

## بیواندیکاتورهای بعنوان دوزیمتری‌های پرتوی

بهرام اکبری<sup>۱</sup>، M.Sc.، علی اصغر دلدار، M.Sc.

• آدرس گردآوردگان: دانشگاه صنعتی مالک اشتر - مرکز تحقیقات علوم و فناوری زیستی

### مقدمه

نوع تشعشع هستند. منابع طبیعی خود به دو دسته تقسیم می‌شوند:

۱ - منابع کیهانی . پرتوهایی که از خارج اتمسفر باعث در معرض قرارگیری عموم مردم می‌شوند.

۲ - 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 - 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 - 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 - انرژی هسته‌ای . تولید انرژی هسته‌ای هم‌اکنون بخش

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.

گسترده‌گی 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

کوچکی از پرتوگیری انسان را شامل می‌شود.

۴- 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. ارتفاع 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 بانده قوی شیمیایی است (انرژی بانده  $C = C$  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 موثرتها 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 آسیب پذیرند و این آسیب بصورت "مستقیم" بوجود می‌آید. در این میان، بیودوزیمتری با کمک بیواندیکاتورها ارتباط بین در معرض بودن اولیه یافت 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، مدنظر قرار می‌گیرند [۲]. زمینه کاربرد بیودوزیمترها عموماً عبارتند از:

الف - سالیسی، ب - رادیوبیولوژیک، ج - اپیدمیولوژیک و د - ایمنی شغلی

#### ارزشمندی بیودوزیمتری

تخمین دوز دریافتی از طریق فیزیکی گامی 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 یکتواختی 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 جسنجی بیودوزیمتر مناسب را ضروری می‌نماید (جدول ۱).

در ضمن هیچگونه تضمین قطعی وجود ندارد که این موارد در حوادث پرتوی پیش نیابند. 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 با قرار گرفتن آنها در معرض پرتو باشد.

Priority	Users , needs/requirements
Essential	<p>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</p>
Desirable	<p>Minimum development risk (want evolutionary , not revolutionary technology)                      Able to measure accumulated dose (lifetime dosimeter)                      Useful for prospective 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                      Capable of technological improvements                      Minimum training requirements                      Easy maintenance/quality control for biomonitoring program                      Distinguish between whole-body and/or partial- body exposures                      Validated in radiation emergencies , accidents or occupational exposures                      Universality of the program for other disciplines (epidemiology, medical planning                      and treatment, future manned- space program</p>
Beneficial	<p>Minimum capital cost                      Participation and intercomparison by several outside users (laboratories, agencies, industries)                      Use of a standard biodosimeter or a specific combination of biomarkers to minimize operational cost and reliability</p>
	<p>Stable biosamples for storage and archiving                      Maintaining a central biodosimetry database for referral                      Development of standard operating procedures (SOPs).</p>

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 اسپرماتوژنید بوجود می‌آیند، تغییر در شمارش، حرکت و مورفولوژی آن می‌باشند. ناهنجاریهای کروموزومی و موتاسیونها نیز از دیگر تغییرات اسپرماتوژنید هستند [۲]. در این مورد تنها مردهای سالم از نظر اسپرماتوژن قابل بررسی هستند و تغییرات به علت طولانی بودن مراحل تکامل اسپرماتوژن، 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 T, B 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 ۱ Gy 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 رستورهای 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

جدول ۲. شرایطی که سوآندیکاتورها 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 dosimeter.
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 circumstances. 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 یا 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 دریاقتی، 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 ۲ Gy مورد مطالعه قرار می‌گیرند. نمونه برداری 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

ب) موتاسیونها (Mutations) و شکسته شدن زنجیره‌های 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٪ آسیبهایی 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 آسیبهایی 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 بیان موتاسیونهای رخ داده در برخی از ژنها می‌تواند گویای میزان در معرض قرار گرفتن مورد باشد. از جمله این ژنها می‌توان به (HPRT)، (GPA) Glycophorin A، (TCR) Hypoxanthin Phosphorybosyl Transferase، (HLA) Human Leukocyte Antigen، T-Cell Receptor 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 یافت 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 چرتوبیل، برزیل و بمباران اتمی شهرهای هیروشیما و ناگازاکی مشاهده کرد که در این موارد روشهای فیزیکی برای دوزیمتری غیرقابل دسترس می‌باشند [۲].

انتهای کروموزوم، تشکیل دی‌سانتتیک، تبادل سانترومر، ترانسلوکاسیون و ... می‌شوند. از بین این تغییرات دی‌سانتتیک برای شمارش، مشخص و ساده بوده و پرتوهای یونیزان بسیار اختصاصی می‌باشند. مطالعه سیتوژنتیکی نیاز به مهارت زیادی دارد [۴].

ب) میکرونوکلسوس. 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. علاوه تحت تأثیر شرایط فیزیولوژیک، شرایط محیطی، سن و فاکتورهای توارشی 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 غده بزاقی اشاره نمود که آسیب پرتوی می‌تواند باعث هیپوآمیلازیمیا 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) (FISH) Fluorescence In Situ Hybridization. از این روش می‌توان برای نشان دادن آسیبهایی کروموزومی ناشی از پرتو استفاده نمود. در این روش کروموزومها نشاندار و یا Paint می‌شوند و بدین ترتیب می‌توان ساختارهای کروموزومی را (خصوصاً تبادل قطعه بین کروموزوم نشاندار شده و نشاندار نشده) مشخص نموده و افزایش فرکانس آن را تعیین کرد [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: A perspective. Prog Biophys-Molec Biol, Vol 61, pp.61-130.
3. Zoetelief, Yand Broerse JJ (1990). Dosimetry for Radiation Accident: Present Status and Prospects for Biological Dosimeters. Int J 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 loci: Individuals with stably elevated background erythrocyte glycoporphin A (gpa) variant frequencies exhibited normal T-lymphocyte hprt mutant frequencies. Mut Res; 397: 119-36.
7. Adonis Skandalis, et al. (1997). Molecular analysis of T-lymphocyte HPRT. Mutations in individual exposed to ionizing radiation in Goiania Brazil Env Mol Mutagen; 29: 107-16.
8. Mortimer L, Mendelsohn (1990). New approaches for biological monitoring of radiation workers. Healthphys; 59(91): 23-28.
9. Internet Radiation Program Plan. Biological Effect of Low Dose Radiation B. Understanding Biological Response to Radiation and Endogenous Damag.