طب نظامی
پاییز و زمستان ۱۳۷۹ شماره ۲(۳ و ۴)
صفحات ۱۴۲-۱۳۷

بیواندیکاتورها بعنوان دوزیمتری‌های پرتوی

بهرام اکبری* M.Sc.، علی‌اصغر دلدار M.Sc.
* آدرس گردآورندگان: دانشگاه صنعتی مالک اشتر ـ مرکز تحقیقات علوم و فن‌آوری زیستی

مقدمه

انسان در طول تاریخ در معرض خطرات زیادی بوده است. در این بین بیش از عوامل طبیعی، ساخته‌های دست بشر اثرات نامطلوبی بر روی موجودات زنده داشته‌اند که با پیشرفت تکنولوژی این اثرات رو به افزایش است. پرتو قبل از آنکه کشف و بصورت یک ابزار در دست بشر قرار گیرد، اثرات ناگواری بر روی انسان نداشته است.

در اواخر قرن ۱۸ بود که پرتو در تشخیص بیماریها مورد استفاده قرار گرفت. با توجه به کاربری زیاد و همچنین عدم اطلاع از اثرات مخرب آن استفاده از آن روز به روز افزایش یافت تا اینکه در سال ۱۸۹۶ عوارض استفاده از پرتو با سرخی پوست، ادم و ریزش مو نمایان گردید و به مرور استفاده از آن با دقت بیشتری صورت گرفت. اسفبارترین مورد آلودگی توسط مواد رادیواکتیو مربوط به کارگران نقاش یک شرکت در نیوجرسی آمریکا بود که زنان نقاش، ساعتهای شب‌نمادار را بوسیله رنگهای حاوی رادیوم رنگ می‌زدند و طبق عادت قلمو نقاشی را با دهان مرطوب می‌ساختند که متعاقب این عادت مقادیر زیادی رادیوم را بلعیده و در نتیجه ۵۰ نفر از آن در اثر سرطان فوت کردند.

گستردگی حضور پرتو در منابع مختلف در حال حاضر از همه طرف انسان را در معرض خطر قرار می‌دهد. به جهت اهمیت این مطلب نگاهی گذرا به منابع تشعشع خواهیم داشت: منابع تشعشع به دو دسته تقسیم می‌شوند: منابع طبیعی که انسانها در ایجاد آن نقشی ندارند و منابع ساخت بشر که انسانها به طریقی در ایجاد آن نقش دارند.

منابع طبیعی

تمامی افرادی که در سطح زمین زندگی می‌کنند، در معرض این نوع تشعشع هستند. منابع طبیعی خود به دو دسته تقسیم می‌شوند:

۱ ـ **منابع کیهانی** . پرتوهایی که از خارج اتمسفر باعث در معرض قرارگری عموم مردم می‌شوند.

۲ ـ **منابع زمینی** . این منبع در اطراف ما در صخره‌ها و سنگها وجود داشته و انسانها را مورد تشعشع قرار می‌دهند.

منابع ساخت بشر

در طی چند دهه اخیر انسان صدها رادیونوکلوئید متعدد بطور مصنوعی ساخته و آموخته است که چگونه از قدرت اتم در محدوده وسیعی از پزشکی تا سلاح جنگی، از تولید انرژی تا کشف آتش استفاده کند. تمامی این حالات سبب افزایش پرتوگیری افراد اجتماع می‌شود. منابع تشعشع ساخت بشر خود به چند دسته تقسیم می‌شوند:

۱ ـ **منابع پزشکی** . در حال حاضر بزرگترین منبع پرتوگیری انسانها از منابع ساخت بشر محسوب می‌شود. تشعشع در پزشکی بعنوان تشخیص و درمان بیماریها بکار می‌رود. دستگاههای معمولی اشعه X تشخیصی یکی از مفیدترین ابزارها در سرویسهای پزشکی است. پرتو درمانی یکی از روشهای اساسی مبارزه با سرطان می‌باشد.

۲ ـ **انفجارات هسته‌ای** . در طی نیم قرن اخیر فردی در معرض تشعشع ناشی از سلاحهای هسته‌ای بوده است. در حقیقت هیچکدام از طریق بمبهایی که در سال ۱۹۴۵ در هیروشیما و ناکازاکی بکار رفت نمی‌باشد و تقریباً هم افراد در نتیجه انفجارات هسته‌ای اتمسفری در نتیجه آزمایش سلاحهای هسته‌ای در معرض هستند. در عین حال خطر انفجارات ناشی از بمبهای هسته‌ای هنوز پابرجاست.

۳ ـ **انرژی هسته‌ای** . تولید انرژی هسته‌ای هم‌اکنون بخش

کوچکی از پرتوگیری انسان را شامل می‌شود.

۴ ـ موارد دیگر. بعضی از محصولات مصرفی عمومی شامل مواردی است که مردم را در معرض تشعشع قرار می‌دهد. در این میان ساعتهای مچی و دیواری شب‌نما بزرگترین دوز را در جهان شامل می‌شوند.

جذب انرژی تشعشعی توسط مواد بیولوژیک به دو حالت اکسیتاسیون و یونیزاسیون منجر می‌شود. ارتقای یک الکترون در یک اتم یا ملکول به سطح انرژی بالاتر بدون جدا شدن واقعی الکترون از اتم یا ملکول را اکسیتاسیون می‌نامند. چنانچه پرتو دارای انرژی کافی برای جدا نمودن یک یا چند الکترون از اتم یا ملکول باشد، آن را یونیزان گویند. این انرژی تقریباً ۳۳ الکترون ولت (eV) می‌باشد که بیشتر از انرژی لازم برای شکستن یک باند قوی شیمیایی است (انرژی باند C = C ۴/۹ eV می‌باشد) [۱].

در این زمینه، علم رادیوبیولوژی به بررسی اثر پرتوهای اتمی بر موجودات زنده و ارائه طرق بکارگیری هر چه بهتر تشعشع در رادیوتراپی می‌پردازد. جهت مطالعه اثر عوامل محیطی و موتاژنها از جمله پرتوهای یونیزان بر سلول عواملی بنام بیواندیکاتورها در دسترس می‌باشند که به مطالعه این آثار در سطوح مختلف سلول می‌پردازند. چرا که همه ملکولها در یک سلول آسیب‌پذیرند و این آسیب بصورت "مستقیم" بوجود می‌آید. در این میان، بیودوزیمتری با کمک بیواندیکاتورها ارتباط بین در معرض بودن اولیه بافت و اثر نهایی را برقرار می‌کند و در این مقوله، باعث هدف فرایندهایی که متأثر می‌شوند، تغییراتی که در ترکیبات بیولوژیک رخ می‌دهند و نیز فرایندهایی که منجر به جهش و سرطان‌زایی می‌گردند، مدّنظر قرار می‌گیرند [۲]. زمینه کاربرد بیودوزیمترها عموماً عبارتند از:

الف ـ بالینی، **ب** ـ رادیوبیولوژیک، **ج** ـ اپیدمیولوژیک و **د** ـ ایمنی شغلی

ارزشمندی بیودوزیمتری

تخمین دوز دریافتی از طریق فیزیکی گاهی نامشخص و یا مورد شک و تردید است. این موارد را می‌توان در حوادثی مانند: چرنوبیل، برزیل، هیروشیما و ناکازاکی مشاهده کرد که در این موارد روشهای فیزیکی برای دوزیمتری غیرقابل دسترسی می‌باشند. بنابراین حداقل در این موارد می‌توان از دوزیمترهای بیولوژیک استفاده نمود.

اندازه و میزان اثرات بیولوژیک پرتوها متناسب با دوز دریافتی است و چنانچه این ارتباط بصورت ریاضی بیان شود، می‌توان از این طریق میزان دوز دریافتی را تخمین زد [۳].

بعلاوه در جاهایی که زمینه یکنواختی از پرتو وجود ندارد، ممکن است دوزیمترهای فیزیکی مقادیر پایینی را نشان دهند. در صورتی که نقاط دیگر بدن دوز زیادی را دریافت می‌کنند و عکس این مطلب نیز صادق است. در واقع این دوزیمترها تنها میزان دوزی که به خود آنها می‌رسد را نشان می‌دهد نه دوزی که به فرد و بافتهای وی می‌رسد [۲].

بنابراین با وجود مزایای دوزیمتری فیزیکی، چنین پیچیدگیهایی تخمین دوز دریافتی را مشکل می‌نماید. این محدودیتها جستجوی بیودوزیمتر مناسب را ضروری می‌نماید (جدول ۱).

در ضمن هیچگونه تضمین قطعی وجود ندارد که این موارد در حوادث پرتوی پیش نیایند. از سوی دیگر ممکن است میزان دوزی که فرد در وقایع قبل دریافت کرده به علت عدم دسترسی به هیچگونه دوزیمتری فیزیکی، قابل تعیین نباشد. لذا دوزیمترهای بیولوژیک علیرغم برخی کاستیها که دارند در این مورد بسیار قوی عمل می‌کنند [۳].

بطور کلی دوزیمترهای بیولوژیک را به دو منظور می‌توان بکار برد: ۱) تأیید کردن نتایج دوزیمترهای فیزیکی، ۲) دوزیمتری کامل و دقیق

ویژگیهای لازم برای یک بیودوزیمتر

انتخاب یک بیواندیکاتور که در این مبحث اختصاصاً بنام دوزیمتر بکار می‌رود، دارای ویژگیهایی است که برخی از آنها در جدول ۲ بطور خلاصه ذکر شده است.

استاندارد کردن و ارزیابی یک سیستم بیودوزیمتری باید بر مبنای آزمایشات عملی و یا قرار گرفتن آنها در معرض پرتو باشد.

جدول ۱. بیودوزیمتری عملی و سایر ضروریات

Priority	Users , needs/requirments
Essential	Applicable to human dosimetry
	Must meet regulatory requirements(legal ,ethical ad moral considerations)
	Licenseable for radiation dose monitoring
	Minimum operational cost
	Radiation specific, dose and dose-rate dependent
	Known dose - response
	Minimum impact on workplace style
	In vivo and in vitro dose-response equivalent
	Provide either absorbed dose or biologically- effective dose estimates
	Minimum uncertainty or error
	Fast response times for high doses (within hours)
	Minimal inter-individual variations
	Low background frequency
	Inter- laboratory comparability
	Reproducible, reliable and simple
	Small samples , least invasive
Desirable	Minimum develoment risk (want evolutionary , not revolutionary technology)
	Able to measure accumulated dose (lifetime dosimeter)
	Useful for propective and retrospective analyses
	Non-invasive
	Independent of radiation type , energy LET and dose- rate
	Persistent markers for retrospective dosimetry (months,years)
	May be automated for rapid screening and monitoring
	Instrument-based(to minimize subjectivity) long operational lifetime
	Capaple of technological improvements
	Minimum training reqirements
	Easy maintenance/quality control for biomonitoring program
	Distinguish between whole-body and/or partial- body expoures
	Validated in radiation emergencies , accidents or occupational exposures
	Universality of the program for other disciplines (epidemiology, medical planing and treatment,future manned- space program
Beneficial	Minimum capital cost
	Participation and intercomparison by several outside users(laboratories,agencics,industrics)
	Use of a standard biodosimeter or a specific combination of biomarkers to minimize operational cost and reliability
	Stable biosamples for storage and archiving
	Maintaining a central biodosimetry database for referral
	Development of standard operating procedures(SOPs).

جدول ۲. شرایطی که بیوآندیکاتورها در آنها مفیدند

1. Exposures of personal dosimeters. Accidental contamination of personal dosimeter.

2. Suspicion of receiving higher or lower dose than indicated by the dosimeter. Doubtful about wearing the personal dos imeter.

3. Unusual radiation exposure of individuals not belonging to the atomic radiation worker group.

4. Accidental or emergency exposure.

5. Exposures of occupationally exposed persons under unusual circumstacces. An exposure above an applicable dose limit. Medical assessment.

بطور خلاصه ویژگیهای لازم برای بیودوزیمتر مناسب عبارتند از:

۱- در محدوده مناسبی از دوز، قابل استفاده باشد.

۲- دارای حساسیت کافی باشد.

۳- روش تشخیص تغییرات، ساده، سریع و بدون نیاز به تفسیرهای پیچیده بعدی باشد.

۴- پاسخ بیودوزیمتر به پرتو با مدت زمان تابش مرتبط باشد و با تغییر دوز، نوع پاسخ تغییر نکند.

۵- تغییرات ایجاد شده توسط پرتو با تغییرات متابولیک در بیماریها و شرایط ویژه بدن که ربطی به پرتو یونیزان ندارند، مشابه نباشد [۲].

انواع بیودوزیمترها

با توجه به آنچه ذکر شد، دوزیمترهای بیولوژیک زیر را می‌توان در پرتوگیریها بکار برد. البته باید در نظر داشت که تغییرات حاصل از پرتوهای یونیزان به دوز دریافتی، کیفیت پرتوگیری، نوع سلول و ... بستگی دارد [۹].

۱- دوزیمترهای هماتولوژیک

در این مورد به بررسی سلولهای مغز استخوان پرداخته شده و ناهنجاریهای سیتوژنتیکی ناشی از دوزهای بیش از Gy ۲ مورد مطالعه قرار می‌گیرند. نمونه‌برداری از مغز استخوان بسیار حساس و مشکل است. لذا در موارد بسیار ضروری اقدام به این کار می‌گردد و در سایر موارد سلولهای خونی مورد مطالعه قرار می‌گیرند. تغییر در تراکم سلولهای مختلف خون در این مطالعات بررسی می‌شوند و در واقع اساس استفاده از این سیستم بیودوزیمتری می‌باشد. این روش بسیار ساده و سریع است ولی با سایر تغییرات بدن نیز تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

۲- دوزیمتری به کمک سلولهای زایا (Germ Cells)

برخی مراحل اسپرماتوژنز به پرتو حساس می‌باشند ولی چون تهیه نمونه با مشکلاتی روبروست، استفاده از این روش محدود می‌گردد. تغییراتی که در اثر پرتو در اسپرماتوزوئید بوجود می‌آیند، تغییر در شمارش، حرکت و مورفولوژی آن می‌باشند. ناهنجاریهای کروموزومی و موتاسیونها نیز از دیگر تغییرات اسپرماتوزوئید هستند [۲]. در این مورد تنها مردهای سالم از نظر اسپرماتوژنز قابل بررسی هستند و تغییرات به علت طولانی بودن مراحل تکامل اسپرماتوژنز، ۴۵ روز پس از پرتوگیری قابل مطالعه می‌باشد [۲].

۳- دوزیمترهای ایمونولوژیک

این دوزیمترها شامل موارد زیر می‌شوند:

الف) زیرجمعیتهای لنفوسیتی. حساسیت لنفوسیتهای T, B به پرتو متفاوت می‌باشد و مارکرهای سطحی آنها را می‌توان به عنوان اندیکاتورهای سنجش پرتو بکار برد. در اثر پرتو نسبت سلولهای B, T و زیرمجموعه‌های T تغییر می‌کنند.

ب) تولید ایمونوگلوبولین‌ها توسط لنفوسیتها. نشان داده شده است که براساس میزان تولید ایمونوگلوبولینها توسط لنفوسیتهای B می‌توان دوزهای کمتر از Gy ۱ را تخمین زد. لیکن این تغییرات در شرایطی غیر از پرتوگیری نیز مشاهده می‌شوند.

ج) تحریک لنفوسیتها. لنفوسیتهایی که در حال تکثیر می‌باشند در اثر پرتو، کاهش میزان تکثیر را نشان می‌دهند.

۴- دوزیمتری براساس بیومارکرهای غشاء سلول

عموماً غشاء سلول به پرتوهای یونیزان بسیار مقاوم می‌باشد. در عین حال رسپتورهای سطحی غشاء نسبت به پرتوها بسیار حساس می‌باشند و تغییرات وسیعی را در اثر پرتوها نشان می‌دهند. لذا از آنها می‌توان به عنوان دوزیمترهای بیولوژیک استفاده کرد.

۵- دوزیمتری سیتوژنتیکی

بدین منظور از سلولهای خونی استفاده می‌شود. چون به سادگی استحصال می‌گردند و تعداد آنها نیز زیاد است.

الف) ناهنجاریهای کروموزومی. این تغییرات شامل حذف

انتهای کروموزوم، تشکیل دی‌سانتریک، تبادل سانترومر، ترانسلوکاسیون و ... می‌شوند. از بین این تغییرات دی‌سانتریک برای شمارش، مشخص و ساده بوده و پرتوهای یونیزان بسیار اختصاصی می‌باشد. مطالعه سیتوژنتیکی نیاز به مهارت زیادی دارد [۲].

ب) **میکرونوکلئوس**. اجسام حاوی DNA که خارج هسته در سلول دختر قرار می‌گیرند و در واقع قطعات کروموزومی بدون سانترومر می‌باشند و یا کروموزومهای کاملی هستند که از تقسیم جا مانده‌اند. این قطعات در اثر ترکیبات موتاژن نیز بوجود می‌آیند. بعلاوه تحت تأثیر شرایط فیزیولوژیک، شرایط محیطی، سن و فاکتورهای توارثی نیز فرکانس آن تغییر می‌کند. این روش ساده و سریع بوده و نیاز به مهارت چندانی ندارد [۲].

۶- دوزیمتری به کمک مایعات بدن

تجزیه و بررسی بیوشیمیایی ترکیبات بدن می‌تواند اطلاعاتی از اختلال سلولی را که می‌توانند ناشی از پرتوگیری باشند در اختیار گذارد. در این مقوله مطالعه متابولیتهای موجود در خون، ادرار و بزاق را مورد مطالعه قرار داد. از جمله این موارد می‌توان به غدد بزاقی اشاره نمود که آسیب پرتوی می‌تواند باعث هیپرآمیلازمیا شود.

وجود نوکلئوتیدها، اسیدهای آمینه و متابولیتهای مربوطه در ادرار نشانه تخریب اسیدنوکلئیک و پروتئین می‌باشد. لیکن ارتباط دادن این تغییرات با دوز دریافتی مشکل است [۲].

۷- دوزیمترهای ژنومی

برای استفاده از این دوزیمترها روشهایی فراهم آورده شده‌اند که در زیر به آنها اشاره می‌شود.

الف) Fluorescence In Situ Hybridization (FISH). از این روش می‌توان برای نشان دادن آسیبهای کروموزومی ناشی از پرتو استفاده نمود. در این روش کروموزومها نشاندار و یا Paint می‌شوند و بدین ترتیب می‌توان ناهنجاریهای کروموزومی را (خصوصاً تبادل قطعه بین کروموزوم نشاندار شده و نشاندار نشده) مشخص نموده و افزایش فرکانس آن را تعیین کرد [۲].

ب) **موتاسیونها (Mutations) و شکسته شدن زنجیرهای DNA**. زمانیکه فرد تحت تأثیر عوامل سرطان‌زا از جمله پرتوها قرار می‌گیرد، اثرات مستقیم پرتو و همچنین تشکیل رادیکالهای آزاد آسیبهایی را در ژنوم بر جای می‌گذارد [۵]. آسیب در ساختمان قند و بازهای آلی باعث شکسته شدن یک زنجیره DNA، از دست رفتن بازها و تعداد زیادی بازهای تغییر یافته در ساختمان DNA می‌گردند. ۷۰٪ آسیبهای حاصل از پرتو از این انواع می‌باشند. تعداد کمی شکستگی در هر دو زنجیره DNA مشاهده می‌شود که احتمالاً نتیجه تأثیر مستقیم پرتوهای یونیزان و یا تعداد زیادی از آسیبهای نزدیک به هم رادیکالهای آزاد می‌باشند. در سلولهای پستانداران از میان انواع تغییرات DNA شکستگی در دو زنجیره می‌تواند به عنوان آسیب اختصاصی حاصل از پرتوهای یونیزان باشد [۵]. از طرف دیگر بررسی پیان موتاسیونهای رخ داده در برخی از ژنها می‌تواند گویای میزان در معرض قرار گرفتن مرد باشد. از جمله این ژنها می‌توان به Glycophorin A (GPA)، (HPRT) Hypoxanthin Phosphorybosyl Transferase (TCR) T-Cell Receptor، (HLA) Human Leukocyte Antigen و ... اشاره نمود [۸،۷،۶]. فاکتورهای محیطی مانند سیگار، آلودگیهای محیطی و سن نیز این ژنها را دچار موتاسیون می‌نمایند و بیان آنها را تحت تأثیر قرار می‌دهند [۷].

۸- سایر بیودوزیمترها

تمام سلولها و بیوملکولهایی که به نحوی تحت تأثیر پرتو قرار می‌گیرند برای مطالعه افراد پرتو دیده مناسب می‌باشند. از جمله نمونه‌هایی که بررسی آنها مفید می‌باشند، پوست و مو هستند که به کمک آنها می‌توان به مطالعه مقادیر زیاد دوز دریافتی پرداخت [۲]. مواردی که در بالا ذکر شدند، مجموعه‌ای از بیواندیکاتورهایی هستند که می‌توان از آنها برای مطالعه دوز دریافت شده توسط سلول بافت و نهایتاً فرد استفاده نمود. در پایان متذکر می‌شویم که تخمین دوز از طریق فیزیکی گاهی نامشخص و یا مورد شک و تردید است. این موارد را می‌توان در حوادثی مانند چرنوبیل، برزیل و بمباران اتمی شهرهای هیروشیما و ناکازاکی مشاهده کرد که در این موارد روشهای فیزیکی برای دوزیمتری غیرقابل دسترس می‌باشند [۲].

References

1. Eric J. Hall Radiobiology for the Radiobiologist.

2. Greenstock CL, and Trivedi A (1994). Biological and Biophysical Techniques to Assess Radiation Exposure: Apersoective. Prog Biophys-Moler Biol, Vol 61, pp.81-130.

3. Zoetelief, Yand Broerse JJ (1990). Dosimetry for Radiation Accident: Present Status and Prospects for Biological Dosimeters. Int Y Radia Biol; 57: 737-50.

4. JHA, AN and Shorma T (1991). Enhanced frequency of chromosome aberration in workers occupationally exposed to diagnostic X-rays. Mut Res; 260: 343-8.

5. Ward JF (1994). Complexity of DNA damage: Relevance to Biological Consequences. Int J Radiat Biol; 66: 427-32.

6. William L, Bigbee et al. (1998). Human in vivo somatic mutation measured at two loc: Individuals with stably elevated background erythrocyte glycophorin A (gpa) variant frequencies extibited normal T-lymphocyte hprt mutant frequencies. Mut Res; 397: 119-36.

7. Adonis Skandalis, et al. (1997). Moleqular analysis of T-lymphocyte HPRT. Mutations in individual exposed to inizing radiation in Goiania Brazil Env Mol Mutagen; 29: 107-16.

8. Mortimer L, Mendelsohn (1990). New approaches for biological monitoring of radiation workers. Helthphys; 59(91): 23-28.

9. Internet Radiation Program Plan. Biological Effect of Low Dose Radiation B.undrestanding Biological Responce to Radiation and Endogenous Damag.