

ریحانه پوروهاب

حمید رضا فیروزی



نجمه شمس

زهرا فلاح زاده

هیلا ربیسی

V1

3&4

رادیولوژی

رادیوبیولوژی

رادیوبیولوژی به مطالعه اثرات radiation یونیزان در سیستم زنده می پردازد. از جمله اشعه های یونیزان اشعه ی ایکس می باشد. وقتی بافت بدن تحت تاثیر اشعه ایکس قرار بگیرد اولین تداخل می تواند در 10^{-13} ثانیه اول بعد از تابش اتفاق بیفتد. این تداخل با الکترون موجود زنده اتفاق می افتد که بعد در ثانیه های بعد خود را بصورت تخریب در مولکول و سپس در تغییر در ساختار سلول و در نهایت تغییر در بافت نشان می دهد .

اثر اشعه های یونیزان به دو صورت است:

(۱) **مستقیم:** $\frac{1}{3}$ تاثیر اشعه به صورت مستقیم است. این اثر زمانی اتفاق می افتد که این اشعه در برخورد با فوتون مخصوص خود باعث ایجاد رادیکال آزاد بشود و الکترون پایدار شود. حال این رادیکال های آزاد ایجاد شده ناپایدارند و تمایل دارند که پایدار شوند. این پایداری به دو صورت رخ می دهد:

(الف) Dissociation: از طریق تجزیه مولکول ها به پایداری می رسند.

(ب) Cross . Linking: از طریق ترکیب با رادیکال های آزاد دیگر به پایداری می رسند.

(۲) **غیر مستقیم:** این اثرات فراوانترند به دلیل اینکه قسمت اعظم سلول ها را آب تشکیل می دهد؛ به این صورت که اشعه ایکس با مولکول آب وارد واکنش می شود و رادیکال آزاد هیدروکسیل و هیدروژن ایجاد می کند که رادیکال OH اهمیت بیشتری دارد. این رادیکال ها نیز برای رسیدن به پایداری از تجزیه و مکانیسم Cross-Link استفاده می کنند. اثرات غیر مستقیم در صورت وجود O_2 در محیط شدید تر می شوند. زیرا رادیکال آزاد هیدروپروکسیل ایجاد می شود که این رادیکال اثر شدید تری نسبت به H^+ و OH^- دارد.

طی این اثرات تغییراتی در DNA ایجاد می شود. از جمله:

(۱) شکسته شدن یک یا هر دو رشته DNA

(۲) کراس لینک شدن رشته های DNA به درون مارپیچ رشته ی دیگر یا به پروتئین ها

(۳) تغییر یا از دست دادن باز

(۴) از بین رفتن پیوند های هیدروژنی بین رشته های DNA

اگر این آسیب ها به یک رشته ی DNA وارد شود خود به خود درمان می شود ولی اگر به دو رشته DNA وارد شود عامل اصلی مرگ سلولی و بیماری ارثی می شود.

اثرات Deterministic (قطعی) و Stochastic (احتمالی)

با توجه به جدول:

- (۱) اثرات قطعی با از بین رفتن و کشته شدن تعدادی از سلول ها اتفاق می افتد اما اثرات احتمالی با آسیب sublethal یا تحت پوشاننده به DNA اتفاق می افتد پس مرگ سلولی اتفاق نخواهد افتاد.
- (۲) اثرات قطعی دوز آستانه دارند یعنی تا به آن دوز نرسیم این اثرات دیده نمی شوند اما اثرات احتمالی به دوز آستانه احتیاج ندارند و حتی یک فوتون هم می تواند باعث تغییر DNA و ایجاد سرطان شود.
- (۳) در اثرات قطعی شدت علائم کلینیکی وابسته به دوز است یعنی هرچه دوز بالاتر بود اثرات قطعی شدیدتر می شود اما در اثرات احتمالی شدت علائم کلینیکی مستقل از دوز است یعنی فرد یا سرطان می گیرد یا نمیگیرد و اینطور نیست که هر چه دوز شدید تر باشد سرطان شدید تر شود.
- (۴) در اثرات قطعی احتمال وقوع اثر مستقل از دوز است به این صورت که وقتی فرد به دوز آستانه رسید اثر دیده می شود یعنی بالاتر از دوز آستانه اثر دیده می شود و پایین تر دیده نمی شود. اما در اثرات احتمالی تعداد مشاهده ی این اثر یا frequency وابسته به دوز است یعنی هر چه دوز بیشتر احتمال وقوع سرطان بیشتر است.

TABLE 2-1

Comparison of Deterministic and Stochastic Effects of Radiation

	DETERMINISTIC EFFECTS	STOCHASTIC EFFECTS
Examples	Mucositis resulting from radiation therapy to oral cavity Radiation-induced cataract formation	Radiation-induced cancer Heritable effects
Caused by	Killing of many cells	Sublethal damage to DNA
Threshold dose?	Yes: sufficient cell killing required to cause a clinical response.	No: even one photon could cause a change in DNA that leads to a cancer or heritable effect.
Severity of clinical effects and dose	Severity of clinical effects is proportional to dose. The greater the dose the greater the effect.	Severity of clinical effects is independent of dose. All-or-none response; an individual either has effect or does not.
Probability of having effect and dose	Probability of effect independent of dose. All individuals show effect when dose is above threshold.	Frequency of effect proportional to dose. The greater the dose the greater the chance of having the effect.

اثرات قطعی بر سلول

اثرات قطعی بر سلول ها روی هسته و سیتوپلاسم رخ می دهد و همانطور که گفته شد اثر روی هسته شدید تر است. زمانی که سلول در حال تقسیم است این اثر بسته به اینکه چه زمانی به سلول تابیده است و سلول در چه مرحله ای از تقسیم قرار دارد متفاوت عمل میکند. اگر سلول در مرحله ی G1 و ابتدای S باشد یعنی زمانی که هنوز کرموزم تک کروماتیدی است این اثر بعدا بر هر دو کروماتید وجود خواهد داشت (Double arm) اما اگر سلول در مرحله ای باشد که کرموزم دو کروماتیدی باشد این اثر فقط بر یک کروماتید وجود خواهد داشت (Single arm)

Radiation برای سلول هایی که تقسیم سریعی دارند مشکل بیشتری ایجاد میکند. به این دلیل که این سلول نمی تواند میتوز خود را کامل کند تقسیم سلول کاهش پیدا می کند و مرگ سلولی هم افزایش می یابد و در نهایت کاهش سایز بافت آسیب دیده را خواهیم داشت.

مرگ سلولی از طریق ۳ مکانیسم رخ میدهد:

- (۱) آسیب به DNA: همانطور که گفته شد اثرات کشنده ای هستند .
 - (۲) اثر Bystander: زمانی که سلول ها تحت آسیب اشعه قرار می گیرند مولکول هایی به محیط آزاد می کند که باعث ناهنجاری های کرموزومی و موتاسیون های ژنی در نهایت مرگ سلول های مجاور می شوند.
 - (۳) Apoptosis: اشعه باعث مرگ برنامه ریزی شده ی سلول می شود یعنی آپوپتوز را فعال می کند.
- با وجود همه این اثرات که باعث مرگ سلول می شود سلول قادر به ترمیم خود نیز می باشد یعنی اگر آسیب به DNA خفیف باشد سلول می تواند آن را ترمیم کند و اینطور نیست که در هر صورت سلول به سمت مرگ سلولی برود.

اثرات قطعی بر بافت ها:

- (۱) **Short term Effect**: این اثر بدین معناست که بلافاصله بعد از برخورد اشعه به بافت بتوانیم آن اثر را مشاهده کنیم . این اثر در سلول هایی که تقسیم سریعتری دارند سریعترا واکنش نشان می دهد مانند سلول های مغز استخوان و غشای مخاطی دهان.
- (۲) **Long term Effect**: این اثرات دو حالت ایجاد می کنند ; یکی مرگ سلول های سریع تقسیم شونده و دیگری آسیب به عروق که آسیب به عروق باعث از بین رفتن سلول هایی که که اشعه ندیده اند نیز می شود و در نهایت با بافت فیبروز جایگزین می شوند.

فاکتور هایی که بر پاسخ بافت به اشعه اثر می گذارند :

- (۱) Dose: هرچه دوز بیشتر باشد شدت آسیب قطعی بیشتر است .
- (۲) Dose Rate: این فاکتور سرعت Exposure را بیان میکند و اثر مستقیم دارد.

۳) Oxygen: در حضور O₂ شدت تخریب بیشتر می شود به همین دلیل است که در صورت رادیو تراپی اگر O₂ وجود داشته باشد باعث آسیب بیشتری به بافت تومورال می شود.

۴) linear energy transfer: مربوط به اشعه است و هرچه اشعه لت خطی (یعنی انتقال انرژی خطی) بیشتری داشته باشد مانند ذره آلفا باعث آسیب بیشتری به DNA سلول و در نهایت مرگ سلول می شود.

در ادامه پیرامون radiation therapy فک و صورت و آثار آن بر روی بافت های بدن گفته می شود.

Radiation therapy به این صورت رخ می دهد که یک سری دوز کلی به دوزهای کوچک تر تبدیل می شود که fractionation اتفاق می افتد. اما چرا دوزهای بزرگ به دوزهای کوچک تبدیل می شود؟

۱) قابلیت ترمیم سایر بافت های فرد حفظ شود.

۲) اکسیژن بیشتری در محیط حضور داشته باشد و قدرت تخریبی سلول های توموری بالاتر برود.

در radiation therapy فرد دوز ۶۰ تا ۷۰ Gray را در ۶ یا ۷ هفته و هر هفته ۵ روز دریافت می کند (هر هفته ۱۰ گری و هر روز ۲ گری). متخصصین طوری اشعه را می تابانند که فقط ناحیه مورد نظر تابش را دریافت کند و تابش دریافتی سایر قسمت ها حداقل باشد. به این روش intensity modulated radio therapy (IMRT) گفته می شود. IMRT باعث می شود که دوز بالا فقط به ناحیه مورد نظر بتابد و سایر بخش ها را درگیر نکند.

:Oral mucous membrane

همانطور که می دانید مخاط دهان از سلول های سریع تقسیم شونده تشکیل شده است. در انتهای هفته دوم مخاط دهان عارضه موکوزیت نشان می دهد چون تعدادی از سلول های سریع تقسیم شونده از بین می روند و این عارضه به صورت التهاب و سرخی دهان خود را نشان می دهد. همانطور که درمان ادامه می یابد غشا حالت desquamated به خود می گیرد و سفید می شود. علت سفید شدن جدا شدن بافت پوششی از همبند زیر است در نهایت در پایان درمان موکوزیت به شدیدترین حالت خود می رسد. در این هنگام فرد باید بهداشت دهانی را به دقت رعایت کند؛ در غیر این صورت فلور نرمال دهان مشکلات عفونتی برای فرد ایجاد می کند.

پس از پایان پرتودرمانی مخاط سریعاً شروع به بازسازی و ترمیم خود می کند. (این ترمیم ظرف ۲ ماه کامل می شود)

نکته: مخاط ترمیم شده همانند مخاط اولیه نیست بلکه آتروفیک است. دلیل این امر اثرات طولانی مدت اشعه است؛ وقتی عروق ریز آسیب ببینند و قادر به تغذیه سلول های اطراف نباشند این سلول ها از بین می روند و با بافت همبند جایگزین می شوند.

حاشیه: اگر فرد مورد درمان در دهان خود دنچر داشته باشد باید جنس این دنچر خوب باشد تا مخاط آتروفی آسیب نبیند.

:Taste Buds

پرتو درمانی بر روی جوانه‌های چشایی نیز اثر مخربی دارد. در هفته دوم تا سوم فرد نشانه‌های از دست رفتن حس چشایی را متوجه می‌شود. در طی این دوره حس چشایی می‌تواند ۱۰۰۰ تا ۱۰۰۰۰ برابر کاهش یابد اما این امر برگشت پذیر است و معمولا در طی یک دوره ۶۰ تا ۱۲۰ روزه حس چشایی فرد برمی‌گردد.

همانطور که می‌دانید $\frac{2}{3}$ خلفی زبان مسئول مزه ترشی و تلخی است و یک سوم قدامی زبان نیز مزه شوری و شیرینی را حس می‌کند.

:Salivary glands

ما از هر سمتی به دهان اشعه را بتابانیم غدد بزاقی تحت تاثیر قرار می‌گیرند (مخصوصا غده پاروتید؛ چرا که در گونه قرار دارد. باید بدانیم که غده پاروتید نسبت به غدد ساب مندیبولار و ساب لینگوال حساس تر است).

آسیب به غده بزاقی زمانی رخ می‌دهد که فک و دهان تحت تاثیر یک exposure ۲۰ تا ۳۰ گری قرار گیرد. این تابش باعث از بین رفتن سلول‌های پارانشیم این غدد می‌شود و نتیجه همه این امور کاهش ترشح بزاق است. این موضوع معمولا در طی هفته‌های اول خود را نشان می‌دهد. در طی این آسیب سلول‌های سروزی که حساس تر هستند آسیب می‌بینند. به همین دلیل بزاق باقی مانده ویسکوزیته بالاتری دارد. pH این بزاق یک واحد از بزاق نرمال کمتر است و بزاق حالت اسیدی پیدا می‌کند. این حالت اسیدی قدرت دکلسیفیکاسیون مینا را دارد. همچنین ظرفیت بافری بزاق ۴۴ درصد کاهش می‌یابد. پس آسیب به غدد بزاقی احتمال پوسیدگی دندان - ها را بالا می‌برد.

حاشیه: سه زوج غده بزاقی اصلی به نام‌های بناگوشی، تحت فکی و زیر زبانی در دهان دیده می‌شود. غدد بزاقی از قسمت‌های مترشحه و مجاری تشکیل شده‌اند. سه نوع قسمت مترشحه به اسامی آسینی سروزی، آسینی موکوسی و آسین‌های مختلط و سه نوع مجرا به اسامی مجاری رابط، مجاری مخطط و مجاری بین لبولی قابل تشخیص می‌باشند.

نکته: کاهش جریان بزاق وابسته به دوز تابش است. هرچه دوز تابش بیشتر باشد ترشح بزاق کمتر است. برای مثال اگر فرد تابش ۶۰ گری دریافت کند ممکن است ترشح بزاق به صفر برسد!

نکته: به محض دریافت Radiation therapy فرد یک پاسخ التهابی حاد را نشان می‌دهد؛ چرا که آسینی‌های سروزی فرد درگیر می‌شود. پس از پایان پرتو درمانی ممکن است همچنان پاسخ التهابی دیده شود. این پاسخ التهابی مزمن تر از قبل است. چرا که سلول‌های آسینی از بین رفته‌اند و یک فیبروز پیشرونده مشاهده می‌شود.

نکته: اگر تمام غده بزاقی تحت تاثیر قرار گرفته باشد این عارضه برگشت پذیر نیست اما اگر قسمتی از غده تحت تاثیر قرار نگرفته باشد هایپر تروفی جبرانی رخ می‌دهد و بزاق مجددا شروع به ترشح می‌کند. اگر کاهش جریان بزاق پس از یک سال به حالت عادی برنگردد احتمالا هیچ وقت برنمی‌گردد ☺

نکته: تکنیک IMRT کمک ویژه‌ای به ما می‌کند که غدد بزاقی خود را طی درمان حفظ کنیم و این غدد تحت تابش قرار نگیرند.

:Teeth

کودکانی که تحت درمان پرتویی قرار می‌گیرند بسته به اینکه دندان در چه مرحله‌ای از تکامل با اشعه روبرو می‌شود حالت‌های مختلفی را نشان می‌دهند:

- (۱) اگر اشعه پیش از کلسیفیکاسیون دندان‌ها تابیده شود باعث می‌شود که جوانه دندانی از بین برود
- (۲) اگر اشعه پس از آغاز کلسیفیکاسیون دندان‌ها تابیده شود باعث mal formation و توقف رشد نرمال دندان می‌شود (چون تمایز سلول‌ها را با اختلال روبرو می‌کند). این malformation به صورت ریشه کوتاه یا dwarfism دندان مشاهده می‌شود.

نکته: در مورد دوم دندان‌ها رویش پیدا می‌کنند و اشعه مانع از رویش دندان‌ها نمی‌شود حتی اگر دندان‌های رشد کرده بدون ریشه باشند!

در افراد بزرگسال عارضه دیگری دیده می‌شود. همانطور که پیش از این گفتیم ممکن است pH کاهش یابد، ویسکوزیته بزاق بالا رود و فلور میکروبی دهان تغییر یابد (افزایش استرپتوکوکوس میوتانس و لاکتوباسیلوس کاندیدا رخ می‌دهد)؛ همچنین غلظت یون کلسیم بزاق کاهش می‌یابد و باعث کاهش remineralization دندان‌ها می‌شود. همه موارد گفته شده باعث می‌شود که آسیب پذیری دندان‌ها بالا رود.

سه نوع پوسیدگی در افراد مذکور دیده می‌شود:

- (۱) سطح باکال و لینگوال و آکلوزال دندان‌ها درگیر می‌شود.
- (۲) سطح سرویکال دندان‌ها درگیر می‌شود و از آنجا به عاج می‌رسد، دندان را دور می‌زند و اگر سریع به پیش رود ممکن است تاج دندان بیفتد.
- (۳) این پوسیدگی به صورت دانه‌های pigmentation سیاه رنگ بر روی کل سطح دندان‌ها دیده می‌شود.

شواهد دیگری نیز نشان می‌دهد که Radiation باعث ورقه ورقه شدن مینا می‌شود مخصوصاً سطوحی از دندان که تحت فشار و استرس هستند. مانند سطح آکلوزال و سرویکال دندان. این مورد در دوزهای بالای ۳۰ دیده می‌شود و در دوز ۶۰ به بالا تمام دندان‌ها درگیر شده‌اند.

- مهم‌ترین عامل حفظ سلامت دندان‌ها در این افراد رعایت بهداشت دهانی و استفاده از ژل فلوراید ۰.۰۱ درصد به صورت روزانه است.

:Bone & musculature

اکنون به بررسی اثرات اشعه بر روی فکین می‌پردازیم. آسیب به استخوان بالغ به صورت آسیب بر روی عروق پری‌استئوم و انداستئوم استخوان کورتیکال است. پس عروق، سلول‌های استئوبلاست و به میزان کمتری استئوکلاست‌ها از بین می‌روند. زمانی که عروق آسیب ببینند داخلی‌ترین لایه استخوان (اندواستئوم) آتروفی می‌شود و عملکرد طبیعی استئوبلاست و استئوکلاست دیده نمی‌شود، میزان mineralization کاهش می‌یابد و استخوان شکننده می‌شود. بیشترین کاهش عروق و آسیب در استخوان مندیبل مشاهده می‌شود. نکته ترکیبی: همانطور که گفتیم مخاط نیز دچار آتروفی می‌شود. پس اگر در مخاط دهان زخمی ایجاد شود و عفونتی اتفاق بیفتد. این عفونت می‌تواند به استخوان منتقل شده و استخوان دچار Osteoradionecrosis شود. این نکرور درمان راحتی ندارد.

بنابراین افرادی که تحت پرتو درمانی قرار می‌گیرند باید پیش از درمان از نظر سالم بودن دندان‌ها و عدم وجود پوسیدگی مورد بررسی قرار گیرند. اگر ضایعات پریدنتال یا دندان‌های غیرقابل نگه‌داری وجود داشته باشد باید حذف گردد. همچنین اگر عفونت پری‌اپیکال وجود دارد دندان باید اندو شود تا فرد مستعد استئورادیونکروز نشود (به ویژه افرادی که دوز بالای ۶۰ گری دریافت می‌کنند)

سیستم عضلانی:

رادیوتراپی باعث التهاب و فیبروز عضله می‌شود. این امر باعث تریسموس عضلات می‌شود و در ناحیه صورت عضلات Masseter و pterygoid درگیر می‌شوند. این درگیری به صورت محدودیت در باز کردن دهان دیده می‌شود.

نکته: علائم عضلانی بعد از پایان پرتودرمانی شروع می‌شود (حدود ۲ ماه بعد از پرتودرمانی) و به صورت پیشرونده جلو می‌رود. پس حتما نیاز به مداخله داریم تا جلوی این پیشرفت را بگیریم.

در قسمت بعدی به بررسی آثار پرتو بر روی جنین و رویان می‌پردازیم.

:Radiation effects on embryos and fetuses

- رویان و جنین مانند کودکان نسبت به بزرگسالان حساسیت ۳ برابری نسبت به اشعه دارند و نسبت به سرطان ناشی از اشعه هم مستعد ترند.
- اگر exposure بزرگ در حد ۱ تا ۳ گری در چند روز اول حاملگی دریافت شود جنین از بین می‌رود.
- اگر دوز در هفته ۳ تا ۸ دریافت شود کاهش رشد را به دنبال دارد. همچنین دور سر جنین کوچک می‌ماند (میکروسفالی) که با عقب ماندگی ذهنی همراه است.
- حداکثر حساسیت مغز جنین در هفته ۸ تا ۱۵ مشاهده می‌شود. اگر دوز بالای ۰,۱ دریافت شود اثر قطعی بر روی مغز دیده می‌شود.

سه اثر قطعی دیررس در جنین‌هایی که تحت تابش اشعه قرار می‌گیرند دیده می‌شود:

- (۱) رشد و تکامل
- (۲) طول عمر کوتاه (۲ ماه تا ۲,۵ سال)
- (۳) کاتاراکت (آب مروارید): این اثر دوز آستانه دارد و فقط در دوزهای بالای آستانه دیده می‌شود.

Stochastic effects:

زمانی که آسیب Sublethal به DNA سلول برسد مهم‌ترین پیامد سرطان است. یکی دیگر از آثار که به مقدار کمتری نسبت به سرطان دیده می‌شود آثار قابل توارث است.

سرطان:

دقت کنید که سرطان ممکن است اتفاق بیفتد یا خیر و شدت سرطان ربطی به شدت پرتو ندارد. Carcinogenesis مربوط به اشعه قابل تخمین نیست. درواقع نمی‌توان گفت فلان سرطان‌ها مربوط به دوز X است و تنها کاری که انجام شده این است که تعداد سرطان را در جمعیتی که تحت اشعه (مثل حمله اتمی) قرار گرفته‌اند با جمعیت عادی مقایسه کرده‌اند و تعداد بالای سرطان را به اشعه ربط داده‌اند. مثلاً تعداد لوسمیا در جمعیت پرتو دیده ۹۳ تا بیشتر بوده است. یا سرطان‌های Solid جمعیت پرتو دیده ۵۳۰ عدد بیشتر دیده شده است.

- ریسک سرطان‌های Solid یا توپر متناسب با دوز افزایش یافته و برای تمام طول عمر فرد باقی می‌ماند. (توجه کنید ریسک احتمال وقوع است نه شدت!)
- لوسمی (به جز لوسمی لنفوسیتی مزمن) دارای peak است. تا ۷ سال بعد از Exposure به اوج خود می‌رسد و بعد از ۳۰ سالگی متوقف می‌شود.
- سرطان تیروئید نیز به اشعه ربط دارد و استعداد ابتلا به سرطان در بچه‌ها بیشتر از هر سن دیگر است. همچنین خانم‌ها ۲ تا ۳ برابر بیشتر مستعد هستند. سرطان‌های مری، مغز و سیستم بزاقی هم دیده شده است.

اثرات قابل توارث:

اثرات قابل توارث در فرزندان افراد اشعه دیده بررسی شده. دقت کنید که هیچ یک از آثار ژنتیکی مرتبط با Radiation تا کنون اثبات نشده است.

نکات:

- Radiation باعث افزایش جهش‌های خود به خودی می‌شود و جهش جدید ایجاد نمی‌کند.
- شیوع جهش‌ها حتی در دوزهای بسیار کم رابطه مستقیم با اشعه دارد. هرچه اشعه بیشتر شود جهش‌ها هم بیشتر می‌شوند و آستانه ای وجود ندارد.
- اکثر جهش‌ها باعث مرگ سلول می‌شوند به همین دلیل آثار قابل توارث بسیار کم هستند.
- مردها نسبت به زنان نسبت به اشعه حساس‌تر هستند.
- هرچه جهش‌ها به زمان لقاح نزدیک‌تر باشند احتمال آثار قابل توارث بالاتر می‌رود.