopenija. Slabo se apsorbira nakon oralnog, supkutanog ili intramuskularnog načina unošenja i glavni put kontaminacije je direktni ulazak u sistemsku cirkulaciju. Toksični učinci kao rezultat suvremene primjene radioaktivnog galija nisu poznati (44).

### Jod

Pri nuklearnoj eksploziji nastaje deset radioaktivnih izotopa joda. Od svih medicinski važnih fizijskih produkata sa stajališta interne kontaminacije na prvom je mjestu radioaktivni izotop jod-131. Drugi izotopi joda ( $^{132}\text{J}$ ,  $^{133}\text{J}$ ,  $^{134}\text{J}$ ,  $^{135}\text{J}$ ) važni su pri ranoj ekspoziciji produktima nukle-



arne fisije.  $^{131}\text{J}$  ( $T\ 1/2 = 8$  dana) glavni je uzrok interne kontaminacije pri svakom nuklearnom incidentu, kao i pri ranoj ekspoziciji radioaktivnim padavinama odnosno ranim produktima fisije.  $^{131}\text{J}$  se raspada beta i gama-zračenjem. Pri nesrećama u vezi s nuklearnim reaktorom jod predstavlja glavnu opasnost od interne kontaminacije zbog svoje hlapljivosti i ulaska u tijelo inhalacijom (45). Računa se da se pri nuklearnim pokusima oslobađa više od  $1,11 \times 10^{15}$  Bq  $^{131}\text{J}$  na svaku kilotonu fisijske energije (46). Pri reaktorskim nesrećama ocjenjuje se da više od  $7,4 \times 10^{13}$  Bq  $^{131}\text{J}$  odlazi u atmosferu (47). Drugi putovi interne kontaminacije su gastrointestinalna ili dermalna apsorpcija (netaknuta koža, abrazije, rana). Nakon nuklearnih pokusa u atmosferi travom pokriveno kontaminirano tlo predstavlja velik rizik od interne kontaminacije zbog kontaminacije mlijeka i mliječnih proizvoda. Iskustvo na Marshallovim otocima pokazalo je da je ingestija radioaktivnog joda glavna opasnost sa stajališta interne kontaminacije (48).

Pri sumnji na kontaminaciju radiojodom bitno je odrediti inkorporaciju u štitnjači pomoću biološke analize štitnjače na gama i beta-zračenje. U slučajevima značajne vanjske kontaminacije rana ocjena količine joda u štitnoj žlijezdi mora se interpretirati s oprezom zbog udjela koji u nalazima testiranja štitnjače ima kontaminirana koža. Biološko određivanje  $^{131}\text{J}$  u tijelu podrazumijeva određivanje aktivnosti u cijelom tijelu i izlučivanje mokraćom. U svih pacijenata interno kontaminiranih radioaktivnim jodom nužna je rutinska kontrola štitnjače.

#### *Ziva*

U medicini su važna dva radioaktivna izotopa žive ( $^{197}\text{Hg}$  i  $^{203}\text{Hg}$ ).  $^{197}\text{Hg}$  ( $T\ 1/2 = 65$  sati) upotrebljava se u obliku klorida kao  $^{197}\text{Hg}$  klormerodrin za snimanje tumora u ispitivanjima inhalacije aerosola, u renalnoj scintigrafiji i za snimanje slezene. Fotonska energija ( $E = 190$  keV) čini ga prikladnim sredstvom za snimanje, ali mu je primjena relativno ograničena zbog vremena poluraspada i moguće nefrotoksičnosti.  $^{203}\text{Hg}$  upotrebljava se rjeđe zbog vremena poluraspada od 47 dana i beta-emisije. Zabilježeni su slučajevi akcidentalne kontaminacije ljudi  $^{203}\text{Hg}$  putem inhalacije. Ingestija i transkutana apsorpcija živinih radioizotopa također se navode kao putovi ulaska u organizam pri akcidentalnoj internoj kontaminaciji.

#### *Fosfor*

Radioaktivni izotop fosfora ( $^{32}\text{P}$ ) upotrebljava se u medicini kao obilježivač i kao terapijsko sredstvo već više od 45 godina, otkako je proizveden ozračivanjem stabilnog fosfora deuteronomima. Od samog početka spominje se kao mogući uzročnik leukemije (49).  $^{32}\text{P}$  ( $T\ 1/2 = 14,2$  dana) je beta-emiter koji se u medicini upotrebljava u liječenju policitemije rubre vere i leukemije. Do akcidentalne kontaminacije može doći uslijed pogrešne terapije (50). Upotrebljava se također u dijagnostičke

svrhe za otkrivanje tumora glave, kože i dojke i još uvijek se rabi u dijagnostici intraorbitalnih malignih melanoma. Kritični organ za inkorporaciju  $^{32}\text{P}$  je kost koja prima oko 20% fosfora nakon ingestije ili inhalacije njegovih topljivih oblika. U nuklearnoj industriji nije poznata akcidentalna interna kontaminacija  $^{32}\text{P}$ . Slučajevi akcidentalne ekspozicije vezani su uz upotrebu ovog izotopa u medicini.

### *Plutonij*

Prvi u lancu transuranskih elemenata, plutonij je najotrovnija supstancija koju čovjek poznaje. Između 15 radioaktivnih plutonijevih izotopa dva su važna u pogledu interne kontaminacije.

$^{239}\text{Pu}$  ( $T_{1/2} = 24.400$  godina) je alfa-emiter s povremenom gama-emisijom. Masa plutonija od 16 grama sadrži  $3,7 \times 10^{10}$  Bq radioaktivnosti.  $^{239}\text{Pu}$  dovodi do fisije nakon ekspozicije polaganim neutronima (gorivo za nuklearno oružje i reaktore).  $^{238}\text{Pu}$  ( $T_{1/2} = 86$  godina) je alfa-emiter čija masa od 57 mg sadrži  $3,7 \times 10^{10}$  Bq radioaktivnosti. Oba izotopa zadržavaju se u jetri, kosti i drugim tkivima u omjeru 45:45:10% apsorbirane doze (51). Faktori koji određuju distribuciju i retenciju plutonija su mjesto ulaska, valencija, tip spoja — polimer, u obliku čestica ili topljiv, te kemijski oblik. Glavni put ulaska je inhalacija. Intestinalna apsorpcija je zanemariva. Plutonij također stiže u sistemsku cirkulaciju preko netaknute kože (52). Ulazak kroz kontaminirane rane dovodi do lokalnog taloženja plutonija na mjestu ulaska i do formiranja fibroznog tkiva (52), te do eventualnih malignih promjena. Do akcidentalne kontaminacije u najvećem broju slučajeva dolazi respiratornim putem (75%), a apsorpcija u cirkulaciju uvelike ovisi o topljivosti plutonijevih spojeva. Topljivi spojevi apsorbiraju se iz alveolarnog sjedišta u cirkulaciju i konačno se deponiraju u kritičnim organima, jetri i kosti. Slabije topljivi plutonijevi spojevi zadržavaju se u plućnom tkivu odakle polagano migriraju do plućnih ili traheobronhalnih limfnih čvorova. Talozni netopljivih plutonijevih čestica u plućima mogu se smanjiti bronhopulmonalnim ispiranjem.

### *Polonij*

$^{210}\text{Po}$  ( $T_{1/2} = 138$  dana) normalni je sastojak atmosfere koji nastaje raspadom  $^{226}\text{Ra}$ . Fosilna goriva i nuklearni pokusi pridonijeli su povećanoj količini polonija u biosferi. Polonij je u mjerljivim koncentracijama prisutan u divljim i domaćim životinjama koje pasu (53) i u morskim organizmima (54), a nađen je i u ljudi koji su jeli hranu životinjskog porijekla ili hranu iz mora kontaminiranu polonijem. U cigaretama  $^{210}\text{Po}$  (21%) je prisutan u značajnim količinama od  $18,5 \times 10^{-3}$  Bq po cigareti (55) i dovodi se u vezu s nastankom bronhogenih karcinoma. Opširna istraživanja biološke raspodjele  $^{210}\text{Po}$  kao izotopa u uranovom-radijevom lancu provedena su u rudara urana. U ljudski organizam ulazi inhalacijom, crijevna mu je apsorpcija zanemariva, a u relativno



maloj količini (2%) ulazi u tijelo preko kontaminirane kože.  $^{210}\text{Po}$  je alfa-emiter a kritični organi u pogledu depozicije su skelet, pluća, jetra, mišići, bubrezi i slezena (56).

Biološka istraživanja koja se provode u slučajevima akcidentalne interne kontaminacije  $^{210}\text{Po}$  nakon inhalacije pridonose poznavanju njegove distribucije i ekskrecije. U početku polonij se uglavnom izlučuje gastrointestinalnim putem, dok je izlučivanje mokraćom značajnije u kasnim razdobljima nakon ekspozicije.

#### *Radij*

$^{226}\text{Ra}$  ( $T_{1/2} = 1620$  godina) je alfa-emiter, koji se raspada u olovo nakon niza radioaktivnih elemenata u raspadnom lancu ( $^{222}\text{Rn}$ ,  $^{218}\text{Po}$ ,  $^{214}\text{Bi}$ ,  $^{214}\text{Pb}$ ). U medicini se u prvom redu upotrebljava u radijacijskoj onkologiji, inkapsuliran u iglama koje se stavljaju izravno u tumor ili se radijevi izvori stavljaju intrakavitarno ili intraluminarno u blizinu tumora (npr. kod raka grla maternice).  $^{226}\text{Ra}$  ulazi u organizam uglavnom gastrointestinalnim putem i 30% ga se apsorbira. Apsorbirani  $^{226}\text{Ra}$  pretežno se eliminira stolicom, dok se mala frakcija izluči bubrezima. Produkt raspada  $^{226}\text{Ra}$  ( $^{222}\text{Rn}$ ) zadržava se u izdahnutom zraku dugo vremena nakon depozicije i predstavlja metodu za određivanje količine  $^{226}\text{Ra}$  u tijelu (analiza radona u dahu).

U pogledu interne kontaminacije  $^{226}\text{Ra}$  je vrlo opasan, a ugrađuje se gotovo isključivo u skelet. Opširna istraživanja interne kontaminacije  $^{226}\text{Ra}$  provedena su u radnika koji su se kontaminirali nakon ingestije luminiscentnih boja koje su sadržavale  $^{226}\text{Ra}$ . Prije više od 60 godina opisani su klinički učinci interne kontaminacije radijem u radnika koji su bojadisali brojčanike na satu a imali su običaj da svoje kistove vlaže usnicama i slinom i u kojih su se nakon toga razvili osteogeni sarkomi. Ovi rani podaci značajno su pridonijeli boljem razumijevanju posljedica od interne kontaminacije i utvrđivanju konvencionalnih kriterija za dopustive količine drugih osteotropnih radioizotopa u tijelu. Dugogodišnje praćenje interno kontaminiranih bojadisača satnih brojčanika urodilo je velikim mnoštvom podataka o patogenezi različitih tipova malignih promjena u skeletu prouzročenih radijem, kao što su osteogeni sarkomi, fibrosarkomi, karcinom mastoidnih i paranazalnih sinusa, aplastična anemija i leukemija. Ove promjene nisu zamijećene u osoba čije kumulativne doze zračenja u skeletu nisu prelazile 10 Gy (57). Ova istraživanja provedena su na više od 500 kontaminiranih osoba, a vrijeme praćenja iznosilo je više od 50 godina.

#### *Stroncij*

Jedan od najopasnijih radioizotopa u pogledu interne kontaminacije je  $^{90}\text{Sr}$  koji se stvara zajedno s pet drugih stroncijevih radioizotopa u procesu nuklearne fisije urana.  $^{90}\text{Sr}$  ( $T_{1/2} = 27,7$  godina) raspada se emisijom beta-čestica u  $^{90}\text{Y}$  koji je također beta-emiter.  $^{89}\text{Sr}$  ( $T_{1/2} =$

52,7 dana) i  $^{85}\text{Sr}$  ( $T_{1/2} = 64$  dana) također su važni za medicinu, ali su im implikacije sa stajališta radijacijske toksikologije manje važne od učinka  $^{90}\text{Sr}$ .  $^{85}\text{Sr}$  već se dugo upotrebljava kao obilježivač i u dijagnostičke svrhe u nuklearnoj medicini pri ispitivanjima skeletnog metabolizma i scintigrafiji kosti.

Metabolizam radiostroncija naširoko se proučava u životinja i ljudi zbog kontaminacije biosfere radioaktivnim padavinama do kojih dolazi pri nuklearnim pokusima. Putovi ulaska stroncija pretežno su ingestija i inhalacija, ali stroncij brzo stiže u tjelesne i ciljane organe nakon apsorpcije kroz oštećenu kožu. Nakon što uđe u sistemsku cirkulaciju stroncij se brzo deponira u kostima, i to prvo u izmjenljivoj frakciji, a zatim se duboko ugrađuje u neizmjenljive mineralne strukture kosti, u procesu izmjene sa stabilnim kalcijevim ionima i fizikokemijskom apsorpcijom u kristalima hidroksiapatita. Količina  $^{90}\text{Sr}$  u trabekularnoj kosti može se smanjiti terapijom koja pospješuje izmjenu mineralnih soli između kosti i plazme. Međutim, nakon što se stroncij jednom inkorporira u neizmjenljive mineralne strukture kosti, terapijom ga je teško, ako ne i nemoguće odstraniti, a kao posljedice retencije u kosti, beta-zračenja i dugog vremena poluraspada javljaju se genetske promjene, leukemija i osteogeni sarkomi (58, 59). Stroncij se u tijelu ponaša slično kao njegov metabolički homolog kalcij, ali postoje neke kvantitativne razlike u njihovoj kinetici i u konačnoj količini njihove retencije. Biološke membrane (crijevna sluznica, bubrežni tubularni epitel, placenta i mliječna žlijezda) odlikuju se sposobnošću diskriminacije u odnosu na stroncij i daju prednost prijenosu kalcijevih iona. Još uvijek je sporno da li diskriminacijski procesi utječu na prijenos kalcija i stroncija kroz bazalnu membranu u koštanom tkivu. Fiziološki faktori kao što su rast, prehrana, hormonski i reprodukcijski procesi, koji utječu na metabolizam i homeostatsku funkciju kosti, važni su za konačnu sudbinu ovog opasnog produkta nuklearne fisije.

#### *Tehnecij*

$^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $T_{1/2} = 6$  sati) produkt je raspada  $^{99}\text{Mo}$  i emitira gama-zračenje. Od svih izotopa najčešće se upotrebljava u dijagnostičkim testovima u nuklearnoj medicini. Raspada se monokromatskim gama-zračenjem u  $^{99}\text{Tc}$  ( $T_{1/2} = 220.000$  godina). Poznati su slučajevi pogrešne primjene  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , ali patološke promjene uslijed ovih incidenata nisu opažene.

#### *Torij*

$^{232}\text{T}$  ( $T_{1/2} = 1,39 \times 10^{10}$  godina) se ranije upotrebljavao kao torotrast, kontrastna supstancija u angiografskim istraživanjima. Ova se supstancija brzo fagocitira zahvaljujući retikuloendotelnom sustavu jetre, slezene i koštane srži. Premda je koristan za prikazivanje obrisa krvnih žila s visokim stupnjem rezolucije, njegova prisutnost u organizmu dovodi



se u vezu s mogućom pojavom angiosarkoma, hepatoma, osteogenih sarkoma i pleuralnih mezotelioma zbog čega je zamijenjen drugim dijagnostičkim kontrastnim agensima.

### Tricij

Tricij ( $^3\text{H}$ ) je jedini izotop vodika koji se raspada u  $^3\text{He}$  emitiranjem beta-čestica. Tricij ( $T\ 1/2 = 12,3$  godina) normalni je sastojak atmosfere i biosfere koji nastaje fisijom radioaktivnih elemenata u Zemljinoj kori, kao i ozračivanjem stabilnog dušika kozmičkim zrakama u atmosferi. Nuklearni pokusi doveli su do povećane koncentracije tricija u atmosferi. Među putove ulaska  $^3\text{H}$  u organizam spadaju inhalacija, ingestija i prodiranje kroz kožu. Ingestija tricija u obliku tricirane vode dovodi do brze i kompletne apsorpcije u tjelesnim tekućinama i difuzne raspodjele po cijelom organizmu. Opterećenje organizma tricijem prati se na osnovi bioloških pretraga mokraće, a tekućinski scintilacijski brojač služi za otkrivanje njegova slabog beta-zračenja ( $E_{\text{max}} = 18\ \text{keV}$ ).

Poznata je akcidentalna kontaminacija ljudi (60) zbog ekspozicije visokoj dozi tricija s kliničkim simptomima mučnine i iscrpljenosti te panmijelocitopenije koja je završila smrću. Analiza uzoraka tkiva u slučajevima kontaminacije tricijem pokazala je da je nakon interne kontaminacije tricij prisutan u strukturama unutar stanice kao i u tjelesnim tekućinama (61).

### Uran

Tri izotopa urana važna su za medicinu kao mogući uzročnici interne kontaminacije.  $^{238}\text{U}$  ( $T\ 1/2 = 4,5 \times 10^9$  godina),  $^{235}\text{U}$  ( $T\ 1/2 = 7,1 \times 10^8$  godina) i  $^{234}\text{U}$  ( $T\ 1/2 = 2,5 \times 10^5$  godina) emitiraju alfa, beta i gama-zrake, a karakterizira ih spontana fisija ispod kritičnog nivoa. Među produkte raspada uranovih izotopa spadaju izotopi radona koji emitiraju alfa-čestice ( $^{222}\text{Rn}$  i  $^{218}\text{Rn}$ ) i mogu dovesti do interne kontaminacije u rudnicima urana zbog inhalacije radioaktivnih čestica. Uranova rudača koja se vadi u rudnicima ( $\text{U}_3\text{O}_8$ ) koncentrira se i prerađuje u amonijev diuranat (žuti kolač), kojemu se dodaje fluor i obogaćuje se za upotrebu kao gorivo u nuklearnim reaktorima ili nuklearnom oružju. Recikliranje urana je proces dobivanja urana iz goriva otopljenog u dušičnoj kiselini te uklanjanja fisijskih produkata i transuranskih elemenata. Rukovanje uranom je opasno zbog mogućnosti kemijske eksplozije u procesu oksidacije urana.

Uranovi izotopi različito se ponašaju u organizmu, ovisno o svom fizikalnom obliku. Ingestija uranovih izotopa dovodi do relativno niske apsorpcije (1-5%). Apsorbirana doza brzo se izlučuje bubrezima. Među putove interne kontaminacije spadaju također inhalacija ili direktni ulazak u tjelesne tekućine kroz kožu i kontaminirane rane. Kritični organ za uranilove soli (U-VI) su kosti, dok se uranove soli (U-IV) zadržavaju

u skeletu u mnogo manjoj mjeri. Topljivi  $^{238}\text{U}$  brzo se eliminira bubrezima. Manje topljivi uranovi spojevi, osobito ako su obogaćeni  $^{234}\text{U}$  i  $^{235}\text{U}$ , prvenstveno se zadržavaju u kostima ili u plućima ako su inhalirani. Topljivi uranovi spojevi izazivaju uglavnom kemijsko oštećenje na proksimalnim zavnutim bubrežnim kanalićima (62) koje dovodi do albuminurije, hematurije, hijalinskih i granuliranih cilindara, azotemije i tubularne nekroze. Dosta je česta pojava da se bubreg oporavi i nakon što bude izložen visokim koncentracijama urana i čini se da ga dodatna izloženost manje oštećuje nakon prvobitnog oporavka. Rutinska biološka kontrola mokraće nužna je u svim slučajevima izloženosti uranovim spojevima.

#### LIJEČENJE INTERNE KONTAMINACIJE

Glavni cilj smanjenja doze zračenja i patološkog učinka interno deponiranih radionuklida jest spriječiti apsorpciju iz mjesta kontaminacije i eliminirati apsorbirane radionuklide koji se već nalaze u krvotoku ili u ciljnim organima. Bez obzira na to koja će se metoda terapije u postupku s kontaminiranim pacijentima primijeniti, najvažnije je da terapija počne odmah nakon ekspozicije. Postupak se sastoji od prevencije i smanjenja gastrointestinalne apsorpcije, liječenja agensima koji uklanjaju radionuklide s mjesta interne depozicije i mobiliziraju ih u krvotok, te terapije koja pospješuje izlučivanje kroz mokraćni, probavni ili dišni sustav. Konačno, medicinski postupak u vezi s internom kontaminacijom uključuje terapiju kemijskim supstancijama koje pospješuju eliminaciju radioizotopa iz organizma time što vežu anorganske ione na neionizirane komplekse, koji se mogu izlučiti bubrezima kad su prisutni u topljivom obliku.

##### *Sprečavanje gastrointestinalne apsorpcije*

Ingestija raznih produkata nuklearne fisije dovodi do njihove brze i jake apsorpcije iz crijeva u sistemsku cirkulaciju, te naknadnog deponiranja u ciljnim organima. U terapijskom postupku naročito je važno smanjiti intestinalnu apsorpciju iona alkalnih zemalja (kalcij, stroncij), cezija, kobalta, joda, željeza, zlata, tricija, urana i radija. Od metoda za smanjenje intestinalne apsorpcije medicinski značajnih radioizotopa i njihovu lakšu eliminaciju stolicom najvažnije su ispiranje želuca, primjena emetika, ionskih izmjenjivača, antacida koji sadrže aluminijske soli, soli alginata gularonske i manuronske kiseline, barijeva sulfata i natrijeva fitata.

Metoda ispiranja želuca vrlo je korisna u liječenju rane ekspozicije ingestijom. Provodi se uvođenjem sonde u želudac kroz nos ili usta koji se više puta ispiru vodom ili fiziološkom otopinom i aspirira sve dok aspirat ne bude očišćen od kontaminirajuće supstancije. Pri ovoj proceduri treba primijeniti sve potrebne mjere opreza uključivši i položaj paci-



jenta da bi se želudac potpuno isprao i da se spriječi aspiracija kontaminiranog želučanog sadržaja u dišni sustav.

Upotreba emetika je metoda komplementarna ispiranju želuca, premda se te metode često rabe i odvojeno. Emetici se primjenjuju samo nakon pažljive dijagnostičke procjene kontaminiranih pacijenata, jer je njihova upotreba kontraindicirana u pacijenata u šoku, svijesti ili nakon ingestije petroleja ili korozivnih supstancija. Od emetika supkutano se najčešće primjenjuje apomorfin i oralno preparati ipekakuane. U svakom slučaju primjena emetika zahtijeva dobro kliničko poznavanje postupka koji treba primijeniti pri pojavi direktnih ili popratnih učinaka. Najbolje ih je dati odmah nakon što pacijent popije 250 ml vode. Emetici djeluju direktno na želučanu sluznicu i stimuliraju centar za povraćanje u meduli oblongati. Apomorfin pretežno djeluje tako da stimulira centar za povraćanje i treba ga dati jednokratno u dozi od 5 do 10 mg sc., dok se preparati ipekakuane mogu davati u više navrata sve dok se ne izazove povraćanje. Obje ove supstancije mogu se lako nabaviti. Eventualne popratne pojave (mučnina, slabost, tahipneja, tahikardija, hipotenzija) često ne zahtijevaju nikakav posebni klinički tretman i mogu se liječiti simptomatskom terapijom.

Upotreba laksativa kao metoda za smanjenje interne kontaminacije uobičajeni je terapijski pristup. Laksativi se daju u raznim oblicima, kao lijekovi koji na bazi oslobađanja linolenske kiseline stimuliraju kontrakcije u tankom crijevu (ricinus), te kao stalni purgativi koji inhibiraju apsorpciju radionuklida stvaranjem netopljivih soli i katartičnom eliminacijom iz crijeva, kao i svojim hipertoničnim djelovanjem, koje dovodi do ekstrakcije vode iz crijevne sluznice. Prije no što se primijeni terapija laksativima potrebno je postaviti detaljnu kliničku dijagnozu budući da se oni ne preporučuju u slučajevima nedijagnosticirane boli u trbuhu ili akutnog kirurškog abdominalnog sindroma. Izazivaju brojne nuspojave kao što su aritmije srca, tahipneja i dispneja, intestinalna iritacija, egzantem, poremećena elektrolitska ravnoteža i sinkopa, koje zahtijevaju odgovarajuću simptomatsku terapiju.

Alginati koji spadaju među terapijske supstancije na bazi izmjene iona ekstrakti su smeđih algi (Phaeophyceae). Ovi spojevi reagiraju putem svojih aktivnih sastojaka — alginskih kiselina (guluronske i manuronske) i vežu radionuklide u crijevnoj šupljini smanjujući njihovu apsorpciju kroz crijevnu sluznicu (63). Intenzivno istraživanje djelovanja alginata vezano je za proučavanje usporedne apsorpcije stroncija i kalcija kroz crijevnu sluznicu. Ovi kationi su metabolički homolozi, a odlikuju se selektivnom ugradnjom u skelet. Na njihov metabolizam, međutim, djeluju procesi koji kontroliraju njihov prijenos kroz biološke membrane dajući prednost retenciji i prijenosu kalcija pred stroncijem. Alginati posjeduju sposobnost da radije vežu ion stroncija u crijevu i ne utječu mnogo na apsorpciju kalcija. Ovaj fenomen primjenjuje se pri terapiji interne kontaminacije ingestiranim stroncijem (64) i zna-

čajno smanjuje njegovu retenciju u skeletu. Alginati se primjenjuju oralno. Glavni im je nedostatak velika viskoznost premda ima i slabo viskoznih preparata kao što je manukol SSLD (65, 66).

Među lijekove na bazi ionske izmjene koji smanjuju intestinalnu apsorpciju ingestiranih radioizotopa spadaju i aktivni ugljen, natrijev polistirenski sulfonat, bioreks-40 i željezni ferocijanid. Njihova primjena zahtijeva oprez zbog popratnih pojava kao što su gastritis, anoreksija, povraćanje i proljev. Smole na bazi ionske izmjene također mogu lako interferirati s apsorpcijom esencijalnih anorganskih i organskih hranjivih supstancija, jer ih vežu i eliminišu iz probavne šupljine. Jedan od oblika ferocijanida koji se upotrebljava za smanjenje intestinalne apsorpcije ingestiranih radioizotopa je berlinsko modriilo (prusko modriilo) koje je vrlo korisno pri vezanju i uklanjanju cezija ( $^{137}\text{Cs}$ ). Ovaj spoj može se kupiti u Evropi. Njegova upotreba u Sjedinjenim Američkim Državama ograničena je na hitne intervencije kad se za njegovu primjenu traži dozvola Federalnog ureda za kontrolu hrane i lijekova.

Antacidi koji sadrže aluminij djelotvorna su terapija za uklanjanje stroncija i vrlo značajno smanjuju intestinalnu apsorpciju  $^{90}\text{Sr}$ . Aluminijev fosfat primijenjen oralno smanjuje apsorpciju stroncija za više od 80%. Aluminijev hidroksid smanjuje akumulaciju stroncija u organizmu za 50%. Primijenjen u terapijske svrhe ne izaziva nikakve popratne pojave.

Druge supstancije koje se upotrebljavaju za eliminaciju ingestiranog radionuklida iz probavnog trakta su barijev sulfat, koji je vrlo djelotvoran pri reduciranju apsorpcije stroncija i radija i fitati, koji reduciraju apsorpciju kalcijevih, željeznih, magnezijevih i cinkovih iona.

#### *Izotopna dilucija, blokirajuća sredstva i terapija izmjene*

Uobičajena metoda terapije za reduciranje tricija u tjelesnim tekućinama je voda koja se daje oralno ili intravenskim putem. Bitna je klinička kontrola svakog pacijenta da bi se izbjegle moguće popratne pojave od prevelike količine tricija u tjelesnim tekućinama u pacijenata koji boluju od kardiovaskularne ili bubrežne bolesti.

U terapiji blokirajućim sredstvima akumulacija radioaktivnog joda inhibira se momentanom primjenom stabilnog jodida odmah nakon accidentalne ekspozicije (KJ, NaJ). Ovu terapiju treba provoditi tijekom dva tjedna da bi se omogućila eliminacija i spriječila ponovna akumulacija radioaktivnog joda. Doza koju preporučuje Federalni ured za kontrolu hrane i lijekova Sjedinjenih Američkih Država je 130 mg KJ za odrasle 4 x na dan i 65 mg za djecu 4 x na dan.

Akumulacija radioaktivnog stroncija može se smanjiti davanjem stabilnih stroncijevih spojeva (laktata, glukonata). Intestinalna apsorpcija radiostroncija može se značajno smanjiti oralnom primjenom fosfata



koji reduciraju više od 60% stroncijevu apsorpciju. Ovaj učinak koji put može poništiti pojačana tubularna reapsorpcija stroncija ako je sadržaj fosfata u ekstracelularnoj tekućini povišen.

Tubularna reapsorpcija stroncija povećava se ako se fosfati primijene intravenski. Ovaj faktor reducira čisti učinak smanjene skeletne retencije stroncija zahvaljujući visokom sadržaju fosfata u probavnom sustavu (67). Parenteralno, fosfati se mogu primijeniti u liječenju interne kontaminacije topljivim radioaktivnim fosforom ( $^{32}\text{P}$ ).

Kalcijeve soli upotrebljavaju se za smanjenje intestinalne apsorpcije radioaktivnog stroncija (kalcijev laktat, kalcijev glukonat). Drugi stabilni kationi (kalij, cink) rijetko se upotrebljavaju pri internoj kontaminaciji sa  $^{65}\text{Zn}$  ili  $^{42}\text{K}$ .

Među sredstva za uklanjanje i mobilizaciju organotropnih radioizotopa spadaju hormonski preparati (parathormon, kortikosteroidi, kalcitonin), antitiroidni preparati, propiltiouracil (PTU) i metimazol (MI), diuretici, ekspektoransi, perklorat, amonijev klorid. Parathormon se upotrebljava kod različitih vrsta pokusnih životinja za stimuliranje resorpcije u kostima i otpuštanje inkorporiranih osteotropnih radionuklida (kalcij, stroncij, fosfor, radij). Pokazalo se da fiziološki procesi koji dovode do pojačanih kataboličkih procesa u skeletu izazivaju značajno sniženje količine inkorporiranih radioizotopa čiji cilj je kost. Ovi su učinci primijećeni u životinja koje doje u kojih je akumulacija kalcija i stroncija u skeletu bila za više od 50% manja nakon kataboličkih procesa izazvanih laktacijom. Ovo smanjenje koštane mase i demineralizacija izmjenljive i neizmjenljive koštane frakcije u skeletu konstatirani su neovisno o hiperfagiji u životinja koje doje. Pretpostavlja se da je demineralizacija kostura izazvana mehanizmom laktacije zapravo mobilizacija koštanih minerala zbog djelovanja parathormona da bi se zadovoljile potrebe organizma pri negativnoj ravnoteži kalcija. Ovi podaci dobiveni su za različite životinjske vrste kao što je mliječna stoka za koju vrijednosti osciliraju između normalnih i demineraliziranih izmjenljivih koštanih frakcija u pojedinom reproduktivnom ciklusu (67). Međutim, demineralizacija kosti izazvana djelovanjem parathormona ne utječe na retenciju transuranskih elemenata kojima je cilj kost. Mehanizmi inkorporacije aktinida potpuno su različiti od procesa koji upravljaju metaboličkim ponašanjem iona alkalnih zemalja u skeletu kojima je cilj kost. Retencija americija ( $^{241}\text{Am}$ ) bila je povišena zbog laktacije, dok parathormon nije utjecao na retenciju plutonija ( $^{239}\text{Pu}$ ) u skeletu. Aktinidi nisu pod kontrolom homeostatskih procesa koje regulira parathormon kao što su to ioni alkalnih zemalja, pa njihova resorpcija u kostima inducirana parathormonom dovodi do povećane retencije. To se zbiva zbog veće pristupačnosti mjesta za inkorporaciju u kosti gdje se neki aktinidi vežu na sijaloproteine na aktivno resorptivnim endostalnim površinama (68).

Kortikosteroidni hormoni (prednizon, kortizon, deksametazon, metil-prednizolon) proučavaju se pomoću raznih eksperimentalnih modela u nastojanju da se ocijene mogućnosti njihove upotrebe za mobilizaciju inkorporiranih radioizotopa kojima je cilj kost. Kortikosteroidi značajno ne utječu na ponašanje transuranskih izotopa ili izotopa alkalnih zemalja u kostima bez obzira na kataboličke procese koje u skeletu izaziva dugotrajna upotreba kortikosteroida.

Propiltiouracil (PTU) i metimazol (MMI) smanjuju sintezu tiroidnih hormona (T3, T4) time što inhibiraju oksidaciju jodida. Ove antitiroidne supstancije, iako smanjuju akumulaciju radiojoda u štitnjači, nisu postale popularne, zbog složenog metaboličkog djelovanja na radiojod u bubrezima i jetri, kao i zbog brojnih toksičnih popratnih učinaka. Druga antitiroidna sredstva (tiocijanat) ne mogu se upotrijebiti za eliminiranje radiojoda zbog nesigurnog djelovanja i toksičnih reakcija. Od svih spojeva koji se upotrebljavaju za inhibiranje akumulacije radioaktivnog joda u štitnjači stabilni jod je sredstvo izbora za kompetitivnu inhibiciju inkorporiranog  $^{131}\text{J}$ .

Za mobilizaciju radiostroncija iz organizma amonijev klorid se pokazao prilično korisnim, jer smanjuje opterećenje organizma  $^{90}\text{Sr}$ . Zbog svojih toksičnih učinaka, međutim nije nipošto idealno sredstvo za eliminaciju stroncija (gastritis, hepatitis).

Terapija raznim konvencionalnim diureticima primjenjuje se u istraživanjima ekskrecije interno nataloženih radioizotopa. Zbog složenih metaboličkih učinaka diuretika, kao i potrebe da se pažljivo prati metabolizam elektrolita terapija interne kontaminacije kiselina jedinji je diuretik koji se danas preporučuje za ekstrakciju izotopa alkalnih zemalja.

Liječenje pacijenata koji su se radioaktivnim česticama kontaminirali dišnim putem podrazumijeva primjenu lijekova koji smanjuju viskoznost endobronhalne sluzi i raznih mukolitskih supstancija koje djeluju na mukopolisaharide i nukleoproteine u dišnom stablu i tako omogućuju mobilizaciju sadržaja iskašljavanjem. Rezultati testiranja ovih supstancija (dornaza pankreasa, triton, tween-90, F-68, itd.) nisu zadovoljili u pogledu smanjenja sadržaja udahnutih radioizotopa u plućima.

#### *Liječenje interne kontaminacije kelirajućim agensima*

Kompleksoni se primjenjuju u liječenju interno kontaminiranih pokusnih životinja i akcidentalno izloženih ljudi s više uspjeha nego druga terapijska sredstva. Eliminacija radioaktivnih izotopa kelirajućom terapijom temelji se na sposobnosti liganda da formira neionizirane prstenaste komplekse s anorganskim ionima koji se onda eliminiraju bubrezima. Liječenje kelirajućim agensima treba započeti što prije nakon interne kontaminacije, prije no što se radionuklidi retiniraju u ciljnim organima. Zbog hidrofилnog karaktera ove su supstancije nesposobne da



dopru do izotopa koji su inkorporirani intracelularno i danas su brojna istraživanja usmjerena ka sintezi i produkciji lipofilnih kelirajućih agensa koji će se moći upotrijebiti za mobilizaciju radionuklida iz stanica i ekskreciju bubrezima.

Djelovanje kelatogene terapije u kojoj se primjenjuju razni kompleksirajući agensi područje je širokog eksperimentalnog i kliničkog istraživanja. Od brojnih kelirajućih agensa koji su testirani u eksperimentalnim i kliničkim pokusima u praksi se danas upotrebljava tek nekoliko.

EDTA (etilendiamintetraoctena kiselina) služi u pokusima na životinjama i u humanoj medicini za liječenje otrovanja raznim anorganskim spojevima. Pokazala se praktičnom i korisnom u terapiji saturnizma, u liječenju trovanja cinkom, bakrom, kromom, manganom, niklom, kao i pri internoj kontaminaciji transuranskim elementima (69). Obično se primjenjuje intravenski, infuzijom u fiziološkoj otopini ili 5%-tnoj glucozi u vodi. Prije liječenja potrebno je načiniti testove bubrežnih funkcija i analizu mokraće budući da je terapija EDTA-om kontraindicirana u pacijenata koji boluju od bubrežne bolesti. Na-EDTA se upotrebljava u manjoj dozi (50 mg/kg) u infuziji fiziološke otopine NaCl ili 5%-tne glukoze, no ukupna količina Na-EDTA ne smije prijeći 300 mg tijekom 6 dana liječenja. Ne primjenjuje se oralno niti intramuskularno. Kontraindicirana je u slučajevima bolesti bubrega ili jetre. Parenteralna primjena Na-EDTA može dovesti do hipokalcemije, dok u terapijskim dozama (15—30 mg/kg) Ca-EDTA nema hipokalcemičnog djelovanja.

Dietilentriaminpentaoctena kiselina (DTPA) moćan je kelirajući agens poliaminokarboksilatnog tipa. DTPA primijenjena parenteralno veže se na mnoge viševaljane radionuklide teških metala formirajući vrlo stabilne komplekse koji su topljivi u vodi i izlučuju se bubrezima. Federalni ured za kontrolu hrane i lijekova Sjedinjenih Američkih Država odobrava primjenu kalcijevih i cinkovih soli DTPA u liječenju osoba interno kontaminiranih plutonijem i drugim aktinidima.

Ca-DTPA se uspješno upotrebljava za uklanjanje americija (70, 71) i plutonija (72, 73) koji su se nataložili u unutrašnjosti ljudskog organizma. Slično, Zn-DTPA služi za terapiju kelatima u pacijenata kontaminiranih americijem (74) i plutonijem (75). Djelotvornost Ca-DTPA i/ili Zn-DTPA za uklanjanje plutonija uvelike ovisi o topljivosti i kemijskom obliku plutonija. Oba su vrlo djelotvorna kad se radi o topljivim solima kao što su nitrat ili klorid, ali su slabo djelotvorni za vrlo slabo topljive spojeve kao što je oksid (76). Oba ova agensa Federalni ured za kontrolu hrane i lijekova Sjedinjenih Američkih Država odobrava za ljudsku upotrebu na sva četiri načina — intravenskom injekcijom, palaganom intravenskom infuzijom, intramuskularnom injekcijom ili inhalacijom aerosola. Način primjene u određenoj situaciji ovisi o samom radionuklidu, o njegovu kemijskom obliku, kao i o putu inkorporacije.

Zbog nedostatnog kliničkog iskustva s Ca-DTPA i Zn-DTPA nije još sa sigurnošću utvrđeno koje je doziranje najdjelotvornije. Međutim, obavljena su dosta opširna istraživanja na životinjama kojih su rezultati ekstrapolirani na čovjeka i ona čine bazu za kliničke protokole koji su u upotrebi.

Ca-DTPA je efikasniji od Zn-DTPA ako se primijeni brzo (u roku od 24 sata) nakon radionuklida (77). Međutim, pri kasnijem liječenju (više od 24 sata nakon ekspozicije) nema razlike u djelotvornosti (78). Gubitak metala u tragovima obično je prolazan i nedovoljno velik u uvjetima uobičajenog liječenja da bi bio štetan. Na primjer, injekcije od 1 grama Ca-DTPA tjedno tijekom 6,5 godina nisu izazvale nikakvih znakova toksičnih učinaka u pacijenta kontaminiranog  $^{241}\text{Am}$  (71). Međutim, ako se primijeni kao trajna infuzija, Ca-DTPA može u životinja uzrokovati vrlo toksične učinke, pa i smrt, za svega nekoliko dana (79). S druge strane, Zn-DTPA je 30-ak puta manje toksičan za miševce od Ca-DTPA. Ako se primjenjuje dnevno u visokim dozama, ne dovodi do gubitka cinka i mangana i djelovanje mu nije teratogeno (80).

Ca-DTPA je, dakle, supstancija izbora za ranu dekontaminacijsku terapiju u osoba interno kontaminiranih plutonijem i drugim aktinidima. U slučajevima kad je potrebno produženo liječenje supstitucija Ca-DTPA sa Zn-DTPA nakon prvog dana smanjuje mogućnost toksičnog djelovanja zahvaljujući uklanjanju metala u tragovima, a da se pritom ne smanjuje djelotvornost dekontaminacije. Zn-DTPA također se upotrebljava u pojedinim pacijenata kada je Ca-DTPA kontraindiciran, kao što su trudnice, bubrežni bolesnici i osobe sa smanjenom aktivnosti koštane srži (81).

Druga sredstva za liječenje interne kontaminacije su 2,3 dimerkaptopropanol (BAL) koji se pokazao djelotvornim u kontaminaciji radioaktivnom živom ( $^{197}\text{Hg}$ ,  $^{203}\text{Hg}$ ). Upotrebljava se intramuskularno, u dozi od 2,5 mg/kg tjelesne težine, uzastopno tijekom deset dana. Uspješno se koristi u liječenju intoksikacije arsenom, živom, olovom, zlatom i vrlo je efikasan u uklanjanju bakra pri hepatolentikularnoj degeneraciji (82). Međutim, njegova upotreba u liječenju interne kontaminacije radioizotopima ograničena je zbog prednosti koje imaju drugi kelirajući agensi (EDTA, DTPA).

DFOA (desferioksamin) vrlo uspješno se upotrebljava za uklanjanje viška željeza u slučajevima poremećenog metabolizma željeza i pri intoksikaciji željezom. DFOA djelotvorno eliminira  $^{238}\text{Pu}$  u slučaju akutne interne kontaminacije. Može se primijeniti oralno, intramuskularno i intravenski. Terapijski mu je učinak veći ako se daje zajedno s DTPA (83). Treba ga primjenjivati oprezno zbog mogućih popratnih učinaka kao što su egzantem, tahikardija i hipotenzija.

Među druge kelirajuće agense koji su predmet istraživanja na životinjama i pri akcidentalnoj izloženosti ljudi radioizotopima koji dovode do interne kontaminacije spada TTHA (trietilentetraaminheksaoctena



kiselina) koja pri internoj kontaminaciji djeluje slično kao DTPA, a velika joj je prednost to što je nakon oralne primjene djelotvorna u manjoj dozi nego drugi kelirajući agensi (84). Ovaj agens detaljno se proučava u nastojanju da se intravenske infuzije zamijene praktičnijom oralnom primjenom kelirajućih agensa. Međutim, djelotvoran je samo ako se daje u visokim dozama i oralno.

BAETA (biskarboksimetilaminodietil eter) još je jedan kelirajući agens koji može biti efikasan u liječenju interne kontaminacije. Pokazao se boljim od EDTA, ali manje efikasnim od DTPA za eliminaciju aktinida (85).

Liječenje interne kontaminacije danas je ograničeno na mali broj terapijskih agensa oko čije upotrebe ima prilično problema. Sadašnji terapijski modaliteti još uvijek ne zadovoljavaju, naročito u pogledu uklanjanja radionuklida koji su se već inkorporirali u svoje kritične organe. U pogledu eliminacije najopasnijih radionuklida transuranske serije DTPA daleko nadmašuje druge kelirajuće supstancije. Upotreba mu je međutim ograničena jer zahtijeva kvalificirano osoblje, jer je djelotvoran samo u ranoj fazi kontaminacije kad ne djeluje na inkorporirane radioizotope, i jer ga jaka hidrofilitnost sprečava da dopre intracelularno. Ne preporučuje se za praktičnu upotrebu u liječenju masovne interne kontaminacije, premda se pokazao vrlo dobrim u liječenju sporadičnih slučajeva kontaminacije kada je na raspolaganju bila medicinska oprema. Ove su činjenice stimulirale istraživanja koja se stalno provode da bi se proizveli novi kelirajući agensi. Tako su u istraživanjima sulfoniranih tetramerskih kateholamida (LICAM-C i LICAM-S) zadovoljavajući rezultati postignuti u pasa i glodavaca. Ipak, njihova je upotreba ograničena zbog dokazane nefrotoksičnosti (86).

Istraživanja derivata paraaminokarbonsilne kiseline (PACA) provode se u nastojanju da se sintetiziraju odgovarajući lipofilni agensi (keloni) za intracelularno vezanje i eliminaciju inkorporiranih radioizotopa koji bi se mogli primijeniti oralno, rektalno ili u depoima u liječenju masovne kontaminacije endemskih ili epidemijskih razmjera (87).

Čine se brojni pokušaji da se stvori lipofilni kelirajući agens koji bi omogućio bolji prodor kelatora kroz masni sloj u staničnoj membrani i tako uklonio više intracelularne kontaminacije aktinidom no što je moguće upotrebom nelipofilnih kelatora DTPA. Među najvažnije ovakve spojeve spada Puchel, koji je proizveden u Nacionalnom odboru za radiološku zaštitu u Harwellu u Engleskoj. U Puchelu DTPA ima lipofilni karakter zahvaljujući formiranju diamida s 11-aminoundekanojskom kiselinom. Puchel, primijenjen inhalacijom pokazao se djelotvornijim od DTPA za uklanjanje prenosive frakcije inhaliranog  $^{238}\text{PuO}_2$  iz pluća zamoraca (88). Međutim, produženo liječenje ili DTPA ili Puchelom bilo je jednako efikasno za eliminaciju  $^{238}\text{PuO}_2$  iz pluća bez obzira na raspored liječenja, a kombinirani učinak DTPA i Puchela nije bio veći od njihovih pojedinačnih učinaka (89).

Otkako su *Bangham i suradnici* (90) došli na ideju da liposome uvedu kao modelni sustav za proučavanje transporta kroz staničnu membranu, mnoge studije posvećuju se upotrebi liposoma kao mogućih nosača. Nekoliko nedavno objavljenih preglednih članaka (91) o liposomima govori o različitim metodama njihove pripreme, o stabilnosti *in vitro* i *in vivo*, o distribuciji u tkivu *in vivo*, o rezultatima pokušaja da se »usmjere« ka ciljevima i o njihovoj primjeni u liječenju specifičnih stanja. Kao nosači lijekova i drugih supstancija *in vivo* liposomi su se počeli primjenjivati na osnovi triju karakteristika: a) zaštićuju životinju od inače toksičnih učinaka lijeka u slobodnom obliku, b) omogućavaju polaganije, produženo oslobađanje lijeka, c) omogućuju intracelularnu dostavu materijala stanicama koje su inače nepropusne za slobodne agense. Premda se određena promjena u distribuciji po organima postiže pomoću različitih fizikalnih stanja, sastavom lipida i »ciljnim« komponentama u liposomima koje ih usmjeravaju u specijalna tkiva, retikuloendotelni sustav (RES) ostaje primarno sjedište za intravenski injicirane liposome (92).

Među ostale agense koji se proučavaju s obzirom na moguću upotrebu u liječenju interne kontaminacije spada nekoliko sintetskih kateholamidnih kelatora. Oni su pokazali da se radionuklidi (aktinidi) mogu ukloniti iz vodene otopine tehnikom precipitacije (93) i da se prirodni kelati mogu izolirati iz kultura raznih mikroorganizama, naročito *Pseudomonas aeruginosa* (94). Njihovu ulogu u medicinskom postupku za internu kontaminaciju tek treba odrediti u eksperimentalnim i kliničkim istraživanjima.

#### Literatura

1. NCRP, National Council on Radiation Protection and Measurements: Radiological Factors Affecting Decision Making in a Nuclear Attack, NCRP Report No. 42, Washington, D. C. 1975, str. 8.
2. Schachter, D., Rosen, S. M.: Active Transport of Ca-45 by Small Intestine and its Dependence on Vitamin D-2. Am. J. Physiol., 196 (1959) 357.
3. Hesp, R.: The Retention and Excretion of Caesium-137 by Two Male Subjects. IAEA Publication STI/PUB, 84 (1964) 61.
4. Miller, C. E.: Retention and Distribution of Cs-137 after Accidental Inhalation. Health Phys., 10 (1964) 1065.
5. Bernhardt, D. E., Carter, M. W., Buck, F. N.: Protective Actions for Radioiodine in Milk. Health Phys., 21 (1971) 401.
6. White, M. M., Moghissi, A. A.: Transfer of I-131 from Milk into Cheese. Health Phys., 21 (1971) 116.
7. Glennon, J. A., Gordon, E. S., Sawin, C. T.: Hypothyroidism after Low Dose I-131 Treatment of Hyperthyroidism. Ann. Intern. Med., 76 (1971) 721.
8. Neuman, W. F., Hursh, J. B., Boyd, J., Hodge, H. C.: On the Mechanisms of Skeletal Fixation of Radium. Ann. N. Y. Acad. Sci., 62 (1955) 123.
9. Lloyd, E.: The Distribution of Radium in Human Bone. Br. J. Radiol., 34 (1961) 521.
10. Rowland, R. E.: Local Distribution and Retention of Radium in Man. IAEA STI/PUB, 65 (1963) 57.



11. *Martland, H. S., Colon, P., Kneff, J. P.*: Some Unrecognized Dangers in the Use and Handling of Radioactive Substances. *J. Am. Med. Assoc.*, 85 (1925) 1769.
12. *Martland, H. S., Humphries, R. E.*: Osteogenic Sarcoma in Dial Painters Using Luminous Paint. *Arch. Pathol.*, 7 (1929) 406.
13. *Finkel, A. J., Miller, C. E., Hasterlik, R. J.*: Radium Induced Malignant Tumors in Man, ANL-7461, 1969.
14. *Hasterlik, R. J., Miller, C. E., Finkel, A. J.*: Radiographic Development of Skeletal Lesions in Man Many Years after Acquisition of Radium Burden. *Radiology*, 93 (1969) 599.
15. *Lambert, B. E., Vennart, J.*: Radiation Dose Received by Workers Using Tritium in Industry. *Health Phys.*, 22 (1972) 23.
16. *Langham, W. H.*: Physiology and Toxicology of Plutonium-239 and Its Industrial Medical Control. *Health Phys.*, 2 (1959) 172.
17. *Abrams, R., Seibert, H. C., Potts, A. M., Forker, L. L., Greenberg, D., Postel, S., Lohr, W.*: Metabolism of Inhaled Plutonium in Rats. *Health Phys.*, 2 (1959) 172.
18. *Scott, K. G., Axelrod, D. J., Crowley, J., Hamilton, J. G.*: Deposition and Fate of Plutonium, Uranium, and Their Fission Products Inhaled as Aerosols in Rats and Man. *Arch. Pathol.*, 48 (1949) 3.
19. Recommendations of International Commission on Radiological Protection, *Br. J. Radiol. Suppl.*, 6 (1955).
20. *Langham, W. H.*: Determination of Internally Deposited Radioactive Isotopes from Excretion Analysis. *Am. Hyg. Assoc. Quart.*, 17 (1956) 305.
21. *Wrenn, McD. E., Rosen, J. C., Cohen, N.*: In vivo Measurement of Americium-241 in Man. IAEA, STI/PUB, 290 (1972).
22. *ICRP, International Commission on Radiological Protection*: The Metabolism of Compounds of Plutonium and Other Actinides. ICRP Publication No. 19, Pergamon Press, New York 1972.
23. *Poda, G. A., Hall, R. M.*: Two Californium-252 Inhalation Cases. *Health Phys.*, 29 (1975) 407.
24. *Ducouso, R., Pasquier, C.*: Lung Contamination by Cc and La, Evolution of the Early Spontaneous Absorption as a Function of the Initial Lung Burden. *Health Phys.*, 26 (1974) 519.
25. *Bhat, I. S., Hedge, A. G., Chandramouli, S., Iyer, R.*: Evaluation of Internal Exposure to Radionuclides of Cs and Co During Maintenance Operations on Primary Steam Leak in a Nuclear Power Station. *Health Phys.*, 25 (1973) 135.
26. *Sanders, S. M.*: Excretion of Americium-241 and Curium-244 Following Two Cases of Accidental Inhalation. *Health Phys.*, 27 (1974) 359.
27. *Ross, D. M.*: A Statistical Summary of United States Atomic Energy Commission Contractors, Internal Exposure Experience 1957-1966. U: Diagnosis and Treatment of Deposited Radionuclides, Ur. H. A. Kornberg, W. D. Norwood, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1968, str. 427.
28. *Norwood, W. D.*: Therapeutic Removal of Plutonium in Humans. *Health Phys.*, 8 (1962) 747.
29. *Foreman, H., Moss, W., Eustler, B. C.*: Clinical Experience with Radioactive Materials. *Am. J. Roentgenol. Rad. Ther. Nucl. Med.*, 79 (1958) 1071.
30. *Blanchard, R. L., Moore, J. B.*: Body Burden, Distribution, and Internal Dose of  $^{210}\text{Pb}$  and  $^{210}\text{Po}$  in an Uranium Miner Population. *Health Phys.*, 21 (1971) 499.
31. *Marshall, J. H., Lloyd, E. L., Rundo, J.*: Alkaline Earth Metabolism in Adult Man. *Health Phys.*, 24 (1973) 129.

32. West, C. M., Scott, L. M.: Uranium Cases Showing Long Chest-Burden Retention. *Health Phys.*, 17 (1969) 781.
33. Thompson, R. C.: Plutonium Handbook. The American Nuclear Society, 1980, str. 785.
34. Durbin, P. W.: Metabolism and Biological Effects of the Transplutonium Elements. U: Handbook of Experimental Pharmacology — Uranium, Plutonium, Transplutonic Elements. Ur. Hodge H. C., Stannard J. N., Hursh J. B., Springer-Verlag, New York 1973, str. 739.
35. Nilsson, A., Broome-Karlson, A.: The Pathology of Americium-241. *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.*, 15 (1976) 49.
36. Seaborg, G. T.: Medical Uses: Americium-241, Californium-252, U: Handbook of Experimental Pharmacology — Uranium, Plutonium, Transplutonic Elements. Ur. Hodge H. C., Stannard J. N., Hursh J. B., Springer-Verlag, New York 1973, str. 929.
37. Moskalev, Yu: Experiments on Distribution of Cerium-144. *Med. Radiol.*, 4 (1959)
38. Lloyd, R. D.: Cesium-137 Half-times in Humans. *Health Phys.*, 25 (1973) 605.
39. Lloyd, R. D., Atherton, D. R., Mays, C. W., McFarland, S. S., Williams, J. L.: Curium Extraction, Retention, and Distribution Studies in Beagles. U: Research in Radiobiology, Univ. of Utah Report No. C00—119—248, 1973.
40. Simon, S.: Medical Atlas of Radionuclides Used in Medicine, Biology, and Agriculture. Eur-4606, 1972.
41. Anger, H. O.: A Multiple Scintillation Counter in vivo Scanner, *Am. J. Roentgenol.*, 70 (1953) 605.
42. Friedell, H. L., McIntyre, W. J., Rejali, A. M.: A Method for the Visualization of the Configuration and Structure of the Liver. *Am. J. Roentgenol.*, 77 (1965) 455.
43. Prasasvinichai, S.: Observations on the Transport Mechanism of Colloidal Gold. *Radiol. Clin. Biol.*, 42 (1973) 460.
44. Dudley, H. C., Levine, M. D.: Studies of the Toxic Actions of Gallium, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 95 (1949) 487.
45. Holland, J. Z.: Physical Origin and Dispersion of Radioiodine. *Health Phys.*, 9 (1963) 1095.
46. NCRP, National Council on Radiation Protection and Measurements: Management of Persons Accidentally Contaminated with Radionuclides. NCRO Report No. 65, Washington 1980, str. 84.
47. Conrad, R. A., Dobyms, B. M., Sutow, W. W.: Thyroid Neoplasia as Late Effect of Exposure to Radioactive Iodine in a Fallout. *J. Am. Med. Assoc.*, 214 (1975) 316.
48. Mehl, H. G., Rundo, J.: Preliminary Results of a World Survey of Whole-Body Monitors. *Health Phys.*, 9 (1963) 607.
49. Lawrence, J. H., Scott, K. G., Tuttle, L. W.: Studies on Leukemia with the Aid of Radioactive Phosphorus. *New Int. Clin.*, 3 (1939) 33.
50. Cobau, C. D., Simons, C. S., Meyers, M. C.: Accidental Overdose with Radiophosphorus: Therapy by Induced Phosphate Diuresis. *Am J. Med. Sci.*, 254 (1967) 451.
51. Vaughan, J., Bleaney, B., Taylor, D. M.: Distribution, Excretion and Effects of Plutonium as a Bone Seeker. U: Handbook of Experimental Pharmacology — Uranium, Plutonium, Transplutonic Elements. Ur. Hodge H. C., Stannard J. N., Hursh J. B., Springer-Verlag, New York 1973, str. 349.
52. Lushbaugh, C. C., Cloutier, R. J., Humason, G.: Histopathologic Study of Intradermal Plutonium and Metal Deposits: Their Conjectural Fate. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 145 (1967) 791.



53. Hill, C. R.: Polonium-210 in Man. *Nature*, 208 (1965) 423.
54. Hoffman, F. L., Hodge, V. F., Folsom, T. R.: Polonium Radioactivity in Certain Mid-Water Fish of the Eastern Temporal Pacific. *Health Phys.*, 26 (1974) 65.
55. Marsden, E.: Incidence and Possible Significance of Inhaled or Ingested Polonium. *Nature*, 203 (1964) 230.
56. Blanchard, R. L., Moore, J. B.: Body Burden, Distribution, and Internal Dose of Pb-210 and Po-210 in Uranium Miner Population. *Health Phys.*, 21 (1971) 499.
57. Evans, R. D.: Radium in Man. *Health Phys.*, 21 (1974) 523.
58. Barnes, D. W. H., Carr, T. E. F., Evans, E. P., Loutit, J. F.: Sr-90 Induced Osteosarcomas in Radiation Chimaeras. *Int. J. Radiat. Biol.* 18 (1970) 531.
59. Loutit, J. F.: Strontium-90 and Leukemia. *Med. Ann. Rev.*, Athlone Press, London 1967 str. 34.
60. Minder, W.: Interne Kontamination mit Tritium. *Strahlentherapie*, 137 (1969) 137.
61. Snyder, W. S., Fish, B. R., Bernard, S. R., Ford, M. R., Muir, J. R.: Urinary Excretion of Tritium Following Exposure of Man to HTO — A Two Exponential Model. *Phys. Med. Biol.*, 13 (1968) 547.
62. Luessentrop, A. J., Gallimore, J. C., Sweet, W. H., Struxness, E. G., Robinson, J.: The Toxicity in Man of Hexavalent Uranium Following Intravenous Administration. *Am. J. Roentgenol.*, 79 (1958) 83.
63. Carr, T. E. F., Nolan, M. J., Duraković, A.: The Effect of Alginate on Absorption and Excretion of 203-Pb in Rats Fed Milk and Normal Diets. *Nature*, 224 (1969) 1115.
64. Sutton, A.: Reduction of Strontium Absorption in Man by the Addition of Alginate to the Diet. *Nature*, 216 (1967) 1005.
65. Sutton, A., Harrison, G. E., Carr, T. E. F., Bartrop, D.: Reduction in the Absorption of Dietary Strontium in Children by and Alginate Derivative. *Int. J. Radiat. Biol.*, 19 (1971) 79.
66. Kostial, K., Duraković, A., Simonović, I., Juvančić, V.: The Effects of Some Dietary Additives on Calcium and Strontium Absorption in Suckling and Lactating Rats. *Int. J. Radiat. Biol.*, 15 (1969) 563.
67. Duraković, A.: Metabolism of Calcium and Strontium in Lactation. Thesis, 1968.
68. Duraković, A., Hollins, J. G., Storr, M. C.: The Influence of Age and Sex on the Metabolism of Americium by Rats. *Health Phys.*, 24 (1973) 541.
69. Hammond, P. B., Beliles, R. P.: Metals. U: Casarett and Doull's Toxicology; The Basic Science of Poisons, 2nd ed., Ur. Doull J., Klassen C. D., Amdur M. O., MacMillan Publishing Co, Inc, N. Y., 1980 str. 409.
70. Cohen, N., Wrenn, M. E., Guilmette, R. A., Lo Sasso, T.: Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides, IAEA, Vienna 1976, str. 461.
71. Rosen, J. C., Gur, D., Pan, S. I., Wals, N.: Long-term Removal of <sup>241</sup>Am using Ca-DTPA. *Health Phys.*, 39 (1980) 601.
72. Ohlenschlager, L., Schieferdecker, H., Schmodt-Martin, W.: Diagnosis and Treatment of Incorporated Radionuclides, IAEA, Vienna, 1976, str. 491.
73. Ohlenschlager, L.: Efficacy of Zn-DTPA in Removing Plutonium from the Human Body. *Health Phys.*, 30 (1976) 249.
74. Heid, K., Palmer, H. E., McMurray, B. J., Breitenstein, B. D., Wald, N.: International Symposium on Biological Implications of Radionuclides Released from Nuclear Industries, International Atomic Energy Agency, Vienna, Vol. 2, 1979, str. 27.

75. *Ohlenschlager, L., Schieferdecker, H., Schmidt-Martin, W.*: Efficacy of Zn-DTPA and Ca-DTPA in Removing Plutonium from the Human Body. *Health Phys.*, 35 (1978) 694.
76. *NCRP National Council on Radiation Protection and Measurements: Report No. 65, Management of Persons Accidentally Contaminated with Radionuclides, National Council on Radiation Protection and Measurements, Washington D. C., 1979, str. 146.*
77. *Catsch, A.*: Diagnosis and Treatment for Incorporated Radionuclides. IAEA, Vienna, 1976, str. 295.
78. *Lloyd, R. D., Taylor, G. N., Boseman, J. J., Mays, C. W., Atherton, D. R.*: Further Comparison of Ca-DTPA and Zn-DTPA for Removal of <sup>241</sup>Am from Beagles. *Health Phys.*, 33 (1977) 92.
79. *Taylor, G. N., Mays, C. W.*: Fetal Injury Induced by Ca-DTPA in Dogs. *Health Phys.*, 35 (1979) 858.
80. *Calder, S. E., Mays, C. W., Taylor, G. N., Brammer, T.*: Zn-DTPA Safety in the Mouse Fetus. *Health Phys.*, 36 (1978) 524.
81. *Lushbaugh, C. C., Washburn, L. C.*: FDA IND Approval for Zn-DTPA, New Clinical Agent for Decorporation Therapy of Actinides. *Health Phys.*, 36 (1979) 472.
82. *Walshe, J. M.*: The Physiology of Copper in Man and its Relation to Wilson's Disease. *Brain*, 90 (1967) 149.
83. *Volf, V., Seidel, A., Takada, K.*: Comparative Effectiveness of Ca-DTPA, Desferrioxamine B and Their Combination in Removing Transuranium Elements from Rats. *Health Phys.*, 32 (1977) 155.
84. *Balou, J. E.*: Preliminary Evaluation of Several Chelating Agents for Plutonium Removal. *Health Phys.*, 8 (1962) 731.
85. *Fried, J. F., Graul, E. H., Schubert, J., Westfall, W. M.*: Superior Chelating Agents for the Treatment of Plutonium Poisoning. *Atompraxis*, 5 (1959) 1.
86. *Durbin, P. W., Jeung, N., Jones, E. S., Weitz, F. L., Raymond, K. N.*: Removal of Pu(IV) and Am(III) from mice by 3,4,3-LICAMS and 3,4,3-LICAMC. *Radiat. Res.*, 87 (1981) 387.
87. *Lloyd, R. D., Bruenger, F. W., Mays, C. W., Atherton, D. R., Jones, C. W., Taylor, G. N., Stevens, W., Durbin, P. W., Jeung, N., Jones, E. S., Kappel, M. J., Raymond, K. N., Weitz, F. L.*: Removal of Pu and Am from beagles and mice by 3,4,3-LICAM (C) or 3,4,3-LICAM (S). *Radiat. Res.*, 99 (1984) 106.
88. *Stradling, G. N., Stather, J. W., Ham, S. E., Sumner, S. A.*: The Use of Punchel and DTPA for Removing <sup>238</sup>Pu 02 from the Lungs of Hamsters. *Health Phys.*, 41 (1981) 387.
89. *Stather, J. W., Stradling, G. N., Smith, H., Payne, S., James, A. C., Strong, J. C., Ham, S., Sumner, S., Bulman, R. A., Hodgson, A., Towndrow, C., Ellender, M.*: Decorporation of <sup>238</sup>Pu 02 from the Hamster by Inhalation of Chelating Agents. *Health Phys.*, 42 (1982) 520.
90. *Bangham, A. D.*: Properties and Uses of Lipid Vesicles: An Overview. U: *Liposomes and Their Uses in Biology and Medicine*. Ann. N. Y. Acad. Sci., 308 (1978) 2.
91. *Mayhew, E., Papahadjopoulos, D.*: Therapeutic applications of liposomes. U: *Liposomes* (Ostro Ed.), Marcel Dekker Inc., New York and Basel, 1983, str. 289.
92. *Yatvin, M. B., Lelkes, P. I.*: Clinical Prospects for Liposomes. *Med. Phys.*, 9 (1982) 149.



93. Bergeron, R. J., Kline, S. J.: Catecholamide H Shaped Ligands as Actinide Chelators. *Radiochem. Acta*, 35 (1984) 135.
94. Vanderbergh, P. A., Gonzales, C. F., Wright, A. M., Kunka, B. S.: Iron-Chelating Compounds Produced by Soil Pseudomonas: Correlation with Fungal Growth Inhibition. *Appl. Environ. Microbiol.*, 46 (1983) 128.

#### Summary

### INTERNAL CONTAMINATION WITH MEDICALLY SIGNIFICANT RADIONUCLIDES

The increased use of radioactive isotopes in industry, science, and medicine and the potential contamination of the biosphere with the products of nuclear fission from radioactive fallout following use of nuclear weapons are of concern to the medical profession. The hazards of incorporated radionuclides in their target organs include tissue damage by ionizing radiation and malignant changes at the retention sites. This article provides guidelines for understanding the mechanisms and the management of internal contamination with medically significant radionuclides.

Among over 400 radioactive isotopes released in the biosphere by a nuclear weapons explosion, 40 are of a potential hazard for man. Their organospecificity, long physical and biological half-life, and pathological and clinical changes in the organs of their incorporation are of immediate concern of preventive and clinical medicine.

Relevant aspects of the physical and metabolic properties of different radionuclides are considered. They include the routes of their entry in the body, their metabolic properties, and routes of elimination. Also considered are ingestion and gastrointestinal absorption, inhalation and transalveolar entry into the bloodstream, percutaneous absorption and entry through the contaminated wounds, and direct entry of the radionuclides into the bloodstream by injection in cases of radionuclide misadministration.

Prevention of gastrointestinal absorption is presented together with the therapeutic regimens for gastrointestinal elimination by gastric lavage, use of emetic and laxative drugs, and administration on ion-exchange agents. Mobilization from the respiratory tract, particularly in cases of actinide contamination includes aerosols, chelating agents, and lung lavage, among other therapeutic modalities. Removal of the radionuclides already in the bloodstream and extracellular fluid is facilitated by isotope dilution therapy, use of blocking agents, hormonal, and diuretic agents, and displacement therapy. Elimination of radionuclides from the sites of their retention in organs is discussed by the review of currently available complexing agents, including diethylene triamine pentaacetic acid (DTPA), dimercaptopropanol (BAL), deferoxamine (DFOA), and new lipophilic agents for action in the intracellular environment, including lipophilic derivatives of paraaminocarboxylic acid (PACA), liposomes, sulfonated tetrameric catecholamides (MICAMS), synthetic catecholamide chelators, and natural chelates isolated from cultures of various microorganisms. Their efficacy in the treatment of internal contamination is yet to be determined in experimental and clinical trials.

*Nuclear Sciences Division, Research Institute,  
US University of Health Sciences, F. Edward Herbert  
School of Medicine, Bethesda, Maryland, U S A*

*Received for publication  
July 10, 1985*