Archive of SID

نمایه سازی شد

مجله دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران
سال ۶۳، شماره ۸، صفحات ۶۰۷ تا ۶۱۴، (۱۳۸۴)

بررسی فراساختاری تغییرات هیستوپاتولوژی در نخاع گردنی موش صحرایی پس از پرتوگیری

دکتر علیرضا شیرازی*، دکتر سیدربیع مهدوی*، دکتر باقر مینایی، دکتر ابراهیم عزیزی***، دکتر کاملیا مرادیان***، دکتر علیرضا نیکوفر******

* گروه فیزیک‌پزشکی

** گروه بافت‌شناسی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

*** گروه داروشناسی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

**** بخش پرتودرمانی، دانشگاه علوم پزشکی ایران

چکیده

مقدمه: میلوپاتی تابشی از عوارض جدی و تقریبا شایع در پرتودرمانی نخاع بشمار میرود. مطالعات اخیرنقش عروق و تغییر در پروفایل ترشحی آنها را در پاتوژنز آن مطرح می‌کنند. این مطالعه به بررسی تغییرات هیستوپاتولوژی نخاع گردنی پرتودیده برای درک عمیق تر میلوپاتی تابشی می‌پردازد.

مواد و روش‌ها: پرتودهی نخاع گردنی ۱۱۰ رت نر هم سن وهم نژاد با پرتو ایکس ۲۰۰kev در فاصله ۲۵ سانتی متری از چشمه انجام شد. در هر گروه دز ۲، ٤، ٦، ۱۵، ۲۵،۳۰ و ۳۵ گری پنج رت قرار داشت. گروه پرتودیده و کنترل در زمانهای ۲٤ ساعت، ۲و ۱۳ هفته و گروه منفرد ۳۵ گری در ۱۷ هفته بعد از پرتودهی اتوپسی شدند. نمونه‌ها جهت مطالعه هیستوپاتولوژیک با میکروسکپ نوری و الکترونی آماده شدند. مقایسه پارامترهای آماری بین دو گروه پرتودیده و کنترل انجام گرفت.

یافته‌ها: تغییرات بافتی بصورت غلاف میلین اگزوستنر، انفیلتراسیون سلولهای خونی و نکروز ماده سفید نخاع در دزهای بالا و تغییرات عروقی بصورت پارگی و تخریب سلولهای اندوتلیال مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: تغییرات ساختمانی بافت عروقی و بافت نورگلی بیان کننده اثرات دزهای ۲-۳۰ گرمی می‌باشد. در واقع پرتوبا دز پایین می‌تواند در دراز مدت آسیب رسان باشد. بدلیل متعدد بودن عوامل دخالت کننده انجام تحقیقات دراز مدت ملکولی توصیه می‌شود.

کلمات کلیدی: پرتودرمانی نخاع، میلوپاتی تابشی، نخاع گردن، تغییرات بافت عروقی، تغییرات ماده سفید نخاع

مقدمه

میلوپاتی از عوارض جدی و تقریبا شایع سرطان و درمان سرطان بشمار می‌رود. علت بروز آن ممکن است فشارهای خارجی روی طناب نخاعی، متاسازهای داخل نخاعی یا مسمومیت ناشی از پرتو درمانی به تنهایی و یا همراه با استفاده از سایر روشهای درمانی باشد. میلوپاتی تابشی در بین بیماران تحت درمان با پرتو (رادیوتراپی) موضوع تحقیقات وسیعی در کلینیک و مطالعات رادیوبیولژیک می باشد. تشخیص آن

www.SID.ir

Archive of SID

ممکن است تنها از طریق علائم شکل گرفته امکانپذیرنباشد. بنابراین بنظر میرسد که هنوز تا درک مکانیسم واقعی ایجاد آن راه زیادی در پیش است (۴-۱).

منحنی‌های دز- پاسخ برای درمان ضایعات بدخیم محدوده باریکی را بین دز صد در صد کشنده تومور و ایجادمسمومیت عصبی در طناب نخاعی بعنوان عارضه بافت نرمال نشان می‌دهد (۲). تحقیقات مبین آنست که تک دز ۳۵ گری به نخاع می‌تواند موجب فلج اندام در مدل موش صحرایی درمدت زمان نهفته۰/۳±۱۹/۰ هفته شود (۵). در پرتو درمانی با رژیم معمول احتمال بروز میلوپاتی بعد از دریافت دز ۶۱-۵۷ گری با تقریب خوبی معادل ۵٪ برآورد گردید. بررسی بیماران مبتلا به میلو پاتی تابشی نشان می‌دهد که بالاترین حد دزتحمل نخاع هنگامیکه طول نخاع گردنی تحت تابش بیش از ۵ سانتی‌متر باشد مقدار ۵۰ گری (در ۲۵ جلسه درمدت ۳۵ روز) می‌باشد. حد دزی که بیشترین کاربرد را دارد و از آن بعنوان دز تحمل نام برده می‌شود مقدار ۴۰ گری در ۲۵-۲۲ جلسه است. با توجه به این نکات و بدلیل عوارض رنج‌آور میلوپاتی دز نخاع همواره باید کمتر از حد تحمل آن نگهداشته شود (۱۰-۶).

از نظر رادیو بیولژیک مدل بقای معمولی خطی- توانی LQ (Linear- Quadratic) قادر به توجیه مناسبی برای منحنی دز- پاسخ بدست آمده از مطالعات انجام شده بر روی نخاع نیست و بنحوی بحث افزایش حساسیت پرتویی مطرح می‌شود (۱۱،۱۲). یافته‌های حاصل از تأثیر پرتو بر طناب نخاعی تا این اواخر تنها بر اساس تغییرات مرفولژیک ماده سفید نخاع بوده است که شامل درجاتی از دمیلینه شدن، گلیوزیس، نکروزیس ماده سفید، تغییرات عروقی و پاسخ‌های التهابی می‌باشد (۱۳). مطالعات اخیر نقش عروق و تغییر در پروفایل ترشحی آنها را در پاتوژنز میلوپاتی تابشی با اولویت بشری مطرح می‌کند. برطبق فرضیه عروقی قبل از بروز هرگونه تغییری در پارانشیم ماده سفید، تغییرات عروقی روی میدهند که می تواند بدلیل اختلاف در حساسیت پرتویی بین اندوتلیوم عروق و سلولهای گلیال باشد (جدول ۱) (۴). هدف از مطالعه حاضر بررسی تغییرات هیستوپاتولوژی بعد از پرتودهی نخاع گردنی در کوتاه مدت (۲۴ ساعت، ۱۳،۲ و ۱۷ هفته بعد از پرتودهی) است تا شاید بتواند کمکی در درک عمیق تر مکانیسم میلوپاتی تابشی باشد.

جدول ۱- بعضی از تغییرات نخاع بدلیل میلوپاتی تابشی

تغییرات عروقی	صدمات ماده سفید
التهاب و فیبروز اطراف عروقی	دمیلینه شدن
التهاب رگ	دمیلینه شدن
ترومبوز	گلیوزیس
خونریزی	نکروزیس
انفلتراسیون سلولهای خونی	

مواد و روش‌ها

حیوان و نحوه پرتودهی

از موش صحرایی (رت) نر از نژاد Wistar با وزن تقریبی ۲۰۰-۱۵۰ گرم در این پروژه استفاده شد. جهت پرتودهی نخاع گردنی رت، ابتدا نگهدارنده مخصوصی برای ثابت کردن طراحی و ساخته شد و بعد از چندین بار سعی و خطا، بهترین آن انتخاب شد.

حیوانات تحت بیهوشی خفیفی با تزریق داخل حفره شکمی (IP) هیدروکلرید کتامین به میزان ۲۵ mg/kg مورد تابش قرار گرفتند. نواحی خارج از میدان پرتو اصلی یعنی سر و قسمتهای تحتانی بدن حیوان نیز با ورق سربی و حفاظ از جنس سروبند (Cerrobend) مورد حفاظت در برابر پرتو قرار گرفتند. پس از تعیین ناحیه تابش نخاع گردن بین مهره‌های C1- T2، پرتودهی با ماشین پرتو درمانی مولد پرتو ایکس با انرژی ماکزیمم ۲۰۰kev و لایه نیم جذب معادل ۱،۵ میلیمتر مس ودر فاصله کانون تا پوست (FSD) معادل ۲۵ سانتی انجام شد. آهنگ دز جذبی در نخاع۱۵۳/۲۶ سانتی گری در دقیقه از طریق دزیمتری بدست آمد. دزهای مورد نظر در این بررسی عبارت بودند از ۲، ۴، ۶، ۱۵، ۲۵، ۳۰ و ۳۵ گری که توسط یک لوکالیزاتور به ناحیه نخاع گردنی اعمال شدند.

تعداد پنج سر رت هم سن در هر گروه پرتو و گروه کنترل قرار داده شد. بعد از پرتودهی، حیوانات پرتودیده و کنترل در زمانهای تعیین شده یعنی ۲۴ ساعت، ۲، ۱۳ و ۱۷ هفته بعد از پرتودهی اتوپسی شدند. بعد ازاتوپسی سریعا نخاع به دو

www.SID.ir

Archive of SID

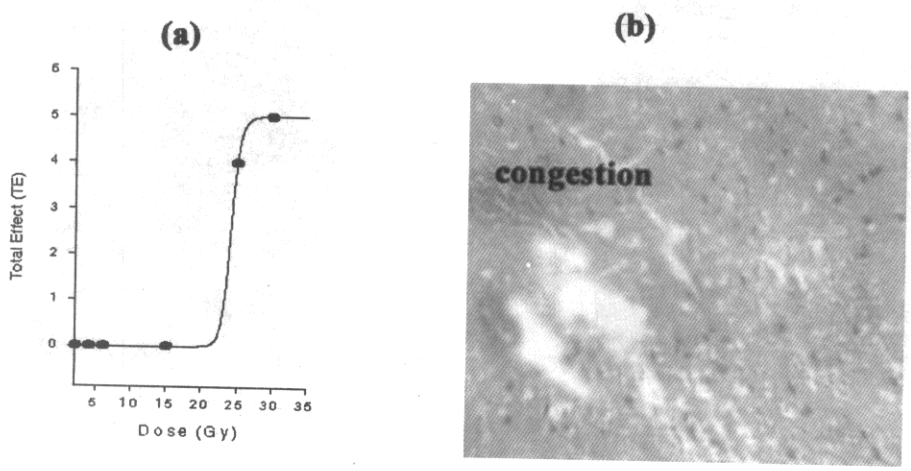
قسمت تقسیم میشد. دوقسمت از نمونه تهیه شده جهت مطالعات میکروسکپی و اولترا میکروسکپیک بافتی ارسال می‌شد. مطالعه بافتی با میکروسکپ نوری پس ازطی مراحل فیکساسیون در محلول فرمالین به مدت ده روز، قالب گیری در پارافین ودر نهایت تهیه برش با میکروتوم و رنگ آمیزی با H&E (Routin Hematoxylin & Eosin) انجام می‌گرفت. برای مطالعه زیرساختاری توسط میکروسکپ الکترونی انتقالی (TEM) ابتدا نخاع پس از لامینکتومی مهره از آن خارج و در محلول فیکساسیون گلوتارآلدئید قرار می‌گرفت. پس از شستشو، قالب‌گیری و تهیه مقطع نیم نازک انتخاب نمونه صورت می‌گرفت. پس از انتخاب ، نمونه موردنظر با اولترامیکروتوم برش داده و گرید تهیه و سپس رنگ‌آمیزی با تولوئیدین بلو انجام گرفت.

بدین ترتیب گروههای کنترل هم سن و رتهای پرتو دیده، به منظور مقایسه مقادیر بدست آمده در آزمایشات مختلف جهت مطالعه آماری ازبسته نرم افزاری Sigma Plot که براساس SPSS عمل می‌کند استفاده شد.

یافته‌ها

نمونه نخاع از گروههای مختلف جهت مشاهده تغییرات اولیه بافتی همزمان در ماده سفید نخاع مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعه هیستوپاتولژیک ۲۴ ساعت بعد از پرتودهی با دزهای ۲، ٤ دیگری هیچگونه تغییرات غیرطبیعی قابل مشاهده با میکروسکپ الکترونی را نشان نداد. در حالیکه پرتو ایکس ۲۰۰kev با دزهای ۱۵، ۲۵، ۳۰، ۳۵ گری درجات متفاوتی از تغییر در ماده سفید حتی ۲٤ ساعت بعد از پرتودهی را نشان دادند. دمیلینه شدن خفیف، غلاف میلین اکستریک، پر خونی، گشادی عروق و گلیوزیس خفیف معمولاً در بین شاخهای قدامی ماده خاکستری از یافته‌های بارز بعد از ۲٤ ساعت پرتودهی بودند. شکل (۱) تغییرات ایجاد شده در پارانشم ماده سفید و عروق را نشان میدهد. منحنی دز- پاسخ بدست آمده بعد از ۲٤ ساعت دارای شیب زیادی است. این منحنی تغییرات بافتی کل (پارانشیم ماده سفید و عروق) بعد از پرتوگیری با دزهای متفاوت را نشان می‌دهد.

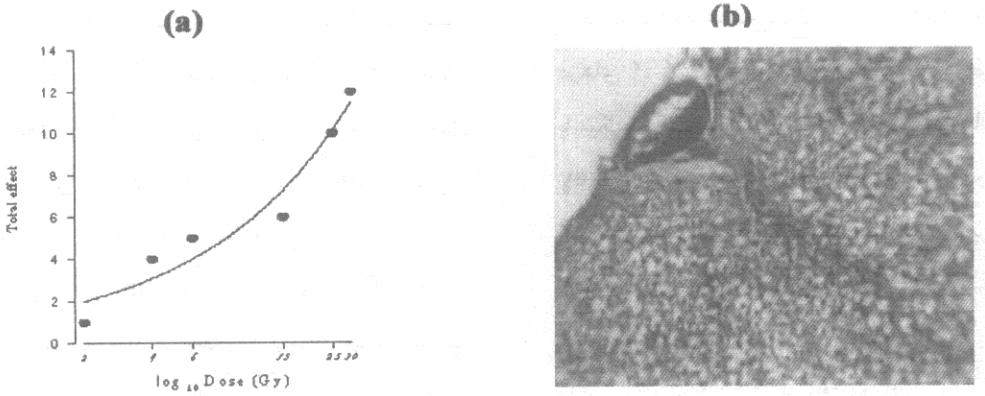
یافته هیستوپاتولوژیک بعد از ۲ هفته پرتودهی تظاهرات مشابه ای را با تغییرات بعد از ۲٤ ساعت در سلولهای حمایتی ماده سفید نشان میدهد اما تغییرات عروقی اولیه مشاهده شده حتی در دزهای پایین بیشتر بوده و وجود شرایط التهابی را در محیط نشان می‌دهد که با افزایش دز شدت می‌یابد. تغییرات عروقی غالب شامل انفیتراسیون گلبولهای قرمز و سلولهای منونوکلئر، گشادی عروق، پر خونی، خونریزی و ترومبوز بودند (شکل۲).



شکل۱- منحنی دز- پاسخ تغییرات عروقی و پارانشیمی ماده سفید نخاع(a) و مقطعی از نخاع گردنی پرتو دیده با دز ۲۵ گری ۲۴ ساعت بعد از پرتوگیری (بزرگنمایی x۱۰۰ ، و رنگ آمیزی H&E) درشکل نشان داده شده اند.

www.SID.ir

Archive of SID

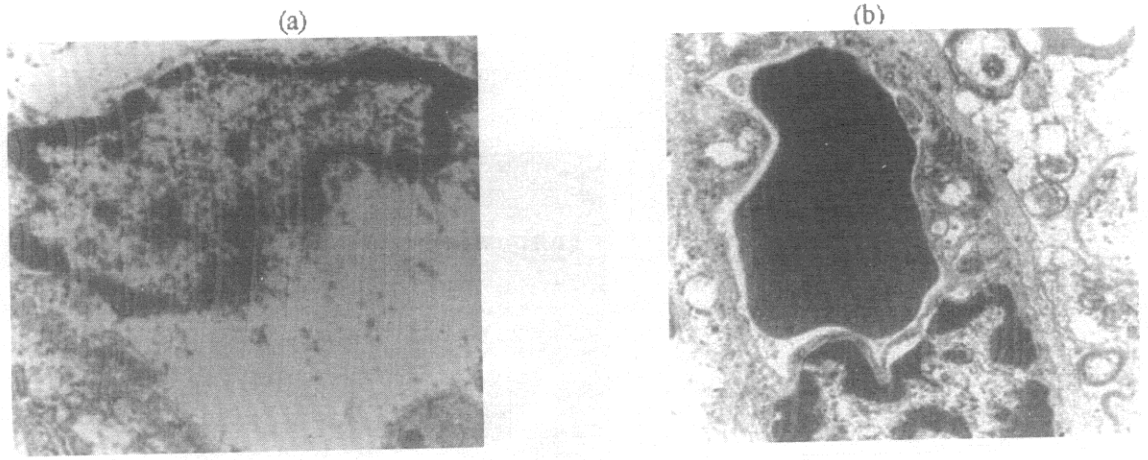


شکل۲- در این شکل منحنی دز-پاسخ تغییرات ایجاد شده در ماده سفید نخاع (a) و مقطع بدست آمده از ناحیه نخاع گردن و ترومبوزعروقی دیده میشود (بزرگنمایی x۱۰۰، رنگ آمیزی H&E). این یافته ها مربوط به دزدریافتی ۲۵ گری و ۲ هفته بعد ازپرتو دهی می‌باشند.

بترتیب منحنی دز- پاسخ و نمونه ایی از تغییرات بارز عروقی را ۲ هفته پس از پرتودهی نشان میدهد. در منحنی دز- پاسخ اثر دزهای کوچک بعد از ۲ هفته بارزتر شده است و ظاهراً با افزایش زمان قابلیت تفکیک پاسخهای ناشی از پرتو زیادتر می‌شود.

یافته‌های زیرساختاری عروق پرتودیده دوهفته بعد از تابش با دز ۶ گری بارز بوده و اولین تغییرات را در سطح اندوتلیالی نشان دادند. این تغییرات بصورت افزایش تعداد وزیکولهای ترشحی، تخریب دیواره سلول اندوتلیال و تغییر مرفولوژیک غشا هسته خود را نشان دادند. درشکل (۳) برخی از این تغییرات نشان داده شد.

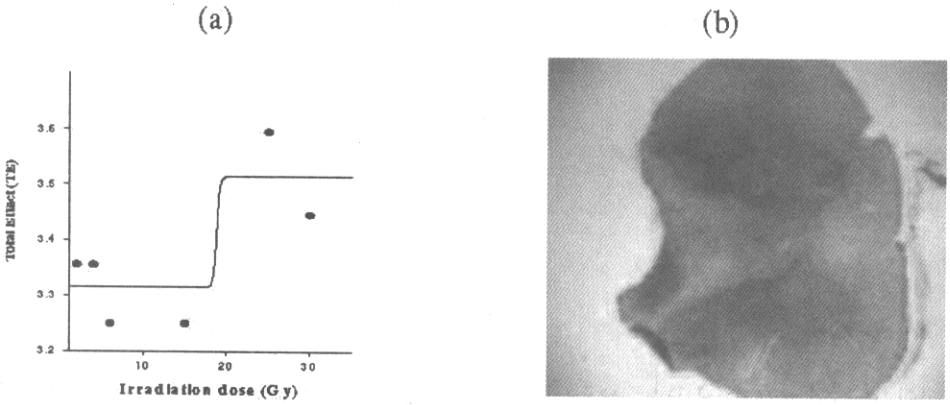
یافته‌های هیستولوژیک ۱۳ هفته بعد از پرتودهی در دزهای مختلف درمجموع نشاندهنده کاهش ابنرمالیتیها در سلولهای نورگلی ماده سفید و همچنین در بستر عروقی درگیری در مقایسه با تغییرات ۲ هفته‌ای می‌باشد. شکل (۴) بترتیب منحنی دز- پاسخ برای تغییرات کلی هیستولوژیک در نمونه مورد آزمایش و همچنین موردی از تغییرات ناشی از پرولیفراسیون سلولهای نورگلی است که تبدیل به گلیوم شده است.



شکل ۳- تصاویر میکروسکپ الکترونی عبوری (TEM) با بزرگنمایی x ۱۲۰۰۰ دوهفته بعد از پرتو گیری با دز ۶ گری: جداشدن دیواره سلول اندوتلیوم (دو نوک فلش) و تخریب غشا سیتوپلاسم (فلش) (a)و ضخیم شدن غشا سلولی (نوک فلش) و تاخوردگی غشا هسته (فلش) (b) را نشان می دهد.

www.SID.ir

Archive of SID

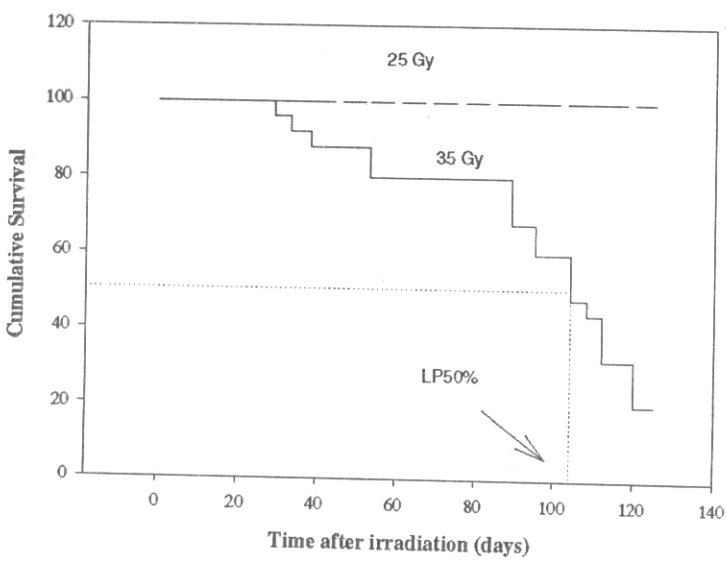


شکل ۴- یافته های مربوط به ۱۳ هفته بعد از زمان پرتودهی در این شکل نشان داده شده اند. منحنی دز-پاسخ تغییرات کل ماده سفید (a) و مقطعی از نخاع گردن رت که نشان دهنده گلیوز (گلیوم) بعد دز دریافتی ۱۵ گری با بزرگنمایی x۴۰ و رنگ آمیزی H&E (b) می‌باشد.

هیچیک از حیوانات تحت تابش با دزهای ۲ و ٤ و ٦ و ۱۰ و ۲۰ و ۳۰ گری تظاهرات بالینی بارز میلوپاتی را در کوتاه مدت نشان ندادند. اما تماه گروههایی که دز بالاتراز ۱۵ گری دریافت داشتند بطور مشخص نسبت وزنی آنها کمتر از گروه کنترل بود. یک گروه از حیوانات تحت تابش تک دز ۳۰ گری قرار داده شدند. تمام این گروه علائم واضح میلوپاتی را نشان دادند و قبل از مردن جهت انجام آزمایشات اتوپسی شدند. آخرین مورد مرگ حیوانات این گروه در ۱۷ هفته پس از پرتودهی با دز ۳۵ گری بود. علائم میلوپاتی در این گروه حیوانات عبارت بودند از کاهش شدید وزن، عدم کنترل ادرار، گوژپشتی و بروز فلجی خفیف تا شدید پاهای عقب و جلو.

در شکل (۵) منحنی بقا برحسب زمان را برای حیوانات مورد آزمایش بعد از دریافت دز منفرد ۳۵ گری نشان داده شد.

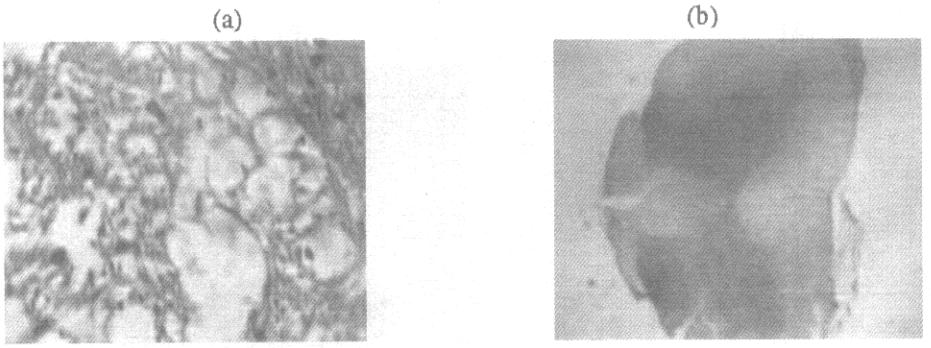
مطالعه بافت شناسی این گروه از حیوانات بعد از ۱۷ هفته نواحی مذکور دز در ماده سفید نخاع و گلیوز شدید (گلیوم) همراه با دمیلینه شدن اکسونهای عصبی را نشان داد. تغییرات عروقی نیز شامل پارگی، چین خوردگی و تشکیل ترومبوز واضح همراه با التهاب شدید و اتفیلتراسیون سلولهای منونوکلئر و کاهش دانسیته عروقی درماده سفید بطوربارز مشخص بودند. شکل (۶) تغییرات نکروتیک و گلیوز شدید منجر به گلیوم را در مقطعی از نخاع حیوان پرتودیده با دز ۳۵ گری نشان می‌دهد.



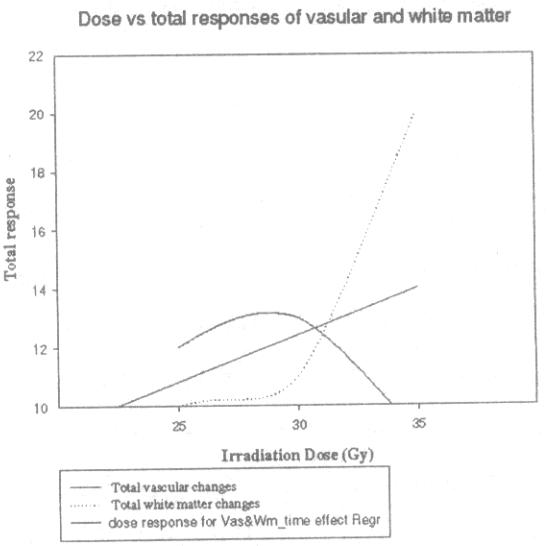
شکل ۵- نمودارتجمعی بقا برحسب زمان در طول زمانی کوتاه مدت این بررسی.

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۶- مقطع ماده سفید نخاع شامل رشته های عصبی ۱۷ هفته بعد از پرتودهی با دز ۳۵ گری در این شکل نشان داده شده اند که شامل غلاف میلین نامنظم و ناحیه نکروز (a) دمیلیناسیون (۴۰۰ x) و (b) گلیوم(x۴۰) با رنگ آمیزی H&E است.



شکل ۷- ارتباط بین تغییرات تغییرات عروقی و تغییرات ساختار پارانشیمی در ماده سفید در این شکل نشان داده شد.

جدول (۱) خلاصه‌ای از تغییرات بافتی مشاهده شده در این پژوهش را نشان میدهد. این تغییرات در سطح بافت عروقی شامل التهاب و فیبروز اطراف عروقی، التهاب رگ، ترومبوزو خونریزی و همچنین تغییرات ماده سفید نخاع می‌باشند.

بحث

میلوپاتی تابش را می‌توان صدمه پارانشیمی طناب نخاعی بدلیل اثرات زیر ساختاری پرتوهای یونیزان الکترومغناطیس یا ذره‌ای دانست. تغییرات تخریبی در ماده سفید و بافت عروقی حمایت کننده آن ابعاد هیستوپاتولژیک اصلی میلو پاتی بشمار میروند. صدمه به بافت زنده منجربه فرآیند هجوم سلولهای دفاعی و عناصر موجود در خون به ناحیه صدمه دیده میشود. این فرآیند موسوم به التهاب حاد بوده و تا زمانی وجود دارد که صدمه ادامه داشته باشد. بیشترعلائم ناشی از مسومیت با پرتو در نخاع انسان به نوروپاتی (Neuropathies) و پلکسوپاتی (Plexopathy) مربوط میشود. پارستزی حاد (Acute Paresthesia) بیشتر در سندرمهای حاصل از مسمومیت سیستم عصبی محیطی وجود دارد. سندرمهای اولیه- تأخیری (یعنی از چند هفته تا چند ماه بعد از دزهای درمانی) در بردارنده پلسکوپاتی هستند که می‌تواند دردناک بوده و منجر به ضعف و آتروفی شود. مطالعات نشان می‌میدهند که میلوپاتی تابشی وگذرای وابسته به دز ابتدا در نواحی نخاعی گردنی و پشتی رخ میدهد و این نوع میلوپاتی اولیه تاخیری همراه باعلامت لرمیت (L' hermitte's sign) است که سندرم شایع در بیماران تحت درمان ضایعات نخاعی بشمار می‌رود. پاتوژنز احتمالی این سندرم از بین رفتن میلین در ستون خلفی نخاع است که گذرا می‌باشد. بهبود اینگونه بیماران در مدت چند ماه تا یکسال مشاهده شده است هرچند که پاتوفیزیولژی آن هنوز مشخص نیست. اثرات دیررس میلوپاتی تابشی گرچه نادر هستند اما می‌توانند شدیدتر بوده وعامل تهدید کننده زندگی باشند. پاتوژنز سمپتومهای تاخیری روشن نبوده اما مطالعات تجربی بیشتر بر تغییرات عروقی(Vasculopathies) ناشی از پرتو بعنوان عامل اولیه دلالت دارند (۲،۶،۱۴).

در این پروژه ما سعی کردیم تغییرات هیستوپاتولژیک ناشی از مسمومیت پرتویی در نخاع رت و تعیین تغییرات

www.SID.ir

Archive of SID

اولیه و اولیه تاخیری زیر ساختاری در مسیر درک مکانیسم میلوپاتی تابشی گام برداریم. به منظور نمایش ارتباط احتمالی بین تغییرات اولیه عروقی و تغییر اولیه در ماده سفید، اطلاعات بدست آمده از منحنی‌های دز- پاسخ آنها دریک نمودار گردآوری شدند. شکل (۷) تغییرات هیستوپاتولژیک اولیه را برای عروق و ماده سفید با دز صرفنظر از مدت زمان سپری شده از پرتودهی نشان میدهد. همانطورکه دیده میشود اثر مسمومیت دزهای پایین پرتو برعروق بیشتر از اثر آن بر پارانشیم ماده سفید است. به این معنی که پاسخ پارانشیمی در دزهای بالاتر مشهور میشود و بنظر می‌رسد که در دزها بالا پرتو بصورت انتخابی عمل کرده و عناصر پارانشیمی را بیشتر متاثر می‌کند. این تغییرات با ضریب ۰/۶۷۱۸ در حد اعتماد ۹۵٪ با یکدیگر مرتبط هستند که می‌تواند تائیدکننده اثر دزهای پائین بر سیستم عروقی و دزهای بالا بر ماده سفید باشد.

از نظر پاتولژیک مکانیسم دوگانه ای برای میلوپاتی بسته به اینکه هدف اصلی سلولهای حمایتی (تئوری گلیال) یا اندوتلیوم عروق فرض شوند مطرح می‌باشد. ضمن اینکه گزارشاتی دال بر حساسیت پرتویی متفاوت بافت عروقی نسبت به پارانشیم ماده سفید نیز وجود دارد (۴). بررسی فرا ساختاری (Ultrastructural) اندوتلیوم بطور واضح بیانگر تغییر در غشاء سلولی و افزایش تعداد وزیکولهای ترشحی می‌باشد. اثر حاد پرتو در سلولهای اندوتلیال شامل تخریب دیواره سلولی چین خوردگی هسته، ضخیم شدن غشاء پایه و جداشدن اندوتلیوم از دیواره عروق حتی در دزهای ۶ گری بعد از ۲٤ ساعت بطور واضح آشکار شده‌اند (شکل۳). این یافته دلالت بر این دارد که تغییرات اولیه حتی در دزهای پایین می‌تواند بدنبال تغییر فرا ساختاری باشد که در پاسخ به عامل التهاب زای خارجی ایجاد مشود. در مطالعه مشابهی بصورت In-vitro نشان داده شد که تغییر در اندوتلیال می تواند قبل از بروز تغییرات پارانشیمی و نکروز در ماده سفید رخ دهد (۱۳). تغییرات اولیه در اولیگودندروسیت‌ها همراه با نامنظمی در غلاف میلین از دیگر یافته‌های این بررسی بودند که قبلا بعنوان پاسخهای دیررس ویا ثانویه مطرح میشدند. سلولهای میکروگلیا در سیستم عصبی مرکزی (CNS) به منزله سیستم فاگوسیت- منونوکلئر هستند (٦). مقایسه جنبه رادیوبیولژیک میلوپاتی تابشی نکروتیک در ۱۷ هفته بعد از تابش با پرتوهای متفاوت دلالت بر اهمیت نقش دو فاکتور RBE (Relative Biological Effectivness) و LET (Linear Energy Transfer) پرتوهای مورد استفاده در بروز این عارضه دارد. دز ۲۰ گری از پرتو یونی کربن می‌تواند منجر به میلوپاتی تابش ۱۷ هفته بعد از پرتودهی نخاع پشتی در رت شود (٤). بروز این عارضه با پرتو ایکس ۲۰۰ kev در همین مدت نیاز به دز ۳۵ گری دارد. همانطور که در شکل۷ آنالیز Kaplan-Meier در مدت زمان این بررسی کوتاه مدت نشان میدهد، مدت زمان نهفته (LP 50%) برای اینکه ۵۰٪ جمعیت حیوانات بدلیل مسمومیت تابشی از بین بروند ۱۰۵ روز تعیین گردید که قابل مقایسه با گزارشات موجود می‌باشد (۴،۱۹).

بررسی کوتاه مدت حاضر تاکید بیشتری بر احتمال دخالت واسطه‌های بیوشیمیایی در بروز میلوپاتی تابشی دارد. افزایش حساسیت در دز پایین که ممکن است بر پاسخ دیررس پارانشیم ماده سفید تاثیرگذار باشد می‌تواند اولین قدم به سمت توجیه اختلاف رفتار دوگانه نسبت α/β در مدل LQ منحنی بقا باشد (۱۱،۱۶). در بسیاری از ارگانها از عملکرد سلولهای اندوتیال بعنوان هدف بحرانی در مقابل پرتو نامبرده می‌شود این نظریه ممکن است در مورد پاتوژنز میلوپاتی تابشی نیز مطرح باشد. مدولاسیون بیان ژنی تحریک کننده‌های بیوشیمیایی نظیر پروستاگلاندین‌ها ممکن است منجر به افزایش استعداد آنها به تشکیل ترومبوز بصورت In vivo و تغییرات بافتی شود (۱۷،۱۸). علیرغم تجربیات انجام شده در شناخت مکانیسم میلوپاتی تابشی از آنجاکه ایجاد این ضایعه بصورت In vivo بوده و به عوامل متعددی بستگی دارد لزوم انجام تحقیقات دراز مدت احساس می‌شود.

تقدیر و تشکر

این تحقیق در دانشگاه علوم پزشکی تهران و با حمایت مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه انجام شده است که در همین جا ازآن معاونت قدردانی می‌شود. همچنین از مرکز پرتو درمانی انستیتوکانسر مجتمع بیمارستان امام خمینی (ره) به جهت در اختیار گذاردن امکانات سپاسگزاری می‌گردد.

www.SID.ir

Archive of SID

منابع

1. Grosu AL, Andratschke N, Nieder C, et al. Retreatment of the spinal cord with palliative radiotherapy. Int. J. Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:1288-1292.

2. Liang BC. Radiation-associated neurotoxicity. Hospital Physician 1999;April:54-58.

3. Schultheiss TE, Stephens LC. Invited review: Permanent radiation myelopathy. The British Journal of Radiology 1992;65:737-753.

4. Shinobu O, and Okeda R. Review article: Pathology of radiation myelopathy. 2001;21:247-265.

5. Morris GM, Coderre JA, Whitehouse EM, et al. Boron neutron capture therapy: a guide to the understanding of the pathogenesis of late radiation damage to the rat spinal cord. Int J radiat Oncol Biol Phys 1994;28:1107-1112.

6. Schulteiss TE, Kun LE, Ang KK, et al. Radiation response of the central nervous system. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:1093-1112.

7. Bijl PH, Van Lujik P, Coppes RP, et al. Dose-volume effects in the rat cervical spinal cord after proton irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;52:205-211.

8. Fowler JF, Bentzen SM, Bond SJ, et al. Clinical radiation doses for spinal cord: the international questionnaire. Radiotherapy & Oncology 2000; 55:295-300.

9. Hopewell JW, Trott KR. Volume effects in radiobiology as applied to radiotherapy. Radiotherapy & Oncology 2000;56:283-288.

10. Brahme A, Nilsson J, and Belkic D. Original article: Biologically optimized radiation therapy. Acta Oncologica 2001;40:725-734.

11. Wong CS, Hao Y, and Hill PR. Response of rat spinal cord to very small doses per fraction: lack of enhanced radiosensitivity. Radiotherapy & Oncology 1995;36:44-49.

12. Wong CS, and Hao Y. Long-term recovery kinetics of radiation damage in rat spinal cord. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:171-179.

13. Siegal T, and Pfeffer MR. Radiation- induced changes in the profile of spinal cord serotonin, prostaglandin synthesis, and vascular permeability. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:57-64.

14. Estrada-Garcia L, Carrera-Rotllan J, and Puig-parellada P. Effects of oxidative stress and antioxidant treatments on eicosanoid synthesis and lipid peroxidation in long term human umbilical vein endothelial cells culture. Prostaglandins & other lipid mediators 2002;67:13-25.

15. Menedez JC, Casanova D, Amado JA, et al. Effects of radiation on endothelial function. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:905-913.

16. Nieder C, Nestle U, Walter K, et al. Dose/effect relationships for brain metastase. J Cancer Res Clin Oncol 1998;124:346-350.

17. Kawamura T, Akira T, Watanabe M, et al. Protaglandin E1 prevents apoptic cell death in superficial dorsal horn of Rat spinal cord. Neuropharmacology 1997;36:1023-1030.

18. Roman DD, Sperduto W. Neuropsychological effects of cranial radiation: current knowledge and future directions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;31:983-998.

19. Okada S, Okeda R, Matsushita S and Kawano A. Histopathological and morphometric study of the late effects of heavy-ion irradiation on the spinal cord of the rat. Radiat Res 1998; 150: 299–304.

www.SID.ir