

# IZLOŽENOST ZRAČENJU KROZ DIJAGNOSTIČKE POSTUPKE NUKLEARNE MEDICINE – PRIKAZ SLUČAJA

Nevenka Kopjar<sup>1</sup>, Ivica Prlić<sup>1</sup>, Jasminka Senčar<sup>1</sup>, Davor Želježić<sup>1</sup>,  
Snježana Ramić<sup>2</sup> i Gordana Marović<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institut za medicinska istraživanja i medicinu rada, Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za tumore, Zagreb

[nkopjar@imi.hr](mailto:nkopjar@imi.hr)

## UVOD

U okviru nuklearno-medicinske dijagnostike većinom se rabe kratkoživi radioizotopi velike početne aktivnosti. Oni moraju obaviti funkciju radioaktivnog obilježivača čije se kretanje kroz tijelo može otkriti, pratiti i zabilježiti suvremenim metodama slikovne detekcije [1]. U kardiološkoj dijagnostici učestalo se rabi <sup>201</sup>Tl [2], čije je vrijeme poluživota 73 h, a emitira fotone energije od 69 keV, 71 keV, 80 keV, 83 keV, 135 keV i 167 keV [3]. Nakon završetka dijagnostičkog postupka aplicirani radioizotop ostaje u tijelu bolesnika, sve dok se iz njega postupno ne izluči urinom. Kako su količine radioizotopa potrebnog za pretragu prethodno proračunane prema protokolima i u skladu s principom "onoliko nisko koliko je to razumno moguće postići", načelno se smatra da dijagnostički postupak ne bi smio izazvati stohastičku i pogotovo ne determinističku trajnu somatsku "štetu" u tijelu [1].

Cilj ovog istraživanja bio je utvrditi izloženost zračenju kroz nuklearno-medicinski dijagnostički postupak snimanja srca primjenom radiofarmaceutskog pripravka s talijem. S pomoću visokorezolucijske gamaspektrometrije provedena su mjerenja koncentracija aktivnosti talija u 24-satnom uzorku urina. Analizom izmjena sestrinskih kromatida (SCE) i analizom stanične kinetike u uvjetima *in vitro* istražili smo utjecaj dijagnostičkog postupka na razine citogenetičkih oštećenja u limfocitima.

## MATERIJAL I METODE

Istraživanje je provedeno uz prethodnu suglasnost ispitanika muškog spola, dobi 49 g., nepušača. Ispitanik je (tijekom 25 godina) povremeno profesionalno izložen ionizirajućem i neionizirajućem zračenju. Zbog zdravstvenih problema podvrgnut je snimanju srca te je tijekom tjelesnog

opterećenja sa 75 W jednokratno *i. v.* primio radiofarmaceutski pripravak talijevog(I)[<sup>201</sup>Tl] klorida. Prema proračunu, aktivnost talija iznosila je 111 MBq, sukladno standardu za takav pregled osoba od 75 do 120 kg. Tijekom sljedećih 24 h prikupljen je uzorak urina, od kojeg je izdvojen volumen od 1 L, koji je korišten u mjerenjima. Uzorak je obrađen visokorezolucijskom gamaspektrometrijom (HP Ge koaksijalni detektor rezolucije 1,75 keV na 1,33 MeV <sup>60</sup>Co i relativne efikasnosti od 21 % na 1,33 MeV <sup>60</sup>Co). Kalibracija efikasnosti načinjena je standardima Međunarodne agencije za atomsku energiju (IAEA) i Svjetske zdravstvene organizacije (WHO). Vrijeme mjerenja je 80 000 s ili duže, ovisno o aktivnosti uzorka. Mjerenje je provedeno u laboratoriju koji je akreditiran prema zahtjevima norme HRN EN ISO/IEC 17025:2007 za metodu: Određivanje radionuklida visokorezolucijskom gamaspektrometrijom u energijskom području od 40 keV do 2000 keV.

U okviru istraživanja provedena su i tri uzorkovanja krvi: (I) 2 h prije pretrage; (II) 60 min nakon *i. v.* primjene lijeka te (III) 14. dan nakon pretrage. U skladu sa standardnim protokolima uspostavljene su kulture limfocita za analizu izmjena sestrinskih kromatida (SCE) [4]. Pokus je napravljen u triplikatu. Broj SCE utvrđen je pregledom ukupno 150 (3 × 50) metafaza druge *in vitro* diobe na svjetlosnom mikroskopu pod povećanjem 1000×. Rezultati su prikazani kao srednje vrijednosti ± SD na 50 metafaza. Analiza stanične kinetike provedena je pregledom ukupno 300 (3 × 100) metafaza po uzorku te je na osnovi obrasca obojenosti kromosoma određen broj (%) stanica koje su u prvoj (M<sub>1</sub>), drugoj (M<sub>2</sub>) i trećoj (M<sub>3</sub>) *in vitro* diobi i izračunat proliferacijski indeks (PRI, od engl. *Proliferating Rate Index*) prema formuli  $PRI = (1M_1 + 2M_2 + 3M_3)/100$  [5]. Podaci su obrađeni matematičkim i statističkim metodama. Razina statističke značajnosti bila je  $P < 0,05$ .

## REZULTATI I RASPRAVA

Rezultati mjerenja koncentracija aktivnosti talija u uzorku 24-h urina prikazani su u Tablici 1. Utvrdili smo da je aplicirani radiofarmaceutski pripravak sadržavao 99,595 % <sup>201</sup>Tl, 0,078 % <sup>200</sup>Tl i 0,327 % <sup>202</sup>Tl.

Na osnovi podataka iz literature te standarda Međunarodne agencije za atomsku energiju (IAEA) [6] izračunana je efektivna doza zračenja koju je ispitanik primio jednokratnim unosom radiofarmaceutskog pripravka s talijem u organizam u svrhu dijagnostičkog postupka snimanja srca, a dobiveni su rezultati prikazani u Tablici 2.

Tablica 1. Koncentracije aktivnosti talija u uzorku urina prikupljenom tijekom 24 h nakon dijagnostičkog postupka snimanja srca.

Talij	Vrijeme poluraspada	Koncentracija aktivnosti Bq/L urina
$^{201}\text{Tl}$	73,5 h	538960,9 ± 405,9
$^{200}\text{Tl}$	26,1 h	422,035 ± 2,091
$^{202}\text{Tl}$	12,2 d	1770,54 ± 3,57

Tablica 2. Procijenjena efektivna doza zračenja za cijelo tijelo primljena jednokratnim unosom radiofarmaceutskog pripravka s talijem tijekom kardiološkog dijagnostičkog postupka, izračunana za vrijeme od 2 dana.

Talij	Procijenjena efektivna doza za cijelo tijelo (mSv)
$^{201}\text{Tl}$	0,0453
$^{200}\text{Tl}$	0,0001
$^{202}\text{Tl}$	0,0008

Iz dobivenih je rezultata vidljivo da najveći procijenjeni doprinos efektivnoj dozi za cijelo tijelo, koju je ispitanik maksimalno mogao primiti jednokratnim unosom radiofarmaceutskog pripravka u tijelo do njegova izlaska urinom, daje  $^{201}\text{Tl}$ , ali nije zanemariv niti doprinos  $^{202}\text{Tl}$ , koji je također detektiran u uzorku, a ima najdulje vrijeme poluraspada od sva tri talija. Ukupno biološko vrijeme boravka svakog od spomenutih talija u tijelu nažalost nismo mogli točno odrediti jer nisu provedena kasnija uzorkovanja urina. S obzirom na izmjerenu koncentraciju aktivnosti  $^{202}\text{Tl}$ , a u skladu s njegovim vremenom poluraspada, za očekivati je da je i 14 dana nakon jednokratnog unosa radiofarmaceutskog pripravka u organizam prisutna značajna količina aktivnosti koja može uzrokovati mjerljiv biološki učinak.

Analiza SCE pokazala se osjetljivom metodom za otkrivanje oštećenja DNA izazvanih pod utjecajem radioizotopa u uvjetima *in vivo* [7,8]. Ona također daje korisne podatke o staničnoj kinetici, koja može biti narušena uslijed izloženosti genotoksičnim agensima [4,5]. Zbog navedenih prednosti analizu SCE primijenili smo za procjenu utjecaja dijagnostičkog postupka na razine citogenetičkih oštećenja u limfocitima (Tablica 3). Najveća učestalost SCE u limfocitima te značajan pad vrijednosti PRI utvrđeni su u II. uzorku krvi, izvađenom nakon pretrage. Vrijednosti obaju parametara značajno odstupaju u odnosu na ostala uzorkovanja.

Tablica 3. Rezultati analize izmjena sestrinskih kromatida (SCE) i analize stanične kinetike u limfocitima periferne krvi.

Uzorak	I	II	III
<b>Analiza izmjena sestrinskih kromatida (SCE)</b>			
Sr. vr. $\pm$ SD	2,87 $\pm$ 0,98	6,11 $\pm$ 1,70 <sup>a</sup>	5,26 $\pm$ 1,47 <sup>b</sup>
Raspon	1 – 6	3 – 10	3 – 10
<b>Stanična kinetika</b>			
$\Sigma$ M <sub>1</sub>	90 (30 %)	132 (44 %)	97 (32 %)
$\Sigma$ M <sub>2</sub>	163 (54 %)	137 (46 %)	165 (55 %)
$\Sigma$ M <sub>3</sub>	47 (16 %)	31 (10 %)	38 (13 %)
PRI	1,86	1,66 <sup>c</sup>	1,80 <sup>d</sup>

Uzorkovanja krvi provedena su: (I) 2 h prije dijagnostičke pretrage srca; (II) 60 min nakon *i. v.* primjene lijeka; (III) 14. dan nakon pretrage. Statistički značajno više vrijednosti: a - vs svi ostali uzorci; b - vs I (P < 0,001; ANOVA uz Schefféov post-test); c - vs svi ostali uzorci; d - vs I (P < 0,05;  $\chi^2$ -test).

Dobiveni su rezultati u skladu sa srodnim istraživanjima drugih autora. Kako <sup>201</sup>Tl ulazi u stanice slično monovalentnim kationima alkalijskih metala, uslijed njegove unutarstanične lokalizacije pojačavaju se i štetni učinci na razini DNA [9]. Učestalost SCE raste nakon izlaganja genotoksičnim agensima koji narušavaju integritet molekule DNA ili remete mehanizme popravka, a visoke vrijednosti SCE prate i zastoji diobe limfocita u uvjetima *in vitro* [4,10]. Dobiveni su rezultati također sukladni rezultatima našeg ranijeg istraživanja [11]. Vrijednosti SCE u III. uzorku upućuju na blagi pad razine oštećenja kromosoma, praćen normalizacijom kinetike diobe stanica u odnosu na II. uzorak (Tablica 3). Međutim, oba parametra su još povišena u odnosu na I. uzorak. Te povišene vrijednosti mogu se rastumačiti rezultatima mjerenja aktivnosti talija u urinu, koji su pokazali prisutnost <sup>201</sup>Tl, <sup>200</sup>Tl i <sup>202</sup>Tl s različitim vremenima poluraspada, koji se različito dugo zadržavaju u tijelu.

## ZAKLJUČAK

Mjerenja koncentracija aktivnosti talija u uzorku 24-h urina prikupljenom nakon dijagnostičke pretrage te obrađenom visoko-rezolucijskom gamaspektrometrijom pokazuju prisutnost nečistoća u radiofarmaceutskom pripravku koji bi trebao sadržavati <sup>201</sup>Tl. Ti rezultati govore u prilog potrebe strože kontrole kvalitete lijekova koji se rabe u nuklearno-medicinskim dijagnostičkim postupcima. U ovom slučaju ističemo onečišćenje s <sup>202</sup>Tl čiji doprinos procijenjenoj efektivnoj dozi za

cijelo tijelo nije zanemariv, uzme li se u obzir da isti ima najdulje vrijeme poluraspada od sva tri talija detektirana u uzorku urina. Rezultati analize SCE upućuju da pod utjecajem talija unesenog jednokratnim izlaganjem dijagnostičkom postupku nastaju oštećenja na razini kromosoma, koja se intenzivno popravljaju za vrijeme rasta stanica u kulturi. Njihova se učestalost postupno smanjuje u razdoblju nakon pretrage, što je u skladu s podacima dosadašnjih istraživanja.

## LITERATURA

- [1] Prlić I, Surić Mihić M, Mrčela I, Cerovac Z, Marović G, Golubović D, Meštrović T, Hajdinjak M. Izloženost stanovništva u Hrvatskoj otvorenim izvorima ionizirajućeg zračenja - radioizotopima u medicini. *Arh Hig Rada Toksikol* 2010;61(Suppl1):69-79.
- [2] Steien S, Aaseth J. Thallium-201 as an agent for myocardial imaging studies. *Analyst* 1995;120(3):779-781.
- [3] McGoron AJ. Radioisotopes in Nuclear Medicine. Dostupno na: <http://www.launc.tased.edu.au/online/sciences/PhysSci/radres/Radfiles/s7mcg.pdf>
- [4] Albertini RJ, Anderson D, Douglas GR, Hagmar L, Hemminki K, Merlo F, Natarajan AT, Norppa H, Shuker DEG, Tice R, Waters MD, Aitio A. IPCS guidelines for the monitoring of genotoxic effects of carcinogens in humans. *Mutat Res* 2000;463:111-172.
- [5] Lamberti LP, Bigatti Ponzetto P, Ardito G. Cell kinetics and sister-chromatid exchange frequency in human lymphocytes. *Mutat Res* 1983;120:193-199.
- [6] International Atomic Energy Agency (IAEA). International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources. Safety Series No. 115. Vienna: IAEA; 1996.
- [7] Bozkurt G, Yuksel M, Karabogaz G, Sut N, Savran OF, Palanduz S, Yigitbasi ON, Algunes C. Sister chromatid exchanges in lymphocytes of nuclear medicine physicians. *Mutat Res* 2003;535:205-213.
- [8] Yildirim M, Ikbal M, Tos T, Seven B, Pirim I, Varoglu E. Genotoxicity of thallium-201 in patients with angina pectoris undergoing myocardial perfusion study. *Tohoku J Exp Med* 2005;206(4):299-304.
- [9] Kassis AI, Adelstein SJ, Haydock C, Sastry KSR. Thallium-201: An experimental and a theoretical radiobiological approach to dosimetry. *J Nucl Med* 1983;24:1164-1175.
- [10] Cheong N, Zeng ZC, Wang Y, Iliakis G. Evidence for factors modulating radiation-induced G2-delay: potential application as radioprotectors. *Physica Medica* 2001;XVII(Suppl 1):205-9.
- [11] Kopjar N, Ramić S, Želježić D, Prlić I. Utjecaj radioizotopa  $^{201}\text{Tl}$  i  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  primijenjenih u dijagnostičke svrhe na razinu oštećenja genoma u limfocitima periferne krvi – prikaz slučaja. U: Krajcar Bronić I, Kopjar N, Milić M, Branica G. (ur.) Zbornik radova Osmog simpozija Hrvatskog društva za zaštitu od zračenja. Zagreb, 2011.134-141.

## **RADIATION EXPOSURE BY NUCLEAR MEDICINE IMAGING PROCEDURES: A CASE STUDY**

*Nevenka Kopjar<sup>1</sup>, Ivica Prlić<sup>1</sup>, Jasminka Senčar<sup>1</sup>, Davor Želježić<sup>1</sup>,  
Snježana Ramić<sup>2</sup> and Gordana Marović<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Institute for Medical Research and Occupational Health, Zagreb, Croatia

<sup>2</sup>University Hospital for Tumors, Zagreb, Croatia

[nkopjar@imi.hr](mailto:nkopjar@imi.hr)

Using high-resolution gamma spectrometry, we investigated the activity concentrations of thallium radioisotopes in a urine sample collected during a period of 24 h following nuclear medicine cardiac imaging. As part of a thallium stress test the subject of the study received a radiopharmaceutical preparation with <sup>201</sup>Tl (activity 111 MBq). In order to assess whether the cardiac imaging procedure resulted in lymphocyte genome damage, we studied the frequency of sister chromatid exchanges (SCE) and lymphocyte cell kinetics in the blood samples collected before and after the cardiac imaging.

The highest activity concentration ( $538960.9 \pm 405.9$  Bq/L<sub>urine</sub>) was estimated for <sup>201</sup>Tl, followed by  $1770.54 \pm 3.57$  Bq/L<sub>urine</sub> for <sup>202</sup>Tl, and  $422.035 \pm 2.091$  Bq/L<sub>urine</sub> for <sup>200</sup>Tl. The applied radiopharmaceutical contained 99.595 % of <sup>201</sup>Tl, 0.078 % of <sup>200</sup>Tl and 0.327 % of <sup>202</sup>Tl. The estimated effective dose received through a single exposure to the radiopharmaceutical and calculated for a period of two days was mostly affected by <sup>201</sup>Tl (0.0453 mSv). Due to its half-life of 12.2 days, the contribution of <sup>202</sup>Tl (0.0008 mSv) to the effective dose was also significant. Results of the cytogenetic analysis indicate that a single diagnostic exposure to thallium caused an increase of SCE frequency and decrease of the proliferation rate index (PRI). Both parameters normalized steadily 14 days after the cardiac imaging procedure, which is also in accord with data obtained in previous studies.

Our results indicate the presence of impurities in the radiopharmaceutical which should contain only <sup>201</sup>Tl. This calls for a stricter process of quality control for radiopharmaceuticals used in nuclear medical diagnostic procedures. In this particular case, we emphasize ‘contamination’ with <sup>202</sup>Tl, whose contribution to the effective dose cannot be ignored if one takes into account that it has the longest half-life of all three thallium radioisotopes detected in the urine sample.