

## UNUTRAŠNJA KONTAMINACIJA RADIONUKLIDIMA I METODE TERAPIJE

B. Kargačin

*Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb*

*(Primljeno 11. I 1984)*

U članku su prikazane osnovne karakteristike radionuklida koji predstavljaju najveću opasnost za čovjeka u slučaju povišene izloženosti u okolišu kao i do sada ispitanih i preporučenih sredstava u terapiji unutrašnje kontaminacije. Posebno je obrađen problem istodobne izloženosti većem broju radionuklida te iznesene metode koje pridonose poboljšanju terapije unutrašnje kontaminacije u takvim uvjetima.

Sve veća primjena nuklearne energije, radioaktivnog zračenja i radioaktivnih materija koja se proširila na vrlo raznolika područja ljudske djelatnosti (industrija, medicina, istraživanja) istakla je potrebu iznalaženja zaštitnih mjera i sredstava za smanjenje opasnosti od radioaktivnog zračenja. Svjedoci smo razvoja nuklearne industrije odnosno sve većeg broja nuklearnih elektrana, i to ne samo u tehnološki razvijenim nego i u nerazvijenim zemljama. U svijetu je 1979. god. bilo 235 nuklearnih reaktora u nuklearnim elektranama u 22 zemlje a njihov je broj već 1981. god. porastao na 261 (1). Sigurnost koja je međutim postignuta u radu s radioaktivnim zračenjem vrlo je visoka a mjere zaštite koje su određene posebno u primjeni nuklearne energije izuzetno su stroge.

Usprkos tim podacima mogućnost radijacijske nezgode, jednako kao i primjene nuklearnog oružja, koliko god se činila nevjerojatnom, ne može se potpuno isključiti. Imajući na umu posljedice zračenja jasno je da je i veliki dio istraživanja bio posvećen odgovarajućoj zaštiti. Posebno mjesto pri tom pripada unutrašnjoj kontaminaciji — unosu radionuklida u organizam čovjeka.

Kao neposredna posljedica unutrašnje kontaminacije radionuklidima iz životne i radne sredine, koji u organizam dospijevaju zrakom, vodom i hranom nastaje unutrašnje ozračivanje ljudskog organizma. Jedna od osnovnih razlika između vanjskog i unutrašnjeg ozračivanja je trajanje

zračenja kao i domet radioaktivnih čestica. Nadalje, svaki od interno retiniranih radionuklida ima svoje specifične radiološke i metaboličke karakteristike (apsorpcija, retencija, ekskrecija). Zračenje stoga ne možemo smatrati samo fizikalnim problemom. Patološki učinci koji nastaju zbog retencije određenog radionuklida ovisit će o mjestu depozicije a to će biti uvjetovano metabolizmom radionuklida. Biološka važnost radionuklida određena je dakle njihovim fizikalno-kemijsko-biološkim karakteristikama.

U slučaju nuklearne eksplozije ili akcidenta na nuklearnom reaktoru nastaje kontaminacija okoline mješavinom radioaktivnih produkata složena radioizotopnog sastava. Od nekoliko stotina radionuklida koji se stvaraju prilikom nuklearne fisije samo nekolicina značajno doprinosi ekspoziciji pučanstva (odnosno može predstavljati ozbiljnu opasnost za zdravlje stanovništva) budući da većina od njih ima vrlo kratko vrijeme poluraspada ili se stvara u vrlo malim količinama. Jasno je da će iznalaženje mjera i sredstava za smanjenje tjelesnog opterećenja tim radionuklidima biti važno sa stajališta radiološke zaštite. To su radioaktivni stroncij ( $^{90}\text{Sr}$ ), radioaktivni cezij ( $^{137}\text{Cs}$ ) i radioaktivni jod ( $^{131}\text{I}$ ) koji predstavljaju tri biološki najopasnija fizijska produkta. Slično mjesto pripada i skupini izrazito visoko radiotoksičnih radionuklida, transuranskim elementima te posebno plutoniju kao jednom od najtoksičnijih elemenata u periodnom sistemu uopće.

Unutrašnja kontaminacija uključuje četiri stadija (2) počevši od unosa radionuklida u organizam (putem kože, probavnog trakta ili dišnih organa); prelaženja izotopa s mjesta ulaska u krv ili limfu; odlaganja u kritičnom organu (organ čija ozljeda uzrokovana zračenjem nanosi najveću štetu organizmu u cijelosti) do odstranjenja radionuklida iz organizma. Teoretski, pružanje terapije moguće je na bilo kojem od navedena četiri stadija (3):

1. sprečavanjem apsorpcije tako da fiksiramo radionuklid na mjestu ulaska u organizam,
2. »hvatanjem« radionuklida u krvi,
3. blokiranjem inkorporiranja,
4. ubrzanjem dekorporiranja odnosno eliminacije radionuklida.

Pružanje terapije kod unutrašnje kontaminacije radioaktivnim stroncijem i cezijem moguće je međutim samo na prvom stadiju a u slučaju kontaminacije jodom u trećem stadiju, dok je kod transuranskih elemenata terapija usmjerena uglavnom na drugi stadij.

U istraživanjima koja su imala za cilj smanjenje tjelesnog opterećenja pojedinim radionuklidom ispitan je velik broj sredstava te su iznađeni agensi koji se mogu preporučiti kao najdjelotvorniji i ujedno neškodljivi za zdravlje. Najveći dio tih istraživanja odnosio se na primjenu jednog terapijskog agensa za slučaj izloženosti jednom radionuklidu. Ne-ka novija istraživanja, međutim, bave se problemom istodobne izloženo-



sti većem broju radionuklida čemu ranija ispitivanja nisu posvetila odgovarajuću pažnju. Naime, u uvjetima izloženosti u okolišu (akcident na nuklearnom reaktoru, primjena nuklearnog oružja) neće se raditi o izloženosti jednom radionuklidu nego će čovjek najvjerojatnije istodobno biti izložen većem broju radionuklida. Brzina pružanja terapije direktno određuje njezinu efikasnost (4). Jasno je stoga da metoda koja smanjuje tjelesno opterećenje ne samo jednog nego svih radionuklida koji u danom trenutku predstavljaju opasnost znatno pojednostavljuje i poboljšava terapiju unutrašnje kontaminacije u uvjetima izloženosti većem broju radionuklida u okolišu.

#### STRONCIJ

Zahvaljujući količini koja se stvara tokom fisije i biološkim karakteristikama radioaktivni izotopi stroncija, posebno  $^{90}\text{Sr}$  (direktni fisijski produkt, beta-emiter vremena poluraspada 27.7 godina) i  $^{89}\text{Sr}$  (beta-emiter vremena poluraspada 52.7 dana) zaslužuju osobitu pažnju. Zbog opasnosti od prisutnosti  $^{90}\text{Sr}$  u oborinama (»fall-outu«) kao posljedice nuklearnih pokusa te mogućeg njegovog učinka u slučaju otpuštanja u atmosferu iz nuklearnog reaktora ili prilikom prerade istrošenog goriva izvršen je velik broj istraživanja (studije metabolizma stroncija; dijagnostika koštanog tkiva) radi iznalaženja djelotvornog sredstva za smanjenje retencije radiostroncija.

Usprkos sličnosti metabolizma stroncija i kalcija biološki organizmi iskorištavaju stroncij manje efikasno od kalcija zbog diskriminacije koju organizam provodi prema stronciju na razini probavnog trakta, bubrega, mliječne žlijezde i placente (5, 6).

$^{90}\text{Sr}$  ulazi u prehrambeni lanac kao produkt radioaktivnih oborina te se depozicijom na lišću ili unosom putem korijenja ugrađuje u biljke (7) a indirektno putem životinja koje se hrane kontaminiranom hranom prelazi i u ljudsku hranu. Stroncij pripada u skupinu osteotropnih elemenata.

Nakon ingestije u čovjeka se u ekstracelularnu tekućinu apsorbira oko 25%, nakon inhalacije oko 30% količine (8) a polovica apsorbirane doze brzo bude fiksirana u kostima, tj. koštanom hidroksiapatitu (9). Radioaktivni stroncij ugrađen je u kost izmjenom za ione kalcija (10) i odatle se ne može ukloniti osim resorpcijom kosti. Zbog visoke energije beta-zračenja kod depozicije  $^{90}\text{Sr}$  u kosti dolazi do ozračivanja koštanog tkiva i koštane srži. Podaci o mogućim djelovanjima  $^{90}\text{Sr}$  u nastanku osteosarkoma, leukemije ili genetičkih oštećenja dani su u nizu radova (11–15). Eliminacija jednom inkorporiranog stroncija vrlo je spora — vrijeme biološke polueliminacije iznosi oko 50 godina za kost, 36 godina za cijelo tijelo što rezultira u efektivnom vremenu poluiščezavanja od 15 godina (8). Kako je najčešći put unosa radioaktivnog stroncija u organizam u slučaju kontaminacije okoliša apsorbicija putem probavnog

trakta, to su i prvi pokušaji sniženja tjelesnog opterećenja radiostroncijem bili povezani s ispitivanjem utjecaja različitih sastojaka hrane. Ustanovljeno je da apsorpciju stroncija mogu znatno pospješiti neke aminokiseline (L-lizin, L-arginin; 16), ugljikohidrati (laktoza, ksiloza, riboza, celobioza; 17) odnosno smanjiti stabilni stroncij (18, 19), kalcij (20—23) i fosfati (24—27). Načeno je isto tako da mlijeko (5) kao i ostale namirnice koje se normalno upotrebljavaju u ljudskoj prehrani (riža, meso, krumpir, kruh, grah) uzrokuju mnogo višu apsorpciju radiostroncija (28, 29) za razliku od štakorske hrane te posebno pojedinih njezinih sastojaka (30) koji znatno smanjuju njegovu retenciju.

Postoji nekoliko metoda koje se mogu primijeniti radi smanjenja apsorpcije radiostroncija. Visoko efikasnim pokazali su se barijev sulfat aktiviran kalcijem (31), 4% tna suspenzija gela aluminijske fosfata (32), dok je najdjelotvorniji bio alginat (33). Efikasnost svih supstancija međutim direktno ovisi o vremenu njihove primjene. Tako se barijev sulfat pokazao nedjelotvornim ako je primijenjen 90 minuta nakon primjene radiostroncija a primjena gela aluminijske fosfata pola sata ili jedan sat nakon stroncija smanjila je njegovu retenciju za samo 57 odnosno 43% (34, 35). Visoka djelotvornost alginata, polimera D-manuronske i L-guluronske kiseline koji se dobiva iz smeđih algi (*Phaeophyceae*) dokazana je u pokusima u kojima je alginat injiciran u ligirane segmente tankog crijeva štakora, kao i u slučaju njegove primjene putem želučane sonde (36) ili hrane (37). Pri istodobnoj primjeni alginata i radioaktivnog stroncija retencija u femuru iznosila je 26% kontrolne vrijednosti; učinak je bio slabiji ako je alginat dan 30 minuta prije  $^{89}\text{Sr}$  (56% kontrolne vrijednosti) a najslabiji kod primjene 30 minuta nakon  $^{89}\text{Sr}$  (67% kontrolne vrijednosti). U slučaju dugotrajne primjene kalcijev alginat se pokazao boljim od natrijeva alginata (38). *Kostial i sur.* (39) primijenili su razne dodatke hrani, koji su se pokazali efikasnim u sniženju apsorpcije radiostroncija te postigli najbolji učinak istodobnom primjenom natrijeva alginata i kalcijeva hidrogen-fosfata (skeletna retencija  $^{85}\text{Sr}$  smanjena 6,5 puta).

Mehanizam djelovanja alginata sastoji se u tome da selektivno sprečava intestinalnu apsorpciju radiostroncija, što je najvjerojatnije uzrokovano njihovom stereokemijskom konfiguracijom (40) i konstantom formiranja koja je za stroncijev alginat 1,5 do 4 puta veća nego za kalcijev alginat (41). Djelotvornost alginata potvrđena je u pokusima na miševima (42), mačkama (43), mladim svinjama (44) kao i u ispitivanjima na ljudima. Naime, nakon što je ustanovljeno da je alginat visoko efikasan u smanjenju apsorpcije radiostroncija, netoksičan, da ne izaziva smetnje u elektrolitskoj ravnoteži te ne gubi efikasnost s vremenom upotrebe, primijenjen je i u ljudi.

Primjena 10 g natrijeva alginata Manucol SS/LD u zdravog odraslog muškarca uzrokovala je da je retencija  $^{85}\text{Sr}$  u tijelu bila niža oko 8 puta, količina  $^{85}\text{Sr}$  izlučenog urinom manja 10,4 puta a omjer  $^{85}\text{Sr}/\text{Ca}$  niži oko 9,2 puta. Natrijev alginat smanjio je dakle količinu  $^{85}\text{Sr}$  prenesenog iz



probavnog trakta u krv te na taj način u kost 8—10 puta (45). Kako efikasnost alginata raste s većim sadržajem guluronske prema manuronskoj kiselini kod primjene alginata O.G.I. (oliguronid koji sadržava 97% guluronske kiseline), koncentracija  $^{87m}\text{Sr}$  u krvi 2 sata nakon njihove primjene bila je smanjena 6 puta a u urinu 8 puta, dok je tretman alginatom SS/LD (sadržava 71% guluronske kiseline) smanjio koncentraciju u krvi i urinu samo 3 odnosno 4 puta (46). Dodatak alginata O.G.I. u mlijeku i vodi tokom 7 dana smanjio je tjelesnu retenciju  $^{85}\text{Sr}$  za 70% a  $^{47}\text{Ca}$  za samo 7%. Fekalna i urinarna ekskrecija Na, K, Mg i P, a ni koncentracija tih elemenata u krvi nije bila promijenjena (47). Istodobna primjena 4 g alginata,  $^{85}\text{Sr}$  i  $^{47}\text{Ca}$  znatno je smanjila koncentraciju  $^{85}\text{Sr}$  u krvi i mnogo manje koncentraciju  $^{47}\text{Ca}$ . Dnevna primjena 10 g alginata tokom 7 dana povećala je fekalnu ekskreciju Sr, Ca, Mg, Fe, Cu i Zn, urinarna ekskrecija Ca nije bila promijenjena, dok je ona Mg, Fe i Cu bila smanjena (48). Alginat se pokazao vrlo efikasnim i u smanjenju apsorpcije i retencije stabilnog stroncija u djece (retencija smanjena 4 puta) a praktički nije utjecao na apsorpciju kalcija (49).

Radi smanjenja tjelesnog opterećenja radiostroncijem ispitan je i učinak kelatogene terapije. Nju čini skupina kemijskih agensa koji povećavaju eliminaciju metala iz tijela putem keliranja, procesa u kojem organski spoj reagira s ionima metala u stvaranju stabilnih kompleksa u kojem su kemijske i metaboličke karakteristike metala »maskirane«. Takav kompleksirajući spoj (ligand) koji veže metal na način da se stvori heterociklički prsten (kelatni prsten) nazivamo kelatogenim agensom a njegov kompleks s metalom kelatom (50).

Kelatogena terapija pokazala se za stroncij nedjelotvornom. Od velikog broja ispitanih sredstava nešto bolji rezultati postignuti su jedino primjenom BADE (2,2-bis(di(karboksimetil)-amino)dieter) i to samo kod primjene visokih doza istodobno s radionuklidom, tj. kad su postojali optimalni uvjeti za keliranje (51). Isti učinak na retenciju radiostroncija kao s BADE-om može se međutim postići i primjenom ekvimolarne količine stroncijeva klorida (52). Neefikasnost kelatogene terapije, uzrokovana mnogo većom stabilnosti kalcijevih nego stroncijevih kelata, potvrđena je i u ljudi (53). Kelatogeni agensi ne predstavljaju stoga pogodna sredstva u terapiji unutrašnje kontaminacije radiostroncijem.

#### CEZIJ

Cezij je jednovalentni alkalni element s 22 radioaktivna izotopa. Među njima treba prvenstveno izdvojiti  $^{137}\text{Cs}$ , obilan produkt fisije urana ili plutonija, beta i gama-emiter dugog vremena poluraspada (30 godina) koji ulazi u prehrambeni lanac i koncentrira se u tijelu čovjeka i životinja (54). Predmet je mnogih radiotoksikoloških i metaboličkih studija budući da je jedan od dugoživućih radionuklida koji se nalaze u okolišu i čovjeku kao posljedica oborina (»fall-outa«) odnosno nuklearnih testiranja.



Cezij s obzirom na kemijske i biokemijske karakteristike, uključujući distribuciju i metabolizam u tijelu, nalikuje kaliju. Topljiv je u tjelesnoj tekućini, gotovo jednoliko se rasprostire po tijelu te vrlo brzo izlučuje preko bubrega. Nakon ingestije cezij se apsorbira brzo i potpuno (100%) (55, 56), a putem enterohepatičke cirkulacije izlučuje u probavni trakt i odatle gotovo potpuno reapsorbira (55) te koncentrira u mišiću (57). Vrijeme biološke polueliminacije određeno nakon akcidentalnog unosa radiocezija iznosi od 68 do 165 dana što je u skladu s eksperimentalnim podacima dobivenim nakon intravenske ili oralne primjene radiocezija u dobrovoljaca (58, 59).

Radi smanjenja apsorpcije cezija iz probavnog trakta i povećanja brzine i veličine eliminacije što bi dovelo do smanjenja tjelesnog opterećenja cezijem ispitan je utjecaj: kalija (60—62), stabilnog cezija (63), diuretika (58, 64), hormona štitnjače (65) i ionskih izmjenjivača (66).

*Nigrović* (67) je ispitanio utjecaj niza supstancija (natrijev perklorat, natrijev kalijev tartarat, cirkonijev fosfat, magnezijev trisilikat, aluminijski oksid, natrijev tetrafenilborat, feri-ferocijanid) na apsorpciju cezija iz probavnog trakta te ustanovio da selektivniji učinak ima jedino feri-ferocijanid. Djelujući kao ionski izmjenjivač čija stabilnost vezanja elemenata raste proporcionalno radijusu iona:  $H < Na < K < Tl < Cs$  (68) on čini s cezijem kompleksan spoj te na taj način ne dopušta njegovu enteralnu apsorpciju i reapsorpciju a pri tom se njega samog apsorbira manje od 2% (69). Primjena feri-ferocijanida neposredno nakon radiocezija u dozi od 100 mg smanjila je retenciju u odnosu prema kontrolnoj skupini 10 puta (70). U slučaju parenteralne primjene cezija u štakora koji su tokom mjesec dana u hrani primali 1% feri-ferocijanida, vrijeme biološke polueliminacije smanjeno je za 50%. Zbog prekida enterohepatičkog ciklusa povećana je njegova eliminacija iz tijela, i to fekalna, dok je urinarna ekskrecija bila lagano smanjena (71). U kasnijim ispitivanjima primijenjen je njegov koloidni preparat, no nekoliko studija dalo je oprečne rezultate u pogledu njegove djelotvornosti kao i eventualne povećane retencije cezija u slučaju njegove produljene primjene (72—74).

Smanjenje apsorpcije oralno ili parenteralno primijenjenog cezija ovisi o dozi, vremenu primjene i trajanju tretmana. Ovisnost efikasnosti feri-ferocijanida osobito dolazi do izražaja kod niskih doza. Primjena feri-ferocijanida u koncentraciji od 0,0025% u vodi za piće bila je neefikasna, dok je u koncentraciji od 0,025 i 0,25% smanjila retenciju 50. dana na 33 odnosno 10% kontrolne vrijednosti (75). Povećanje koncentracije feri-ferocijanida u hrani od 0,1 na 5% (67) ili koloidnog feri-ferocijanida u vodi za piće od 0,5 do 4% (73) nije pridonijelo povećanju njegove efikasnosti. Doze koje su se pokazale djelotvornima u primjeni, skraćujući vrijeme biološke polueliminacije za 50% iznosile su oko 320 mg/kg u koza (76) te između 200 i 400 mg/kg u pasa (77, 78). Važna je karakteristika feri-ferocijanida da njegova efikasnost ostaje nepromijenjena bez obzira na vrijeme kad je terapija započeta a konačni učinak je proporcionalan trajanju tretmana. Maksimalan učinak može se postići



ako je koncentracija feri-ferocijanida u probavnom traktu optimalna i konstantna te su i rezultati postignuti frakcioniranom primjenom iste doze bolji nego kod njegove jednokratne aplikacije (67). *Nigrović i sur.* (71) ustanovili su da primjena 10%-tnog feri-ferocijanida u štakorskoj hrani tokom 120 dana nije utjecala na opće stanje i tjelesnu težinu životinja. Dvomjesečna primjena 20%-tne otopine feri-ferocijanida kao tekućine za piće štakora nije izazvala štetna djelovanja, nije uzrokovala inhibiciju rasta ni histološke promjene (69). Djelotvornost feri-ferocijanida potvrđena je u pokusima na štakorima, kozama, psima (79, 80, 76, 77).

Zbog izrazite efikasnosti i netoksičnosti ispitivanja su proširena i na ljude. Nakon peroralnog unosa  $^{137}\text{Cs}$  praćeno je tjelesno opterećenje nekoliko mjeseci a određeno vrijeme biološke polueliminacije iznosilo je 110 i 115 dana (77). Deset mjeseci nakon toga započeta je terapija — 3 g feri-ferocijanida na dan podijeljeno u 6 odnosno 3 doze u jednakim intervalima. U oba slučaja vrijeme biološke polueliminacije smanjeno je na 40 dana. Osim lagane opstipacije nije bilo drugih djelovanja feri-ferocijanida, posebno nisu nađene promjene u sadržaju  $^{40}\text{K}$  u tijelu. Pokus je pokazao da feri-ferocijanid uspješno uklanja radiocezij u čovjeka čak ako se primijeni nekoliko mjeseci nakon inkorporiranja  $^{137}\text{Cs}$ . Kasnija ispitivanja na ljudima (81, 82, 78) dala su gotovo jednake rezultate i tako potvrdila primjenjivost feri-ferocijanida.

Dobri rezultati u smislu povećanja eliminacije  $^{137}\text{Cs}$  u ljudi postignuti su i kod kratkotrajne kao i dugotrajne primjene nikal ferocijanid-anionske izmjenjivačke smole te nisu opažena štetna nuzdjelovanja (83).

Primjena EDTA (etilendiamintetraoctena kiselina) i DTPA (dietilentriaminpentaoctena kiselina) pokazala se potpuno neefikasnom u eliminaciji cezija u štakora i ljudi (84) što proizlazi iz njihove izrazito slabe sposobnosti vezanja za ione alkalnih metala (50).

#### JOD

Jod-131 je dominantni unutrašnji kontaminant u slučaju bilo kojeg akcidenta koji uključuje postojanje fisijskih produkata. Neposredno nakon akcidenta kratkoživući izotopi  $^{132}\text{I}$ ,  $^{133}\text{I}$ ,  $^{134}\text{I}$ ,  $^{135}\text{I}$  vremena poluraspada od 52 minute do 6,7 sati mogu činiti znatan doprinos sveukupnoj dozi, dok će kasnije  $^{131}\text{I}$ , zbog dužeg vremena poluraspada (8 dana) i dužeg efektivnog vremena poluiščezavanja (7,6 dana) kao i postojanja prehrambenog lanca zrak—trava—krava—mlijeko—čovjek predstavljati glavnu opasnost (85).

Do kontaminacije radiojodom može doći zbog nezgode na reaktoru, kao što je to bilo u Windscaleu 1957. god. kad je u okolinu otpušteno oko 20 000 Ci  $^{131}\text{I}$  (86) te u Three Mile Islandu (87), zbog nuklearnih testiranja, prerade istrošenog nuklearnog goriva (88), proizvodnje radiofarmaceutika s jodom kao i u toku istraživanja.

Radiojod je izrazito volatilni element te se vrlo brzo apsorbira u krv bez obzira da li bude u tijelo unesen inhalacijom, ingestijom ili preko kože. Izrazito veliki afinitet štitnjače za jod i sposobnost da ga koncentrira (koncentracija u štitnjači može biti 25 puta veća nego u krvi; 89) kao i činjenica da je štitnjača vrlo malen organ (težina iznosi samo 15—25 g što je 0,03% težine cijelog tijela) rezultirat će u velikoj dozi zračenja na malen volumen tkiva. Retencija  $^{131}\text{I}$  u štitnjači određena nakon 24 sata u šest grupa stanovnika u SAD iznosila je između 7 i 33% doze (90). Normalne vrijednosti 24-satne retencije  $^{131}\text{I}$  u štitnjači mogu biti više i niže što će ovisiti o unosu stabilnog joda u populaciji u kojoj se ta retencija određuje (91). Vrijednosti retencije određene u djece nisu se bitno razlikovale od onih u odraslih (92).

Premda se štitna žlijezda u odrasla čovjeka smatra relativno radiorezistentnim organom, unutrašnja kontaminacija radiojodom može biti uzrokom nastanka radijacijskog tiroiditisa (kod većih doza), hipotireoze (kod većih ali i manjih doza ponekad s latencijom od 20 godina) i što je najvjerojatnije razvoja nodula ili karcinoma štitnjače (kod srednjih i malih doza najčešće 10 i više godina nakon ekspozicije) (93—95). Stanice koje su izložene zračenju te stoga riziku jesu epitelne stanice folikula štitnjače u kojima se nalazi koloid (96). Usprkos kontradiktornim podacima i mišljenju da je  $^{131}\text{I}$  manje efikasan u indukciji karcinoma štitnjače od X-zračenja, najnovija ispitivanja pokazuju da se rizik nastanka karcinoma štitnjače uzrokovan unosom  $^{131}\text{I}$  u tijelo ne razlikuje od rizika vanjskog X-zračenja (97, 98). Kritičnu grupu stanovništva čine djeca, i to posebno ona starosti 6 do 18 mjeseci zbog kombiniranog djelovanja visoke potrošnje mlijeka (koje je i inače glavni izvor i put unosa joda; 99, 100) i male štitne žlijezde što rezultira u većoj koncentraciji te time višoj dozi zračenja štitnjače nego u odraslih. Posebno osjetljive na zračenje su štitnjače fetusa a maksimalna doza koju prime iznosi i dva puta više od doze koju prima štitnjača majke (101).

U slučaju kontaminacije okoliša mogu se primijeniti neke zaštitne mjere kao što je zamjena kontaminirane stočne hrane nekontaminiranom, povlačenje kontaminiranog mlijeka iz upotrebe, prerada mlijeka u druge mliječne proizvode (102, 103). Ako se tim metodama ekspozicija ne može smanjiti ili izbjeći, potrebno je primijeniti sredstvo koje će smanjiti ili spriječiti apsorpciju radiojoda u štitnjači.

Akumulacija radiojoda u štitnjači može se spriječiti primjenom stabilnog joda ili antitiroidnih lijekova (104-108). Antitiroidni lijekovi upotrebljavaju se u liječenju hipertireoze a ometaju koncentriranje joda u štitnjači sprečavajući selektivnu apsorpciju anorganskog joda od strane štitnjače iz krvi (kalijev tiocijanat, kalijev perklorat) ili inhibiraju oksidaciju jodida u štitnjači i tako ne dopuštaju spajanje jod-tirozina te formiranje dijod-tirozina i monoiod-tirozina (metil i propiltiouracil, metimazol, karbimazol). U slučaju dugotrajne primjene antitiroidni lijekovi dovode do razvoja hipotireoze te su stoga neprihvatljivi za dužu upotrebu kod većeg broja ljudi.



Dosadašnja ispitivanja pokazala su da je primjena stabilnog joda najefikasnija i u odnosu na druge tvari koje sprečavaju akumulaciju radiojoda u štitnjači najbezazlenija metoda. Primjena 200 mg stabilnog joda uzrokovala je smanjenje radioaktivne doze štitnjače za faktor 3 do 5 ako je kalijev jodid dan u intervalu od 2 do 3 sata nakon apsorpcije radiojoda (109). Ispitivanja *Bluma i Eisenbuda* (110) pokazala su da primjena 100 i 200 g kalijeva jodida sprečava apsorpciju radiojoda u štitnjači (retencija  $^{131}\text{I}$  kod primjene kalijeva jodida iznosila je samo 0,6 odnosno 0,3% primijenjene doze) i na taj način smanjuje radioaktivnu dozu za više od 98%. Brzina kojom damo blokirajuću dozu određuje njezinu efikasnost. Primjena iste doze 3 sata nakon radiojoda smanjuje retenciju za samo polovicu. Retencija radiojoda u štitnjači funkcija je koncentracije stabilnog joda u serumu te je kod količine od 25  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  praktički potpuno blokirana. Suprimirajuće djelovanje stabilnog joda je kratkog trajanja (već četvrtog dana nakon primjene blokirajuće doze štitnjača pokazuje retenciju od 85% normalne vrijednosti; 111) pa je za prolongiranu zaštitu potrebna njegova dnevna primjena. Kod duže primjene kalijevog jodida postoji mogućnost razvoja hipotireoze (112) ili hipertireoze (113—115), ali je ona vrlo mala i u većini slučajeva pretpostavlja postojanje nekog latentnog patološkog procesa u štitnjači, te zanemariva u odnosu na štetna djelovanja radiojoda u štitnjači.

Budući da je stabilni jod visoko djelotvoran u inhibiciji nakupljanja radiojoda u štitnjači i praktički netoksičan, može se smatrati terapijom izbora u slučaju unutrašnje kontaminacije radiojodom. Doza koja se preporučuje za terapiju iznosi 130 mg kalijeva jodida ili 170 mg kalijeva jodata (116). Ta doza određena je na osnovi činjenice da se slična količina primjenjuje u medicinskoj praksi (i to više puta na dan tokom dužeg perioda — ekspektoransi) i pri tom nema toksičnog djelovanja a u isto vrijeme sadržava oko 1000 puta veću količinu od one koja se svakodnevno unosi u organizam. Usprkos svemu navedenom još postoje vrlo oprečna gledišta o primjeni kalijeva jodida, osobito kad se radi o eventualnoj distribuciji tableta kalijeva jodida u dijelu populacije koji živi na području koje je visoko rizično ili u slučaju akcidenta na nuklearnom reaktoru (117, 118) kao što je to bilo kod Three Mile Island.

#### PLUTONIJ

S rastućom produkcijom transuranskih elemenata povećana je mogućnost njihova inkorporiranja a time i potreba iznalaženja sredstava za njihovu eliminaciju iz tijela. Od svih transuranika najbolje je ispitan plutonij zbog svoje sve veće praktične važnosti i primjene kao i bioloških karakteristika.

Među petnaest radioizotopa plutonija najvažniji su  $^{239}\text{Pu}$  i  $^{238}\text{Pu}$ . Plutonij-239 je alfa-emiter s vremenom poluraspada 24 390 godina i pred-

stavlja osnovno gorivo u produkciji nuklearne energije odnosno nuklearnog oružja. Plutonij-238, alfa-emiter poluvremena raspada 86,4 godine nalazi sve veću primjenu u industriji (izvori energije) i medicini (pace-maker).

Plutonij također pripada u skupinu osteotropnih elemenata («bone-seekers»). Nakon unosa u organizam brzo bude fiksiran u kostima, tj. u području trabekularnog endosta i periosta te se izlučuje iz organizma vrlo sporo. Vrste oštećenja koje nastaju zbog depozicije osteotropnih elemenata, dobro poznate iz animalnih studija kao i niza slučajeva osoba kontaminiranih radijem, vrlo su neugodne i znatno onesposobljuju organizam. To su osteitis, nekroza kosti, patološke frakture, osteosarkom kao i oštećenja hematopoetske funkcije (119). S biološkog stajališta važna je i visoka kemijska reaktivnost plutonija. On posjeduje izrazitu sklonost hidroliziranju i formiranju kompleksa. Biološki ligandi za koje se može vezati u tijelu uključuju proteine, apoferritin, aminokiseline, fosfolipide i ostale metabolite (120).

Glavni način unosa plutonija u organizam je putem inhalacije (njome je uzrokovano više od 75% ekspozicije plutoniju u industriji; 121) i kontaminirane rane. Ingestija rezultira vrlo niskom apsorpcijom (0,003%; 122) jednako kao i kontaminacija neoštećene kože (0,002—0,25%; 123) pa su stoga manje važni kao put ekspozicije. Nakon unosa plutonij se distribuira u tijelu a brzina i količina translociranog plutonija ovisit će o načinu unosa u organizam (oralno, parenteralno, inhalacija) kao i o fizikalnim i kemijskim karakteristikama retiniranog spoja. Plutonij se distribuira putem krvi u kost, jetru i ostala tkiva u omjeru 45:45:10 (122). Nakon inhalacije količina retiniranog plutonija u plućima može jako varirati ovisno o veličini čestica i kemijskom spoju aerosola. Ako se radi o topljivom spoju kao što su nitrat, citrat, fluorid, plutonij će najvećim dijelom biti apsorbiran u krv i deponiran prvenstveno u kost i jetru. Ako se radi o netopljivim česticama, kao što su oksidi, najveća retencija bit će u plućima, plućnim i traheobronhalnim limfnim čvorovima s postepenom translokacijom malih količina plutonija tokom više mjeseci ili godina. Kada je jednom u tijelu, plutonij je praktički retiniran zauvijek (122).

Mjesto unosa plutonija u tijelo odredit će daljnji tok kontaminacije kao i primjenu terapije. Najdjelotvornijim sredstvom u dekontaminaciji plutonija kako u animalnim studijama tako i u slučaju primjene kod akcidentalne unutrašnje kontaminacije u ljudi pokazao se kalcijev dietilentriaminpentaacetat — Ca-DTPA. Prednost koja se daje Ca-DTPA pred svim ostalim supstancijama koje su ispitane radi smanjenja tjelesnog opterećenja transuranskim elementima osniva se na njegovoj visokoj efikasnosti u mobilizaciji metala kao i visokom terapijskom indeksu. Broj eksperimentalnih studija koje se odnose na primjenu kelatogene terapije kod kontaminacije plutonijem vrlo je velik. Prikazana su stoga samo neka istraživanja koja najbolje mogu okarakterizirati danu tera-



piju s obzirom na glavne načine unosa plutonija u tijelo kao i toksične učinke takve terapije a iznesena su i iskustva nekih istraživača kod primjene kelatogene terapije u ljudi.

#### PRIMJENA KELATOGENE TERAPIJE

Pokusi u kojima je plutonij primijenjen inhalacijom pokazali su da efikasnost DTPA jasno ovisi o načinu i vremenu primjene, dozi kao i fizikalno-kemijskim karakteristikama plutonijeva spoja. Primjena aerosola Ca-DTPA smanjila je retenciju  $^{239}\text{Pu}$  citrata u plućima štakora na 10% kontrolne vrijednosti, dok je njegova intravenska primjena bila bez učinka. Učinak Ca-DTPA bio je slabiji kod primjene  $^{239}\text{Pu}$  nitrata a u slučaju  $^{239}\text{Pu}$  oksida Ca-DTPA bio je neefikasan (124). Primjena Ca-DTPA bilo putem opetovane inhalacije ili injekcija nije utjecala na retenciju  $^{239}\text{Pu}$  oksida u plućima (125). Inhalacija Ca-DTPA tokom nekoliko tjedana, počevši 20 dana nakon inhalacije  $^{239}\text{Pu}$  nitrata smanjila je retenciju  $^{239}\text{Pu}$  u kostima i jetri za 20% a na retenciju u plućima nije praktički utjecala (126).

Nešto novija ispitivanja (127, 128) pokazala su da postoje određene prednosti kod primjene DTPA putem aerosola nakon inhalacije topljivih spojeva plutonija. DTPA može naime direktno kelirati plutonij ili bilo koji topljivi aktinid u plućnoj tekućini prije nego ovaj hidrolizom prijeđe u nesolubilni oblik. On isto tako može prijeći u krv i ukloniti aktinide koji cirkuliraju u ekstracelularnoj tekućini. Kompleks Pu-DTPA, stvoren u plućima, brzo je i gotovo potpuno izlučen (99%) (129). Osim toga postoji jedna praktična prednost takve terapije: DTPA može primijeniti sama eksponirana osoba i to neposredno nakon akcidenta. Važna je i činjenica da se u čovjeka DTPA eliminira iz pluća sporije nego iz krvi, s poluvremenom od 75 minuta tako da je razdoblje u kojem je terapijski korisna količina DTPA prisutna u tijelu kod inhalacije oko dva puta duže nego kod njegove intravenske primjene (130).

U slučaju kontaminacije rana kelatogena terapija predstavlja dodatak kirurškom tretmanu kojim se u većini slučajeva kontaminirano tkivo ne može ukloniti u cijelosti. Ispitivanja su pokazala da se lokalnom primjenom Ca-DTPA direktno u kontaminirano tkivo kada se radi o topljivom spoju plutonija, postiže mnogo jače smanjenje retencije (retencija plutonija smanjena na 20% početne vrijednosti; 131, 132) nego sistemskom primjenom Ca-DTPA. Sistemska primjena Ca-DTPA potrebna je međutim u tom slučaju da se smanji depozicija translociranog transuranskog elementa u neki organ.

U slučaju ingestije plutonija, bilo direktne ili nakon inhalacije, apsorpcija je vrlo niska. Ako su ingestirane veće količine, potrebno je primijeniti emetike i katartike da bi se vrijeme boravka u probavnom traktu skratilo. Enteralna apsorpcija plutonija, koliko god mala ne smije se međutim zanemariti kad se ima na umu visoka radiotoksičnost te s tim u vezi vrlo nisko maksimalno dopušteno tjelesno opterećenje  $^{239}\text{Pu}$ .



Intravenskom primjenom plutonija postiže se sistemsko opterećenje a upravo tada kelatogena terapija predstavlja najpogodniji tretman. I kod takve primjene plutonija Ca-DTPA se pokazao kao najdjelotvornije sredstvo (131). Manje toksičan Zn-DTPA bio je i slabije efikasan u slučaju neposredne primjene nakon  $^{239}\text{Pu}$  (133) a slični rezultati postignuti su i sa  $^{241}\text{Am}$  (134),  $^{252}\text{Cf}$  (135) te  $^{242}\text{Cm}$  (136). Ta razlika u efikasnosti međutim nestaje kod kasnije ili prolongirane primjene. Efikasnost Ca-DTPA može se poboljšati njegovom istodobnom primjenom s desferioksami-  
nom (DFOA) (137).

Na osnovi velikog broja ispitivanja može se zaključiti da efikasnost DTPA ovisi o dozi, vremenu primjene, shemi tretmana (vremenskom razmaku između pojedinih doza, trajanju terapije) kao i načinu primjene. Porastom doze raste i efikasnost, no u području visokih doza (1,5 mmol/kg) te razlike su male (131). Ovisnost o dozi više se očituje u smanjenju retencije u jetri nego kosti (138). DTPA je međutim visoko efikasna i kod niskih doza (<0,1 mmol/kg/dan) tako da su i dozom od 7  $\mu\text{mol/kg/dan}$  postignuti dobri rezultati (139). To je posebno važno za humanu primjenu DTPA. S porastom intervala koji prođe između ugradnje transuranskog elementa i pružanja terapije efikasnost DTPA se smanjuje; taj efekt više je izražen u kosti nego u jetri. Pad efikasnosti s vremenom može se samo jednim dijelom nadoknaditi povećanjem doze tako da se postiže gotovo jednako smanjenje retencije  $^{241}\text{Am}$  u jetri primjenom 30, 100 ili 1000  $\mu\text{mol Ca-DTPA/kg}$  nakon 1 minute, 1 sata ili 1 dana (140).

Zbog redistribucije plutonija u organizmu poželjna je prolongirana primjena DTPA. Ispitivanja *Schuberta i sur.* (141) pokazala su da je za eliminaciju monomernog  $^{239}\text{Pu}$  iz jetre dovoljna kratkotrajna terapija, dok je za eliminaciju polimernog  $^{239}\text{Pu}$  iz jetre kao i obaju oblika plutonija iz kosti potrebna produžena terapija. U slučaju prolongirane primjene DTPA poželjna je intermitentna primjena nižih doza da bi se smanjila toksična nuzdjelovanja samog kelatogenog agensa. Optimalnu dozu kao i interval između pojedinačne primjene da bi se postigao maksimalan učinak nije lako odrediti. Pokusi u kojima je Ca-DTPA primijenjen jedanput tjedno (142), jedanput dnevno (141) ili pet puta dnevno (143) pokazali su da interval između doza ne smije biti odviše kratak. To je najvjerojatnije uzrokovano kako produženim djelovanjem kelatogenog agensa (144) tako i njegovim saturacijskim učinkom (142). S porastom doze kao i produženom primjenom ne dolazi naime uvijek do povećanja eliminacije transuranskog elementa budući da je u određenom trenutku samo jedan dio dostupan za keliranje. Taj je učinak slabije izražen u mekim tkivima kao i kod rane primjene DTPA. U slučaju prolongirane terapije potrebno je umjesto Ca-DTPA primijeniti mnogo manje toksičan Zn-DTPA.

Broj studija koje se odnose na oralnu primjenu kelatogene terapije je relativno malen. Uvriježeno je naime mišljenje da bi DTPA oralno pri-



mijenjen bio nedjelotvoran zbog vrlo niske intestinalne apsorpcije (3—5%; 145). Takav oblik terapije bio bi međutim s medicinskog gledišta najpraktičniji. *Ballouova* ispitivanja (146, 147) pokazala su da je oralna primjena 6 mmol/kg tjelesne težine Ca-DTPA ili Ca-TTHA (kalcijev trietilentriamin heksaacetat) smanjila depoziciju  $^{239}\text{Pu}$  u štakora jednako kao četiri puta niža intraperitonealna doza. Ca-TTHA bio je nešto efikasniji od Ca-DTPA posebno u odnosu na smanjenje retencije plutonija u jetri. Viša efikasnost Ca-TTHA došla je osobito do izražaja kod primjene nižih doza, tako da je primjenom 0,15 mmol/kg Ca-TTHA bilo oralno ili intraperitonealno postignuto gotovo jednako smanjenje retencije  $^{239}\text{Pu}$  (148). Ne smije se zanemariti međutim činjenica da kelatogena terapija primijenjena oralno povisuje intestinalnu apsorpciju te time i tjelesno opterećenje ingestiranog plutonija (149) i drugih transuranskih elemenata.

Intravenska, intraperitonealna, intramuskularna i supkutana primjena Ca-DTPA je podjednako efikasna, dok je njegova inhalacija ili ingestija slabije djelotvorna oko 3 odnosno 20 puta. U slučaju kontaminiranih rana ili inhalacije kelatabilnih spojeva transuranskih elemenata primjena kelata lokalno ili inhalacijom može biti efikasnija od sistemske terapije.

Premda je DTPA visoko efikasna u smanjenju retencije plutonija u organima, njezina efikasnost mnogo je niža kad već dođe do depozicije u tkivu. To se pripisuje nesposobnosti DTPA da prođe celularnu membranu, postojanju nekelatabilnih oblika transuranskih elemenata (polimerni  $^{239}\text{Pu}$ ) ili mjestu depozicije koje je nedostupno za keliranje (transuranski element pohranjen u kost). Postoje pokušaji da se u tim slučajevima efikasnost DTPA poveća sintetiziranjem derivata DTPA (estri DTPA — 150; inkapsuliranje DTPA u liposome — 151) ili kombiniranjem DTPA terapije sa sredstvima koja utječući na neke fiziološke procese (status željeza u tijelu — 152; status koštanog tkiva — 153; fagocitozu u jetri — 154) čine plutonij lakše dostupnim za keliranje. Ti se postupci za sada samo ispituju i nisu znatnije pridonijeli poboljšanju kelatogene terapije.

Studije na različitim vrstama sisavaca pokazale su da primjena Ca-DTPA može uzrokovati oštećenja bubrega (155—158), tankog crijeva (159, 160), jetre (161) te hematopoetske proliferacije posebno eritropoetskog sistema (162, 143). Ta oštećenja uzrokovana su međutim primjenom doza koje su mnogo više od onih preporučenih za humanu primjenu, dok eksperimentalni podaci o nepoželjnim reakcijama kod primjene niskih doza ne postoje. Toksično djelovanje Ca-DTPA pripisuje se izmjeni endogenih esencijalnih metala (cink, mangan) za kalcij i njihovoj mobilizaciji što dovodi do oštećenja različitih reakcija koje oni kontroliraju ili u kojima sudjeluju (npr. sinteza DNA; 163—166). Stoga valja očekivati da su kelati metala koji imaju stabilnost veću od kalcijevih kelata manje toksični što potvrđuje niža toksičnost Zn-DTPA koja se očituje u nižoj smrtnosti (167), nepostojanju patohistoloških promjena na bubrezima, jetri i tankom crijevu (160, 143), nižoj embriotoksičnosti (168, 169). Sin-



teza DNA u tankom crijevu (166), bubrežima (163) i jetri (164) bila je mnogo manje oštećena primjenom Zn-DTPA nego Ca-DTPA. Toksičnost Mn-DTPA je također niža od one Ca-DTPA (156). Ispitivanja su također pokazala da se oštećenje sinteze DNA u stanicama jetre štakora uzrokovano primjenom Ca-DTPA može samo djelomično povući dodatkom cinka ili mangana a potpuno popraviti samo istodobnom primjenom obaju metala (164).

Podaci o efikasnosti primjene kelatogene terapije u ljudi potječu od slučajeva u kojima je zbog nezgode došlo do unutrašnje kontaminacije plutonijem ili nekim drugim transuranskim elementom a kelatogena terapija je primijenjena radi smanjenja tjelesnog opterećenja tim radionuklidom. Nadmoć DTPA nad EDTA je u tim slučajevima jasno dokazana (170—172). U nekim slučajevima terapija je pružena vrlo brzo nakon akcidenta, a u drugima čak nekoliko godina nakon kontaminacije. Najčešći put unosa radionuklida u slučaju akcidenta je inhalacija ili kontaminacija rana. Na osnovi niza slučajeva u kojima je Ca-DTPA primijenjen neposredno nakon kontaminacije rane može se zaključiti da je urinom izlučeno 50% ili više radionuklida koji je bio u cirkulaciji. *Lagerquist i sur.* (173) su prikazali slučaj kombinirane kontaminacije plutonijevim kloridom i nitratom što je rezultiralo u inhalaciji, ingestiji te kontaminaciji kože i rana plutonijem. Kombinirana primjena Ca-DTPA tokom 17 dana i odstranjivanje opečenih dijelova kože uklonilo je najveći dio plutonija. Isto tako primjena 1 g Ca-DTPA tokom 27 dana s početkom tretmana neposredno nakon kontaminacije uzrokovala je smanjenje tjelesnog opterećenja za 96% (174). U ovome kao i mnogim drugim slučajevima kontaminacije rane terapija provedena neposredno nakon akcidenta s Ca-DTPA te jednom ili više ekscizija oštećenog tkiva vrlo je efikasno smanjila tjelesno opterećenje određenim radionuklidom (175—177).

I u slučaju kontaminacije inhalacijom preporučuje se terapija s Ca-DTPA ili Zn-DTPA, no uspješnost terapije bila je mnogo manja nego kod kontaminacije rana te zbog toga postignuti rezultati nisu zadovoljavali (178). To je najvećim dijelom uzrokovano činjenicom da je najčešći oblik koji se nalazi kod kontaminacije inhalacijom (u aerosolima) PuO<sub>2</sub>. Taj spoj vrlo se polako prenosi iz pluća u cirkulaciju tako da je vrlo malo plutonija dostupno za keliranje osobito neposredno nakon ekspozicije. Uprkos tome Ca-DTPA treba uvijek primijeniti kod značajne ekspozicije inhalacijom budući da u većini slučajeva ne znamo o kojem se kemijskom obliku radi. Procjena efikasnosti Ca-DTPA u terapiji osoba kontaminiranih plutonijem putem inhalacije osniva se na malom broju do sada tretiranih slučajeva. *Norwood* (170—172) je pokazao terapijski učinak u sedam osoba u kojih je Ca-DTPA primijenjen intravenski nekoliko godina nakon ekspozicije plutoniju putem inhalacije. Brzina eliminacije <sup>239</sup>Pu putem urina povećana je 45 do 120 puta a fekalna eliminacija je porasla šest puta. Dugotrajna primjena u jednom slučaju pokazala je postepeni pad efikasnosti tako da je nakon 50 tjedana intermi-



tentnog tretmana iznosila samo 20% efikasnosti na početku terapije (170). Oko 20% procijenjenog tjelesnog opterećenja uklonjeno je takvom dugotrajnom terapijom koja je počela 5 godina nakon depozicije plutonija (179). Efikasnost DTPA je vrlo mala ili nikakva u slučaju polimernih ili netopljivih spojeva radionuklida (180). Tako je sistemska i lokalna primjena DTPA potpuno neefikasna u eliminaciji  $\text{PuO}_2$  iz intramuskularnog depoa ili iz pluća. Jedini tretman djelotvoran u odstranjenju  $\text{PuO}_2$  iz pluća je opetovana bronhopulmonalna lavaža kojom se može ukloniti oko 25 do 50% plutonija koji bi inače ostao retiniran u plućima (181, 182).

Što se tiče mogućih toksičnih nuzdjelovanja kelatogene terapije s Ca-DTPA u ljudi mora se istaći da do sada nisu opažena nikakva ozbiljnija oštećenja premda su količine primijenjenog kelatogenog agensa u nekoliko slučajeva bile znatne. Tako je sveukupna intravenska doza Ca-DTPA iznosila od 49 g (183), 60 g (184), 75 g (176), 83 g (185), do više od 110 g (186); inhalacijom je dano do 80 g (175) a oralno do 249 g (176). Kod jednokratne primjene intravenske infuzije dana su 2—3 g Ca-DTPA (177, 187, 188). U nekim slučajevima kad je Ca-DTPA primijenjen opetovano u kraćim vremenskim intervalima opažena je mučnina, povraćanje, proljev, osip, grčevi mišića, groznica unutar prva 24 sata (189). Kod prolongirane primjene smanjenje koncentracije cinka rezultiralo je u inhibiciji metaloenzima, dehidrataze beta-aminolevulinske kiseline u krvi premda bez kliničkih simptoma (190). U jednog pacijenta primijećena je anosmija nakon što je tokom 27 mjeseci primio 123 g Ca-DTPA (175) što može biti uzrokovano gubitkom cinka. Sto dana nakon prestanka primanja terapije Ca-DTPA taj je simptom nestao. Osim toga treba spomenuti da se Ca-DTPA primjenjuje u tretmanu bolesti metabolizma željeza, i to u djece kada se intermitentno primjenjuju doze koje (izražene na kilogram tjelesne težine) mogu za jedan red veličine biti veće od doza preporučenih za terapiju dekompenzacije radionuklida u odraslih ljudi (191, 192). Primjena Zn-DTPA u ljudi bila je mnogo rjeđa nego Ca-DTPA, no toksična nuzdjelovanja nisu opažena s dozom od 3 g (193). Može se stoga reći da su Ca-DTPA i Zn-DTPA kelatogeni agensi koje najveći dio pacijenata vrlo dobro podnosi, i to bez štetnih djelovanja i kod produžene primjene terapije.

#### TERAPIJA KOD ISTODOBNE IZLOŽENOSTI VEĆEM BROJU RADIONUKLIDA

Neka su ispitivanja u posljednje vrijeme posvetila više pažnje problemu istodobne izloženosti većem broju radionuklida. Istodobnu izloženost većem broju radionuklida moguće je naime očekivati u uvjetima kontaminacije okoliša pa je i postojanje metode koja bi smanjila tjelesno opterećenje ne samo jednog nego svih radionuklida koji u danom trenutku predstavljaju opasnost za čovjeka opravdano i poželjno. Takva bi se metoda morala nužno sastojati od primjene različitih terapijskih sred-



stava. Istodobna primjena različitih antidota mogla bi međutim biti uzrokom neželjenih interakcija između antidota što bi moglo utjecati na efikasnost svakog od njih odnosno imati druga štetna djelovanja. Nastojeći riješiti to pitanje *Kostial i sur.* (194) su ispitali učinak triju terapijskih sredstava — natrijeva alginata, feri-ferocijanida i natrijeva perklorata, primijenjenih pojedinačno ili u različitim kombinacijama na retenciju radioaktivnog stroncija, cezija i joda. Rezultati su pokazali da se ta tri terapijska sredstva mogu primijeniti zajedno bez gubitka u efikasnosti kao i bez interakcije među njima. Daljnje poboljšanje takve terapijske metode postignuto je istodobnom primjenom kalcijeva alginata, feri-ferocijanida i kalijeva jodida (195) koja je dala bolje rezultate u smanjenju retencije radionuklida, a nije utjecala na zdravlje životinja za vrijeme dugotrajne primjene. Daljnja ispitivanja imala su za cilj proširenje terapije i na ostale radionuklide, prvenstveno visoko radiotoksične transuranske elemente pa je uz »mješavinu« kalcijeva alginata, feri-ferocijanida i kalijeva jodida danu oralno primijenjen i kelatogeni agens Ca-DTPA intraperitonealno. Takva kombinirana terapija pokazala je visoku efikasnost u smanjenju retencije kako oralno tako i parenteralno primijenjenih  $^{85}\text{Sr}$ ,  $^{137}\text{Cs}$ ,  $^{131}\text{I}$  i  $^{141}\text{Ce}$  (196). Polazeći od činjenice da cerij s obzirom na utjecaj kelatogene terapije na eliminaciju iz tijela pokazuje karakteristike slične onima od plutonija (50) u tim je ispitivanjima umjesto transuranskih elemenata primijenjen  $^{141}\text{Ce}$  kao model za sve one radionuklide koji imaju DTPA kao terapiju izbora (197). Na taj način kombiniranom terapijom su obuhvaćena ne samo tri najopasnija fizijska produkta nego i svi elementi s rednim brojem većim od 92 (transuranski elementi) s iznimkom  $^{237}\text{Np}$  (neptunij) gdje je primjena DTPA kontraindicirana. S ciljem da se još više pojednostavi terapija, u daljnjim ispitivanjima oralno je primijenjena ne samo »mješavina« kalcijeva alginata, feri-ferocijanida i kalijeva jodida nego i kelatogeni agens Zn-DTPA i potvrđena efikasnost te terapije za radioaktivni stroncij, cezij, jod i cerij (198). Oralna primjena svih terapijskih sredstava predstavlja naime najpogodniju metodu u terapiji interne kontaminacije. Takva se terapija međutim ne može preporučiti za ranu primjenu neposredno nakon unosa radionuklida u tijelo jer je tada parenteralna primjena Ca-DTPA mnogo efikasnija (135) a osim toga oralna primjena kelatogenog agensa može uzrokovati porast apsorpcije te time tjelesnog opterećenja ingestiranih transuranskih elemenata (149).

Na osnovi gore navedenih rezultata može se zaključiti da u slučaju istodobne izloženosti većem broju radionuklida terapiju izbora neposredno nakon kontaminacije predstavlja oralno primijenjena »mješavina« kalcijeva alginata, feri-ferocijanida i kalijeva jodida te parenteralno dan Ca-DTPA, dok za kasniju produženu terapiju najpogodniju metodu čini istodobna oralna primjena svih četiriju terapijskih sredstava (»mješavina« + Zn-DTPA; 198). Prednosti kombinirane terapije su i u tome što



se ona može primijeniti i bez prethodne analize sastava radionuklida kojima je čovjek bio izložen budući da je djelotvorna za gotovo sve radionuklide koji predstavljaju opasnost za čovjeka. To je osobito važno u uvjetima kad je detekcija radionuklida teška ili nemoguća.

#### Literatura

1. *UNSCEAR, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: Ionizing radiation: Sources and biological effects, 1982 Report to the General Assembly, with annexes, United Nations, New York 1982.*
2. *Jammet, H., Nenot, J. C.: Principes regissant l'assistance médicale d'urgence en cas de contamination interne des travailleurs. U: »Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides«, (Proc. IAEA/WHO Seminar, Vienna 1975), IAEA, Beč 1976, str. 539.*
3. *Pasquier, C., Ducouso, R.: Traitement d'urgence des radiocontaminations internes: Principe et réalisation pratique. U: »Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides«, (Proc. IAEA/WHO Seminar, Vienna 1975), IAEA, Beč 1976, str. 553.*
4. *Lincoln, T. A.: Importance of initial management of persons internally contaminated with radionuclides, Am. Ind. Hyg. Assoc. J., 37 (1976) 16.*
5. *Comar, C. L., Wasserman, R. H., Nold, M. M.: Strontium-calcium discrimination factors in the rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 92 (1956) 859.*
6. *Lengemann, F. W.: Over-all aspects of calcium and strontium absorption. U: »The transfer of calcium and strontium across biological membranes«. Ur. R. H. Wasserman, Academic Press, New York — London, 1963, str. 85.*
7. *Lasseby, K. R.: The transfer of radiostrontium and radiocaesium from soil to diet: Models consistent with fallout analyses. Health Phys., 37 (1979) 557.*
8. *ICRP, International Commission on Radiological Protection: Report of Committee 4 on evaluation of radiation doses to body tissues from internal contamination due to occupational exposure. ICRP Publication No. 10, Pergamon Press, New York 1968.*
9. *Snyder, W. S., Cook, M. J., Ford, M. R.: Estimates of (MPC) for occupational exposure to <sup>90</sup>Sr, <sup>89</sup>Sr and <sup>85</sup>Sr. Health Phys., 10 (1964) 171.*
10. *Harrison, G. E., Lumsden, E., Raymond, W. H. A., Sutton, A., Boyd, J., Neuman, W. F., Hodge, H. C.: On the mechanism of skeletal fixation of strontium, Parts I and II. Arch. Biochem. Biophys., 80 (1959) 97.*
11. *Barnes, D. W. H., Carr, T. E. F., Evans, E. P., Loutit, J. F.: <sup>90</sup>Sr induced osteosarcomas in radiation chimaeras. Int. J. Radiat. Biol., 18 (1970) 531.*
12. *Loutit, J. F., Carr, T. E. F.: Lymphoid tumours and leukaemia induced in mice by bone-seeking radionuclides. Int. J. Radiat. Biol., 33 (1978) 245.*
13. *McClellan, R. O., Jones, R. K.: <sup>90</sup>Sr-induced neoplasia: A selective review. U: »Delayed effects of bone-seeking radionuclides«. Ur.: C. W. Mays i sur., University of Utah Press, Salt Lake City 1969, str. 293.*
14. *Frolen, H.: Genetic effects of <sup>90</sup>Sr on various stages of spermatogenesis in mice. Acta Radiol., 9 (1970) 596.*
15. *Nilsson, A.: Pathologic effects of different doses of radiostrontium in mice. Acta Radiol., 9 (1970) 155.*
16. *Wasserman, R. H., Comar, C. L., Nold, M. M.: The influence of amino acids and other organic compounds on the gastrointestinal absorption of calcium-45 and strontium-89 in the rat. J. Nutr., 59 (1956) 371.*
17. *Wasserman, R. H., Comar, C. L.: Carbohydrates and gastrointestinal absorption of radiostrontium and radiocalcium in the rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 101 (1959) 314.*

18. Cohn, S. H., Nobel, S., Sobel, A. E.: Diet-induced changes in the exchange and accretion of radiostrontium by rat skeleton. *Radiat. Res.*, 15 (1961) 59.
19. Harrison, G. E., Kostial, K., Howells, G. R.: The turnover of calcium and strontium in the skeletons of growing rats on high-strontium diets. *Int. J. Radiat. Biol.*, 4 (1962) 623.
20. MacDonald, N. S., Spain, P. C., Ezmirlian, F., Rounds, D. E.: The effects of calcium and phosphate in foods on radiostrontium accumulation. *J. Nutr.*, 57 (1955) 555.
21. Wasserman, R. H., Comar, C. L., Papadopoulou, D.: Dietary calcium levels and retention of radiostrontium in the growing rat. *Science*, 126 (1957) 1180.
22. Palmer, R. F., Thompson, R. C., Kornberg, H. A.: Effect of calcium on deposition of  $^{90}\text{Sr}$  and  $^{45}\text{Ca}$  in rats. *Science*, 127 (1958) 1505.
23. Wasserman, R. H., Comar, C. L.: Effect of dietary calcium and phosphorus levels on body burdens of ingested radiostrontium. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 103 (1960) 124.
24. Kostial, K., Lučkić, A., Gruden, N., Vojvodić, S., Harrison, G. E.: The effect of dietary phosphorus on the metabolism of calcium and strontium in the rat. *Int. J. Radiat. Biol.*, 6 (1963) 431.
25. Kostial, K., Vojvodić, S., Comar, C. L.: Effects of dietary levels of phosphorus and calcium on the comparative behaviour of strontium and calcium. *Nature*, 208 (1965) 1110.
26. Harrison, G. E., Howells, G. R., Pollard, Y., Kostial, K., Manitašević, R.: Effect of dietary phosphorus supplementation on the uptake of radioactive strontium in rats. *Br. J. Nutr.*, 21 (1966) 561.
27. Spencer, H., Menczel, J., Lewin, I., Samachson, J.: Effect of high phosphorus intake on calcium and phosphorus metabolism in man. *J. Nutr.*, 86 (1965) 125.
28. Ichikawa, R., Enomoto, Y.: Strontium calcium discrimination in rats feeding on rice, milk and commercial diets. *Health Phys.*, 9 (1963) 717.
29. Kostial, K., Simonović, I., Rabar, I., Landeka, M.: Influence of human foods and rat diet on radiostrontium bioavailability in rats. *Period. biol.*, 82 (1980) 229.
30. Kargačin, B., Kostial, K.: The influence of various ingredients of rat food on the absorption of radiostrontium in rats. *Arh. hig. rada toksikol.*, 33 (1982) 185.
31. Volf, V.: Retention of  $^{85}\text{Sr}$  in rats as influenced by calcium-activated barium sulphate. *Int. J. Radiat. Biol.*, 8 (1964) 509.
32. Spencer, H., Lewin, I., Samachson, J.: Inhibition of radiostrontium absorption in man. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 18 (1967) 779.
33. Skoryna, S. C., Paul, T. M., Waldron-Edward, D.: Studies on inhibition of intestinal absorption of radioactive strontium: I. Prevention of absorption from ligated intestinal segments. *Can. Med. Assoc. J.*, 91 (1964) 285.
34. Spencer, H., Lewin, I., Belcher, M. J., Samachson, J.: Inhibition of radiostrontium absorption by aluminum phosphate gel in man and its comparative effect on radiocalcium absorption. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 20 (1969) 507.
35. Spencer, H., Lewin, I., Samachson, J., Belcher, M. J.: Effect of aluminum phosphate gel on radiostrontium absorption in man. *Radiat. Res.*, 38 (1969) 307.
36. Paul, T. M., Waldron-Edward, D., Skoryna, S. C.: Studies on inhibition of intestinal absorption of radioactive strontium: II. Effects of administration of sodium alginate by orogastric intubation and feeding. *Can. Med. Assoc. J.*, 91 (1964) 553.



37. *Waldron-Edward, D., Paul, T. M., Skoryna, S. C.*: Studies on inhibition of intestinal absorption of radioactive strontium: III. The effect of administration of sodium alginate in food and in drinking water. *Can. Med. Assoc. J.*, 9 (1964) 1006.
38. *Paul, T. M., Skoryna, S. C., Waldron-Edward, D.*: Studies on the inhibition of intestinal absorption of radioactive strontium: V. The effect of administration of calcium alginate. *Can. Med. Assoc. J.*, 95 (1966) 957.
39. *Kostial, K., Maljković, T., Kadić, M., Manitašević, R., Harrison, G. E.*: Reduction of the absorption and retention of strontium in rats. *Nature*, 215 (1967) 182.
40. *Patrick, G.*: Inhibition of strontium and calcium uptake by rat duodenal slices: Comparison of polyuronides and related substances. *Nature*, 216 (1967) 815.
41. *Triffitt, J. T.*: Binding of calcium and strontium by alginates. *Nature*, 217 (1968) 457.
42. *VanderBorgh, O., Van Puymbroeck, S., Babakova, I.*: Effect of combined alginate treatments on the distribution and excretion of an old radiostrontium contamination. *Health Phys.*, 35 (1978) 255.
43. *Stara, J. F., Waldron-Edward, D.*: Repressive action of sodium alginate on absorption of radioactive strontium and calcium in cats. U: »Diagnosis and treatment of deposited radionuclides«. Ur. H. A. Kornberg i W. D. Norwood, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam, 1968, str. 340.
44. *VanderBorgh, O., Colard, J., Van Puymbroeck, S., Kirchmann, R.*: Radiocontamination from milk in piglets (swine): Influence of sodium alginate on the  $^{85}\text{Sr}/^{134}\text{Cs}$ -ratio of the body-burden and on the comparative  $^{85}\text{Sr}/^{47}\text{Ca}$  absorption. U: »Radioecological concentration processes«. Ur. B. Aberg i F. Hungate, Pergamon Press, Oxford — New York 1966, str. 589.
45. *Hesp, R., Ramsbottom, B.*: Effect of sodium alginate in inhibiting uptake of radiostrontium by the human body. *Nature*, 208 (1965) 1341.
46. *Sutton, A.*: Reduction of strontium absorption in man by the addition of alginate to the diet. *Nature*, 216 (1967) 1005.
47. *Carr, T. E. F., Harrison, G. E., Humphreys, E. R., Sutton, A.*: Reduction in the absorption and retention of dietary strontium in man by alginate. *Int. J. Radiat. Biol.*, 14 (1968) 225.
48. *Hodgkinson, A., Nordin, B. E. C., Hambleton, J., Oxby, C. B.*: Radiostrontium absorption in man: Suppression by calcium and by sodium alginate. *Can. Med. Assoc. J.*, 97 (1967) 1139.
49. *Sutton, A., Harrison, G. E., Carr, T. E. F., Bartrop, D.*: Reduction in the absorption of dietary strontium in children by an alginate derivative. *Int. J. Radiat. Biol.*, 19 (1971) 79.
50. *Catsch, A., Harmuth-Hoene, A.-E.*: The pharmacology and therapeutic applications of agents used in heavy metal poisoning. U: »The chelation of heavy metals«. Ur. W. G. Levine, International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, Pergamon Press, New York, 1979, str. 107.
51. *Catsch, A., Melchinger, H.*: Untersuchungen über therapeutische Möglichkeiten bei Vergiftungen mit radioaktiven Spaltprodukten. 5. Mitteilung: Der Einfluss von Chelatbildnern auf das biologische Verhalten von Radiostrontium. *Strahlentherapie*, 108 (1959) 63.
52. *Slat, B., Vojvodić, S., Maljković, T., Kostial, K.*: Effet du BADE sur l'élimination du radiostrontium de l'organisme. *Arh. hig. rada toksikol.*, 19 (1968) 41.
53. *Spencer, H., Feldstein, A., Samachson, J.*: Effect of the chelating agent bis 2-aminoethyl ether tetraacetate (BAETA) on radiostrontium excretion in man. *J. Lab. Clin. Med.*, 59 (1962) 445.
54. *Whicker, F. W.*: Radionuclide transport processes in terrestrial ecosystems. *Radiat. Res.*, 94 (1983) 135.

55. Moore, W., Comar, C. L.: Absorption of cesium-137 from the gastrointestinal tract of the rat. *Int. J. Radiat. Biol.*, 5 (1962) 247.
56. Moore, W., Comar, C. L.: Movement of <sup>137</sup>Cs across surviving intestinal segments in vitro. *Int. J. Radiat. Biol.*, 6 (1963) 507.
57. Liden, K.: The metabolism of caesium in man. U: »Assessment of radioactivity in man«, (Proc. Symp. Heidelberg, 1964) 2, IAEA, Beč 1964, str. 33.
58. Rosoff, B., Cohn, S. H., Spencer, H.: Cesium-137 metabolism in man. *Radiat. Res.*, 19 (1963) 643.
59. Van Dilla, M. A.: On the retention of cesium-137 in people. *Health Phys.*, 11 (1965) 21.
60. Mraz, F. R., LeNoir, M., Pinajian, J., Patrick, H.: Influence of potassium and sodium on uptake and retention of Cs-137 in rats. *Arch. Biochem. Biophys.*, 66 (1957) 177.
61. Richmond, C. R., Furchner, J. E.: Enhancement of cesium-137 excretion by rats fed potassium-supplemented diets. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 108 (1961) 797.
62. Wasserman, R. H., Comar, C. L.: The influence of dietary potassium on the retention of chronically ingested cesium-137 in the rat. *Radiat. Res.*, 15 (1961) 70.
63. Furchner, J. E., Richmond, C. R.: Effect of stable cesium on the retention of <sup>137</sup>Cs by rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 110 (1962) 185.
64. Richmond, C. R., Furchner, J. E.: Effect of a carbonic anhydrase inhibitor (Diamox) on <sup>137</sup>Cs excretion by rats. *Health Phys.*, 6 (1961) 36.
65. Mraz, F. R., Johnson, M.: The influence of dietary sodium, potassium and desiccated thyroid upon cesium-134 metabolism in the rat. *Endocrinology*, 63 (1958) 212.
66. Mraz, F. R., Patrick, H.: Factors influencing excretory patterns of cesium-134, potassium-42 and rubidium-86 in rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 94 (1957) 409.
67. Nigrović, V.: Retention of radiocaesium by the rat as influenced by Prussian Blue and other compounds. *Phys. Med. Biol.*, 10 (1965) 81.
68. Dvořák, P.: Bindung von Thallium(I) durch Hexacyanoferrate(II). *Z. Naturforsch.*, 26b (1971) 277.
69. Dvořák, P., Günther, M., Zorn, U., Catsch, A.: Metabolisches Verhalten von kolloidalem Ferrihexacyanoferrat(II), Naunyn-Schmiedeberg's. Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., 269 (1971) 48.
70. Nigrović, V.: Enhancement of the excretion of radiocaesium in rats by ferric cyanoferrate(II). *Int. J. Radiat. Biol.*, 7 (1963) 307.
71. Nigrović, V., Bohne, F., Madshus, K.: Dekorporation von Radionukliden (Untersuchungen an Radiocaesium). *Strahlentherapie*, 130 (1966) 413.
72. Müller, W. H.: Cs<sup>137</sup>-Dekorporation mit kolloidal-löslichem Berliner Blau bei der Ratte. *Strahlentherapie*, 137 (1969) 705.
73. Bozorgzadeh, A. K., Catsch, A.: Evaluation of the effectiveness of colloidal and insoluble ferrihexacyanoferrates(II) in removing internally deposited radiocaesium. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 197 (1972) 175.
74. Müller, W. H., Ducouso, R., Causse, A., Walter, C.: Long-term treatment of cesium-137 contamination with colloidal and a comparison with insoluble prussian blue in rats. *Strahlentherapie*, 147 (1974) 319.
75. Richmond, C. R., Bunde, D. E.: Enhancement of cesium-137 excretion by rats maintained chronically on ferric ferrocyanide. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 121 (1966) 664.
76. Havlíček, F., Kleisner, I., Dvořák, P., Pospisil, J.: Die Wirkung von Zyanoferraten auf die Ausscheidung von Radiozäsium bei Ratten und Ziegen. *Strahlentherapie*, 134 (1967) 123.



77. Madshus, K., Strømme, A., Bohne, F., Nigrović, V.: Diminution of radio-caesium body-burden in dogs and human beings by Prussian Blue. *Int. J. Radiat. Biol.* 10 (1966) 519.
78. Richmond, C. R.: Accelerating the turnover of internally deposited radio-caesium. U: »Diagnosis and treatment of deposited radionuclides«. Ur. H. A. Kornberg i W. D. Norwood, Excerpta Medical Foundation, Amsterdam 1968, str. 315.
79. Brenot, A., Rinaldi, R.: Toxicité et efficacité comparées de quatre ferrocyanures dans la décontamination du césium radioactif 134. *Pathol. Biol.*, 15 (1967) 55.
80. Wolsiefer, J. R., Stookey, G. K., Muhler, J. C.: Studies concerning the effect of ferric ferrocyanide, beet pulp and fluoride upon <sup>137</sup>cesium retention in the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 130 (1969) 953.
81. Madshus, K., Strømme, A.: Increased excretion of <sup>137</sup>Cs in humans by prussian blue. *Z. Naturforsch.*, 23DB (1968) 391.
82. Strømme, A.: Increased excretion of <sup>137</sup>Cs in humans by prussian blue. U: »Diagnosis and treatment of deposited radionuclides«. Ur. H. A. Kornberg i W. D. Norwood, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1968, str. 329.
83. Inuma, T. A., Izawa, M., Watari, K., Enomoto, Y., Matsusaka, N., Inaba, J., Kasuga, T., Nagai, T.: Application of metal ferrocyanide-anion exchange resin to the enhancement of elimination of <sup>137</sup>Cs from human body. *Health Phys.*, 20 (1971) 11.
84. Geller, L. I.: A case of radiation sickness induced by radiocesium. *Med. Radiol.*, 8 (1963) 23.
85. Book, S. A., McNeill, D. A., Parks, N. J., Spangler, W. L.: Comparative effects of iodine-131 and iodine-132 in rat thyroid glands. *Radiat. Res.*, 81 (1980) 246.
86. Dunster, H. J., Howells, H., Templeton, W. L.: District surveys following the Windscale incident, October 1957. U: »Proceedings of the Second International Conference on the Peaceful Uses of Atomic Energy«, Volume 18, Geneva (United Nations, New York) 1958, str. 296.
87. U.S. Nuclear Regulatory Commission: Investigation into the 28 March, 1979, Three-Mile-Island Accident by the Office of Inspection and Enforcement, Document NUREG-0600, II-3-20, 1979.
88. Sill, C. W., Flygare, J. K.: Iodine monitoring and the National Reactor Testing Station. *Health Phys.*, 2 (1960) 261.
89. Guyton, A. C.: Medicinska fiziologija. Medicinska knjiga, Beograd — Zagreb 1978, str. 1017.
90. Ghahremani, G. G., Hoffer, P. B., Oppenheim, B. E., Gottschalk, A.: New normal values for thyroid uptake of radioactive iodine. *J. Am. Med. Assoc.*, 217 (1971) 337.
91. Stanbury, J. B.: The changing iodide-uptake test. *New Engl. J. Med.*, 280 (1969) 1474.
92. Van Dilla, M. A., Fulwyler, M. J.: Radioiodine metabolism in children and adults after the ingestion of very small doses. *Science*, 144 (1964) 178.
93. Conard, R. A., Dohyns, B. M., Sutow, W. W.: Thyroid neoplasia as late effect of exposure to radioactive iodine in a fallout. *J. Am. Med. Assoc.*, 214 (1970) 316.
94. UNSCEAR, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation: Sources and effects of ionizing radiation, 1977 Report to the General Assembly, United Nations, New York 1977.
95. Wolff, J.: Physiological aspects of iodide excess in relation to radiation protection. *J. Mol. Med.*, 4 (1980) 151.
96. Diel, J. H.: Microdosimetry of internally deposited radionuclides. *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, 33 (1982) 967.

97. Lee, W., Chiacchierini, R. P., Shleien, B., Telles, N. C.: Thyroid tumors following  $^{131}\text{I}$  or localized X irradiation to the thyroid and pituitary glands in rats. *Radiat. Res.*, 92 (1982) 307.
98. Chiacchierini, R. P., Lee, W., Schleien, B., Silverman, C.: The risk of thyroid cancer from I-131 and X irradiation: An overview. Proceedings of the 7th International Congress of Radiation Research, Amsterdam, 1983.
99. Eisenbud, M.: Radionuclides in the environment. U: »Diagnosis and treatment of deposited radionuclides«. Ur. H. A. Kornberg i W. D. Norwood, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1968, str. 3.
100. Wenlock, R. W., Buss, D. H., Moxon, R. E., Bunton, N. G.: Trace nutrients. 4. Iodine in British food. *Br. J. Nutr.*, 47 (1982) 381.
101. Johnson, J. R.: Fetal thyroid dose from intakes of radioiodine by the mother. *Health Phys.*, 43 (1982) 573.
102. Bernhardt, D. E., Carter, M. W., Buck, F. N.: Protective actions for radioiodine in milk. *Health Phys.*, 21 (1971) 401.
103. White, M. M., Moghissi, A. A.: Transfer of  $^{131}\text{I}$  from milk into cheese. *Health Phys.*, 21 (1971) 116.
104. Chou, S. N., Moore, G. E., Marvin, J. F.: Localization of brain tumors with radioiodine-131. *Science*, 115 (1952) 119.
105. Adams, C. A., Bonnell, J. A.: Administration of stable iodide as a means of reducing thyroid irradiation resulting from inhalation of radioactive iodine. *Health Phys.*, 7 (1962) 127.
106. Ramsden, D., Passant, F. H., Peabody, C. O., Speight, R. G.: Radioiodine uptakes in the thyroid studies of the blocking and subsequent recovery of the gland following the administration of stable iodine. *Health Phys.*, 13 (1967) 633.
107. Cuddihy, R. G.: Thyroidal iodine-131 uptake, turnover and blocking in adults and adolescents. *Health Phys.*, 12 (1966) 1021.
108. Sternthal, E., Lipworth, L., Stanley, B., Abreau, C., Fang, S. L., Braverman, L. E.: Suppression of thyroid radionuclide uptake by various doses of stable iodine. *New Engl. J. Med.*, 303 (1980) 1083.
109. Pochin, E. E., Barnaby, C. F.: The effect of pharmacological doses of non-radioactive iodide on the course of radioiodine uptake by the thyroid. *Health Phys.*, 7 (1962) 125.
110. Blum, M., Eisenbud, M.: Reduction of thyroid irradiation from  $^{131}\text{I}$  by potassium iodide. *J. Am. Med. Assoc.*, 200 (1967) 1036.
111. Johnson, A. E.: The rate of return of radioiodine uptake by the normal thyroid after suppression by pharmacological doses of stable iodide. *Health Phys.*, 9 (1963) 537.
112. Koutras, D. A.: Clinical aspects of excess iodine in iodine deficiency. *J. Mol. Med.*, 4 (1980) 139.
113. Kallee, E., Wahl, R., Bohner, J., Dohm, G., Fessler, E.: Thyrotoxicosis induced by iodine-containing drugs. *J. Mol. Med.*, 4 (1980) 221.
114. Connolly, R. J., Vidor, G. I., Stewart, J. C.: Increase in thyrotoxicosis in endemic goitre area after iodation of bread. *Lancet*, 1 (1970) 500.
115. Skare, S., Frey, H. M. M.: Iodine induced thyrotoxicosis in apparently normal thyroid glands. *Acta Endocrinol.*, 94 (1980) 332.
116. IAEA, Planning for off-site response to radiation accidents in nuclear facilities, Safety Series No. 55, IAEA, Beč 1981.
117. Holden, C.: Potassium iodide and nuclear accidents. *Science*, 215 (1982) 1485.
118. Bonnell, J. A.: Stable iodine. *Health Phys.*, 45 (1983) 179.
119. Aub, J. C., Evans, R. D., Hempelmann, L. H., Martland, H. S.: Late effects of internally-deposited radioactive materials in man. *Medicine*, 31 (1952) 221.



120. Taylor, D. M.: Chemical and physical properties of plutonium, u: »Handbook of experimental pharmacology — Uranium, Plutonium, Transplutonic elements«. Ur. H. C. Hodge, J. N. Stannard i J. B. Hursh, Springer-Verlag, New York 1973, str. 323.
121. 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 i W. D. Norwood, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1968, str. 427.
122. ICRP, *International Commission on Radiological Protection*: The metabolism of compounds of plutonium and other actinides. ICRP Publication No. 19, Pergamon Press, New York 1972.
123. 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. H. C. Hodge, J. N. Stannard, J. B. Hursh, Springer Verlag, New York 1973, str. 349.
124. Stather, J. W., Smith, H., James, A. C., Rodwell, P.: The experimental use of aerosol and liposomal forms of Ca-DTPA as a treatment for plutonium contamination. U: »Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides«, IAEA, Beč 1976, str. 387.
125. Tombropoulos, E. G., Bair, W. J., Park, J. F.: Effect of diethylenetriamine-pentaacetic acid and polypropylenoglycolethylene oxide polymer on excretion of inhaled  $^{239}\text{PuO}_2$  in dogs. *Nature*, 198 (1963) 703.
126. Ballou, J. E., Dagle, G. E., McDonald, K. E., Buschbom, R. L.: Influence of inhaled Ca-DTPA on the long-term effects of inhaled Pu nitrate. *Health Phys.*, 32 (1977) 479.
127. 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  $^{238}\text{PuO}_2$  from the hamster by inhalation of chelating agents. *Health Phys.*, 42 (1981) 520.
128. Stradling, G. N., Stather, J. W., Ham, S. E., Sumner, S. A.: The use of Puchel and DTPA for removing  $^{238}\text{PuO}_2$  from the lungs of hamsters. *Health Phys.*, 41 (1981) 387.
129. Stather, J. W., Howden, S.: The effect of chemical form on the clearance of  $^{239}\text{Pu}$  from the respiratory system of the rat. *Health Phys.*, 28 (1975) 29.
130. Stather, J. W., Smith, H., Bailey, M. R., Birchall, A., Bullman, R. A., Crawley, F. E. H.: The retention of  $^{14}\text{C}$ -DTPA in human volunteers after inhalation or intravenous injection. *Health Phys.*, 44 (1983) 45.
131. Taylor, D. M., Sowby, F. D.: The removal of americium and plutonium from the rat by chelating agents. *Phys. Med. Biol.*, 7 (1962) 83.
132. Volf, V.: Experimental background for prompt treatment with DTPA of  $^{239}\text{Pu}$ -contaminated wounds. *Health Phys.*, 27 (1974) 273.
133. Volf, V.: Plutonium decorporation in rats: Experimental evidence and practical implications. U: »Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides«, IAEA, Beč 1976, str. 307.
134. Seidel, A.: Comparison of the effectiveness of Ca-DTPA and Zn-DTPA in removing  $^{241}\text{Am}$  from the rat. *Radiat. Res.*, 54 (1973) 304.
135. Seidel, A.: Removal of  $^{252}\text{Cf}$  and  $^{241}\text{Am}$  from the rat by means of Ca-DTPA and Zn-DTPA. U: »Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides«, IAEA, Beč 1976, str. 323.
136. Takada, K., Volf, V.: Comparison of the effectiveness of Ca-DTPA and Zn-DTPA in removing  $^{242}\text{Cm}$  from the rat. *Radiat. Res.*, 70 (1977) 164.
137. Volf, V.: The effect of combinations of chelating agents on the translocation of intramuscularly deposited  $^{239}\text{Pu}$  nitrate in the rat. *Health Phys.*, 29 (1975) 61.

138. *Rosenthal, M. W., Russel, J. J., Moretti, E. S., Lindenbaum, A.*: Effective dose of DTPA, spaced at 3 day intervals, in removal of skeletal plutonium. *Health Phys.*, 16 (1969) 806.
139. *Smith, V. H., Chapman, I. V., Marlow, C. G.*: Efficiency of low level DTPA therapy in removing plutonium from mice. *Nature*, 223 (1969) 667.
140. *Seidel, A.*: A multivariate analysis of Ca-DTPA effectiveness in removing  $^{241}\text{Am}$  from the rat. *Z. Naturforsch.*, 28c (1973) 316.
141. *Schubert, J., Fried, J. F., Rosenthal, M. W., Lindenbaum, A.*: Tissue distribution of monomeric and polymeric plutonium as modified by a chelating agent. *Radiat. Res.*, 15 (1961) 220.
142. *Seidel, A.*: Removal from the rat of internally deposited  $^{241}\text{Am}$  by long-term treatment with Ca- and Zn-DTPA. *Radiat. Res.*, 61 (1975) 478.
143. *Planas-Bohne, F., Ebel, H.*: Dependence of DTPA toxicity on the treatment schedule. *Health Phys.*, 29 (1975) 103.
144. *Lindenbaum, A., Schubert, J.*: Sustained action of injected chelating agents. *Nature*, 187 (1960) 575.
145. *Foreman, H.*: The pharmacology of some useful chelating agents. U: »Metal-binding in medicine«. Ur. M. J. Seven i L. A. Johnson, Lippincott Philadelphia, Montreal 1960, str. 82.
146. *Ballou, J. E.*: Preliminary evaluation of several chelating agents for plutonium removal. *Health Phys.*, 8 (1962) 731.
147. *Ballou, J. E.*: Removal of deposited plutonium by triethylenetetramine hexaacetic acid. *Nature*, 193 (1962) 1303.
148. *Taylor, D. M., Volf, V.*: Oral chelation treatment of injected  $^{241}\text{Am}$  or  $^{239}\text{Pu}$  in rats. *Health Phys.*, 38 (1980) 147.
149. *Baxter, D. W., Sullivan, M. F.*: Gastrointestinal absorption and retention of plutonium chelates. *Health Phys.*, 22 (1972) 785.
150. *Markley, J. F.*: Removal of polymeric plutonium from mice by combined therapy with the calcium chelate and penta-ethyl ester of DTPA. *Int. J. Radiat. Biol.*, 7 (1963) 405.
151. *Rosenthal, M. W., Rahman, Y. E., Moretti, E. S., Cerny, E. A.*: Removal of polymeric plutonium by DTPA directed into cells by liposome encapsulation. *Radiat. Res.*, 63 (1975) 262.
152. *Ragan, H. A.*: Enhanced plutonium absorption in iron-deficient mice. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 150 (1975) 36.
153. *Fisher, D. R., Mays, C. W., Dockum, J. G.*: Decorporation of  $^{241}\text{Am}$  from mouse bone using Zn-DTPA and parathyroid hormone. *Health Phys.*, 30 (1976) 313.
154. *Rosenthal, M. W., Brown, H., Chladek, D. L., Moretti, E. S., Russell, J. J., Lindenbaum, A.*: Removal of plutonium from mouse liver by glucan and DTPA. *Radiat. Res.*, 53 (1973) 102.
155. *Foreman, H., Finnegan, C., Lushbaugh, C. S.*: Nephrotoxic hazard from uncontrolled edathamil calcium-disodium therapy. *J. Am. Med. Assoc.*, 160 (1956) 1042.
156. *Foreman, H., Nigrović, V.*: Nephrotoxicity of chelating agents. U: »Diagnosis and treatment of deposited radionuclides«. Ur. H. A. Kornberg i W. D. Norwood, Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1968, str. 419.
157. *Doolan, P. D., Schwartz, S. L., Hayes, J. R., Mullen, J. C., Cummings, N. B.*: An evaluation of the nephrotoxicity of ethylenediaminetetraacetate and diethylenetriaminepentaacetate in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 10 (1967) 481.
158. *Weber, K. M.*: Über die hydropische Degeneration in der Rattenniere nach Verabfolgung der Chelatbildner  $\text{Na}_2(\text{Ca-ÄDTA})$  und  $\text{Na}_3(\text{Ca-DTPA})$ . *Virchows Arch. Abt. B. Zellpathol.*, 5 (1970) 39.
159. *Weber, K. M.*: Die Schädigung des Darmes durch ÄDTA und DTPA bei der Ratte. *Z. Gesamte Exp. Med.*, 150 (1969) 354.



160. Taylor, G. N., Williams, J. L., Roberts, L., Atherton, D. R., Shabestari, L.: Increased toxicity of  $\text{Na}_3\text{CaDTPA}$  when given by protracted administration. *Health Phys.*, 27 (1974) 285.
161. Weber, K. M.: Wirkung von  $\text{Na}_3(\text{Ca-DTPA})$  auf den Glykogengehalt von Niere und Leber der Ratte. *Experientia*, 25 (1969) 509.
162. Ebel, H.: Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. XIV. Mitteilung: Wirkung von DTPA auf die Hämatopoese. *Strahlentherapie*, 149 (1975) 450.
163. Taylor, D. M., Jones, J. D.: Effects of ethylenediaminetetraacetate and diethylenetriaminepentaacetate on DNA synthesis in kidney and intestinal mucosa of folate treated rats. *Biochem. Pharmacol.*, 21 (1972) 3313.
164. Gabard, B.: The influence of diethylenetriaminepentaacetate on the synthesis of DNA, RNA and proteins in the regenerating rat liver. *Biochem. Pharmacol.*, 23 (1974) 901.
165. Weber, K. M., Bohne, F., Rabe, U.: Decrease of DNA synthesis in duodenal crypt cells of rats treated with  $\text{Na}_3(\text{Ca-DTPA})$ . *Eur. J. Pharmacol.*, 11 (1970) 117.
166. Bohne, F.: Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. XII. Mitteilung: Wirkung auf die DNS-Synthese in Kryptenzellen des Rattendarms. *Strahlentherapie*, 143 (1972) 106.
167. Catsch, A., von Wedelstaedt, E.: Vergleichende Untersuchungen über die Toxizität der Ca- und Zn(II)-Chelate der Diäthylentriaminpentaessigsäure. *Experientia*, 21 (1965) 210.
168. Bömer, H.: Metabolismus und Toxizität therapeutischer Chelatbildner. XI. Mitteilung: Einfluss von DTPA auf die pränatale Entwicklung der Ratte. *Strahlentherapie*, 142 (1971) 347.
169. Fisher, D. R., Mays, C. W., Taylor, G. N.: Ca-DTPA toxicity in the mouse fetus. *Health Phys.*, 29 (1975) 780.
170. Norwood, W. D.: DTPA-effectiveness in removing internally deposited plutonium from humans. *J. Occup. Med.*, 2 (1960) 371.
171. Norwood, W. D.: Therapeutic removal of plutonium in humans. *Health Phys.*, 8 (1962) 747.
172. Norwood, W. D.: Long-term administration of DTPA for plutonium elimination. A follow-up study in one patient. *J. Occup. Med.*, 4 (1962) 130.
173. Lagerquist, C. R., Hammond, S. E., Putzier, E. A., Piltingsrud, C. W.: Effectiveness of early DTPA treatments in two types of plutonium exposures in humans. *Health Phys.*, 11 (1965) 1177.
174. Lagerquist, C. R., Allen, I. B., Holman, K. L.: Plutonium excretion following contaminated acid burns and prompt DTPA treatments. *Health Phys.*, 13 (1967) 1.
175. Jolly, L., McClearen, H. A., Poda, G. A., Walke, W. P.: Treatment and evaluation of a plutonium-238 nitrate contaminated wound. A two-year case history. *Health Phys.*, 23 (1972) 333.
176. Lagerquist, C. R., Putzier, E. A., Piltingsrud, C. W.: Bio-assay and body counter results for the first 2 years following an acute plutonium exposure. *Health Phys.*, 13 (1967) 965.
177. Swanberg, F., Henle, R. C.: Excretion of  $\text{Pu}^{239}$  in a patient with a plutonium-contaminated injury. *J. Occup. Med.*, 6 (1964) 174.
178. Dolphin, G. W.: Review of some problems and recent research work associated with the use of chelating agents for the removal of incorporated radionuclides from humans. U: »Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides«, IAEA, Beč 1976, str. 403.
179. Norwood, W. D., Fuqua, P. A.: Medical care for accidental deposition of plutonium ( $^{239}\text{Pu}$ ) within the body. U: »Handling of radiation accidents«, IAEA/WHO Symposium, IAEA, Beč 1969, str. 147.

180. *Catsch, A.*: Removal of transuranic elements by chelating agents: Facts, open questions and prospects. U: »Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides«, IAEA, Beč 1976, str. 295.
181. *Muggenburg, B. A., Felicetti, S. A., Silbaugh, S. A.*: Removal of inhaled radioactive particles by lung lavage — A review. *Health Phys.*, 33 (1977) 213.
182. *Nolibe, D., Nenot, J. C., Metivier, H., Masse, R., Lafuma, J.*: Traitement des inhalations accidentelles d'oxyde de plutonium par lavage pulmonaire in vivo. U: »Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides«, IAEA, Beč 1976, str. 373.
183. *Plotnikova, L. A., Baisogolov, G. D.*: The effect of Na<sub>3</sub>Ca-DTPA (pentacine) on the excretion of Pu<sup>239</sup> from the human organism. *Med. Radiol.*, 9 (1964) 49.
184. *Boss, M. R., Mann, J. R.*: Body counter evaluations of plutonium exposures. *Health Phys.*, 13 (1967) 259.
185. *Larson, H. V., Newton, C. E., Baumgartner, W. V., Heid, K. R., Crook, G. H.*: The management of an extensive plutonium wound and the evaluation of the residual internal deposition of plutonium. *Phys. Med. Biol.*, 13 (1968) 45.
186. *Fasiska, B. C., Bohning, D. E., Brodsky, A., Horm, J.*: Urinary excretion of <sup>241</sup>Am under DTPA treatment. *Health Phys.*, 21 (1971) 523.
187. *Anderson, H. F., Sheehan, W. E., Mann, J. R., Bistline, R. W.*: Evaluation of accidental personnel exposure to plutonium-238: whole body counting and bio-assay results. *Health Phys.*, 18 (1970) 631.
188. *Ohlenschläger, L., Schieferdecker, H.*: Bericht über eine mit Plutonium-239 kontaminierte Riss-Schnittverletzung. *Strahlentherapie*, 147 (1973) 675.
189. *Seven, M. J.*: Observations on the toxicity of intravenous chelating agents. U: »Metal-binding in medicine«. Hr. M. J. Seven i L. A. Johnson, Lippincott Philadelphia, Montreal 1960, str. 95.
190. *Cohen, N., Wrenn, McD. E., Guilmette, R. A., Lo Sasso, T.*: Enhancement of <sup>241</sup>Am excretion by intravenous administration of Na<sub>3</sub>(CaDTPA) in man and baboon: a comparison. U: »Diagnosis and treatment of incorporated radionuclides«, IAEA, Beč 1976, str. 461.
191. *Smith, R. S.*: Iron excretion in thalassaemia major after administration of chelating agents. *Br. Med. J.*, 2 (1962) 1577.
192. *McDonald, R.*: Deferoxamine and diethylenetriaminepentaacetic acid (DTPA) in thalassaemia. *J. Pediat.*, 69 (1966) 563.
193. *Ohlenschläger, L.*: Efficacy of Zn-DTPA in removing plutonium from the human body. *Health Phys.*, 30 (1976) 249.
194. *Kostial, K., Vnučec, M., Tominac, Č., Simonović, I.*: A method for a simultaneous decrease of strontium, caesium and iodine retention after oral exposure in rats. *Int. J. Radiat. Biol.*, 37 (1980) 347.
195. *Kostial, K., Kargačin, B., Rabar, I., Blanuša, M., Maljković, T., Matković, V., Ciganović, M., Simonović, I., Bunarević, A.*: Simultaneous reduction of radioactive strontium, caesium and iodine retention by single treatment in rats. *Sci. Total. Environ.*, 22 (1981) 1.
196. *Kostial, K., Kargačin, B., Simonović, I.*: Efficiency of a composite treatment for mixed fission products in rats. *J. Appl. Toxicol.*, 3 (1983) 291.
197. *Volf, V.*: Treatment of incorporated transuranium elements, IAEA, Technical reports series No. 184, Beč 1978.
198. *Kargačin, B.*: Metode za sniženje tjelesne retencije nekih radionuklida. Disertacija, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb 1984.



*Summary*

INTERNAL CONTAMINATION AND METHODS OF THERAPY

The paper deals with the basic characteristics of radionuclides that present greatest hazard for man in cases of increased exposure in the environment. It also describes the therapeutic means which have been tested until now and recommended for therapy of internal contamination. Special attention is given to the problem of simultaneous exposure to several radionuclides and to the methods which improve the internal contamination therapy in such conditions.

*Institute for Medical Research and  
Occupational Health, Zagreb*

*Received for publication  
January 11, 1984*