

جلسه دهم



دانشجویان رادیولوژی ورودی ۸۹
دانشگاه علوم پزشکی تهران

آیا بافتی که دارای اکسیژن کافی است نسبت به بافت هایپوکسیک دارای توان مندی یکسانی در ترمیم است؟

آیا اکسیژن نقش ترمیمی دارد یا خیر؟

سلولهای هایپوکسیک دو نوع هستند: 1) هایپوکسی acute (حاد) که در واقع اگر یک گروه سلول را یک دفعه دچار هایپوکسی کنیم acute hypoxia نام دارد که در بسیاری از کارهای آزمایشگاهی روی این گروه سلولها کار میکنند و تاثیر دوز را بررسی میکنند.

2) هایپوکسی chronic یا مزمن که در اینجا سلول را به نحوی کشت میدهیم یعنی شرایطی را برایش فراهم میکنیم که ذاتا دریافت اکسیژن سلول پایین بیاید حتی اگر میزان اکسیژن زیاد هم باشد سلول اکسیژن کمی بردارد. در واقع ما اکسیژن را کم نگه میداریم، رفته رفته سلول آداپته میشود و برداشت اکسیژنش کم میشود (در طول زمان) البته رفته رفته با تغییر شرایط و افزایش اکسیژن به حالت اول برمیگردد.

در جاهای دیگر هم مشابه این بحث را داریم: ایجاد مقاومت نسبی سلولها در مقابله با low dose radiation که سلول را کشت میدهیم و دوز غیر کشنده میدهیم با تکرار این دوز در نسلهای مختلف سلولهای نسل آخر نسبت به نسل اول یک مقاومت نسبی نسبت به دوز غیر کشنده پیدا کرده اند.

نقش اکسیژن در ترمیم سلولی:

در یک آزمایش دو گروه سلول در یک نوع (از یک منشا) اما با ویژگیهای متفاوت یعنی یک گروه دارای اکسیژن کافی و گروهی هایپوکسی کرونیک هستند محیط کشت invitro را انتخاب کردند و مورد بررسی قرار دادند.

در ابتدا قبل از تابش اکسیژن هر دو گروه را قطع کردند و بعد یک LD50 به آنها دادند. بعد اکسیژن را برمیگردانند و بعد از یک فاصله زمانی چند روزه دوباره اکسیژن را برای همه سلولها کم میکنند و دوباره یک LD50 میدهند سپس تفاوت دوز را محاسبه میکنند. تفاوت دوز در set حاوی سلولهای اکسیژن دار بیشتر از هایپوکسی ها بود. در واقع در ست حاوی سلولهای اکسیژن دار یک فاصله زمانی ایجاد شده و افزایش اکسیژن در آن بازه، ترمیم و تقسیم بیشتری توسط سلول نسبت به گروه هایپوکسی صورت گرفته است. پس چون جمعیت آنها زیاد شده به LD50 بیشتری نیاز دارند. در واقع چه دوزی 50% اول و چه دوزی 50% دوم را کشته که این تفاوت در اکسیژنیت ها بیشتر است.

در کل هرچه بتوانیم اکسیژن بیشتری به سلولها بدهیم متعاقب آن، صدمه و ترمیم سلول بیشتر میشود پس میزان اکسیژن با ترمیم رابطه مستقیم دارد. اکسیژن یک نقش تشدیدکنندگی و یک نقش ترمیم کنندگی دارد.

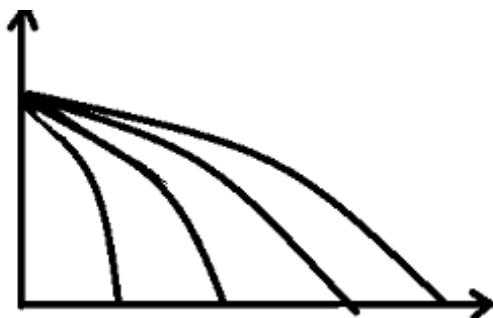
گفتیم در ابتدای آزمایش قبل از اینکه دوز را بدهیم میزان اکسیژن همه را قطع میکنیم چرا؟

در واقع تفاوت دو گروه در برداشت اکسیژن است اگر اکسیژن را قطع نکنیم اکسیژنیت ها بیشتر از هایپوکسی ها اکسیژن بر میدارند و میزان صدمات آنها تحت تاثیر دوز فرق میکند و اکسیژنیت ها بیشتر صدمه میبینند پس اکسیژن را قطع میکنند تا زمانی که شرایط یکسانی برای هر دو گروه رخ دهد. اگر هر دو گروه مثل هم بودند لازم به قطع اکسیژن نبود.

Dose rate: مقدار دوز در واحد زمان

یعنی در یک فاصله زمانی چه مقدار انرژی منتقل میشود. همانطور که در نمودار زیر نیز میبینیم، هرچه dose rate کمتر شود، در منحنی بقا به وسعت شانه اضافه و شیب کم میشود در نتیجه نسبت بقا بالاتر میرود و بالعکس. یعنی هرچه dose rate بیشتر شود، شیب تندتر و شانه کوچکتر میشود. dose rate عامل مهمی در درمان است.

- نمودار منحنی بقا: منحنی اول دوز ریت بیشتر را نشان میدهد.



اگر دستگاهی انتخاب شود که میزان دوز خروجی اش در واحد زمان کم باشد در حین تابش ترمیم و تقسیم هم میتواند رخ دهد که در نتیجه نسبت بقا بالا میرود. مخصوصا در کبالت تراپی که یک منبع کبالت داریم که خروجی مشخصی دارد و تابع زمان است. هرچه زمان کارکرد بیشتر شود نیمه عمر کبالت کمتر میشود و خروجی کم میشود. فاصله منبع از بیمار، میدان و... هم مهم است که اندازه پیری این فاکتورها باید صورت بگیرد. جدولی وجود دارد که میزان تجزیه ماده رادیواکتیو را و فاکتور خروجی دستگاه را نشان میدهد. در واقع محاسباتی که صورت میگیرد را در فاکتور خروجی ضرب میکنند. پس محاسبات با توجه به نیمه عمر صورت میگیرد و نشان میدهد برای یک دوز مشخص بیمار چقدر باید تحت تابش قرار بگیرد هرچه خروجی کمتر شود جهت دریافت همان دوز مشخص بیمار باید زمان بیشتری را زیر دستگاه قرار بگیرد چون دوز کم شده (به دلیل نیمه عمر کبالت) و ماده رادیواکتیو کهنه شده، در فاصله زمانی که افزایش پیدا کرده ترمیم و تقسیم هم زیاد میشود و به عبارتی درمان بازده مناسب را ندارد و سلولهای باقیمانده کامل از بین نمیروند و برگشت علایم ایجاد شده و تومور جدید به وجود می آید. باید منبع رادیواکتیو عوض شود (نو شود) تا dose rate مناسب شود. در اصل در اینجا افزایش زمان به دلیل کم بودن dose rate است.

در شتاب دهنده ها این مشکل را نداریم زیرا با مولد یا برق کار میکند و بر اساس انرژی دوز مشخص و ثابتی را همواره به ما میدهد. در اینها همواره **dose rate** ثابت است، میتواند انرژی بالاتری هم بدهد، طیف مناسبتری از انرژی میدهد، بی خطر است، آلودگی محیطی ایجاد نمیکند. اما اگر دستگاه دچار مشکل فنی شود ما مدام اشعه بخوریم. در شتاب دهنده منبع ما رادیواکتیو نیست که با آن مشکل داشته باشیم. پس تاثیر **dose rate** در انتقال صدمه میتواند دیده شود. هرچه بیشتر باشد شدت صدمه هم بیشتر میشود. اما هرچه دوز در واحد زمان بیشتر شود دستگاه آسیب میبیند پس در انتخاب **dose rate** (سطحی، عمقی، تله تراپی و...) باید حد متوسط را انتخاب کرد. در اکسترنال بیم تراپی انتخاب میزان **dose rate** به خروجی دستگاه بستگی دارد. اما در شتاب دهنده توسط دستگاه دوز را انتخاب میکنیم (حد واسط).

Dose rate بحرانی: تاثیر دوز در چرخه سلولی

تاثیر دوز غیر کشنده **low dose** و دوز کشنده **high dose** متفاوت است. در واقع **low dose** برای سلامت خطرناکتر از **high dose** است زیرا انرژی آنها کم است و به جای عبور و خروج از بدن، در بدن پخش میشوند و انرژی را به سلولها منتقل میکنند که ممکن است منجر به مرگ سلول نشود اما در سلول جهش ایجاد میکنند و در بدن، بیشتر باقی میمانند. در واقع **high dose**ها انرژیهایشان مرگ آور است و این بهتر از زمانی است که در سلول بماند در حالیکه جهش درونش رخ داده است. زیرا این جهش قابل درمان نیست و ترمیم وجود ندارد اما در مرگ سلولی یک سری که آسیب دیدند احتمال دارد که تقسیم و ترمیم شوند. پس **low dose**ها چرخه سلولی را کند میکنند و **high dose**ها در درمان کاربرد دارند. اگر ما یک دوز غیر کشنده را تعیین و به یک مجموعه سلولی بدهیم چرخه کند میشود و بعد دوز را محاسبه کنیم و وارد کنیم تا چرخه متوقف شود اما اگر **low dose** را برداریم و تابش را قطع کنیم در فاصله کوتاهی دوباره چرخه شروع میشود. تا زمانی که تابش هست چرخه متوقف میماند اگر به میزان اندکی دوز را زیاد کنیم مرگ سلولی ایجاد میشود در واقع حد فاصل بین مرگ و زندگی است که این **dose rate** بحرانی نامیده میشود. دوز بحرانی بیشتر آزمایشگاهی است و در درمان کاربرد ندارد.

تابش حاد سراسری

ما در درمان به صورت **localize** بحث میکنیم، تومور را شناخته و به آن دوز میدهیم. حال اگر کل بدن به صورت ناگهانی مورد تابش قرار گیرد چه رخ میدهد؟

در واقع دوز حاد سراسری فرد داده ایم برای اینکه اثراتش را بدانیم. در طول تاریخ طبق سوانحی که روی افرادی که ناخواسته تحت تابش حاد سراسری قرار گرفته اند رخ داده ما اطلاعاتی کسب کرده ایم. اما خودمان نمیتوانیم روی انسان آزمایش کنیم. در واقع روی حیوان هم بررسی شده اما بدلیل اینکه فقط یک سری تشابهات بین انسان و حیوان است نمیتوانیم یگویییم تاثیر روی حیوان مانند انسان است.

در اصل یکی از ارتباطات تاثیر دوز بر بدن، حجم بدن موجود است. هرچه فرد بزرگتر و حجم بدن بیشتر باشد مقاومت در برابر دوز هم بیشتر است و بالعکس. با جنسیت هم بستگی دارد. گاهی در زنها بیشتر و

گاهی در مردها که البته این مورد قطعی نیست در تشعشعات غیر کشنده مقاومت در زنها بیشتر است. آنچه که در انسان مشاهده شده حاصل بازماندگان این سوانح میباشد: انفجار نیروگاههای هسته ای، بمب های شیمیایی

نایج سوانح را در نسلهای بعد از بازماندگان هم میشود دید. به دلیل توارث تغییرات کروموزومی، عوارضی چون سطح هوشی و میکروسفالی که در پدیده هیروشیما و ناکازاکی ایجاد شد. (آلودگی محیطی شدید و ایجاد آثار زیست-حیاتی بد و خطرناک). پس تابش حاد سراسری بیشتر به نیروگاهها برمیگردد. آثار تابش حاد سراسری تحت واژه ای به نام prodermal radiation syndrome است که دربرگیرنده انواع مختلف سندروم میباشد.

CNS syndrome-1: سندروم سیستم اعصاب مرکزی، که در واقع در 100گری دوز که به صورت سراسری (نه local) داده شود رخ میدهد. وقتی دوز به یکباره تابیده شود سیستم اعصاب مرکزی به یکباره کلاپس میکند و فرو میپاشد. آثاری که به دنبال دارد: دوبینی شدید، تهوع، استفراغ، عدم تعادل، سرگیجه، عدم به یاد آوری خاطرات و حوادث، عدم تعادل در حرکت، اسهال شدید و اثراتی روی سیستم هاضمه و... مشکل ایجاد و طی فاصله 24ساعت بیمار از بین میرود و می میرد. در اینجا قابلیت کنترل و درمان صدمات وجود ندارد.

GI syndrome (Gastro Intestinal syndrom): سندروم جهاز هاضمه

تابش حاد و سراسری که تحت دوز 5-12 گری میتواند رخ دهد. برخی گفته اند 5-10 یا 4-10 گری اما در کل 5-12 گری میباشد. این میزان دوز تاثیر مستقیم روی جهاز هاضمه میگذارد. range تا دو برابر است. (12 حدودا دوبرابر 5 است) یعنی در افرادی ممکن است در 5گری و برخی 12گری این اتفاق رخ دهد. واکنش افراد نسبت به عوارض بیرونی متفاوت است.

آثار: استفراغ شدید، متعاقب آن اسهال شدید، تعریق زیاد، خستگی مفرط، عدم تعادل، حالت عصبی که به شدت تحریک پذیر است، آثاری که در کم خونی است را دارد.

اسهال یکی از فاکتورهای کشنده است و بسیار خطرناک است مخصوصا برای اطفال و اگر ادامه دار باشد مرگ آور نیز هست زیرا آب و الکترولیت ها دفع میشوند و نبود الکترولیت باعث شوک و انفارکتوس قلبی میشود و در درمان باید پودرهای حاوی کلسیم و سدیم و... مصرف کرد. کلیه در کمبود آب دچار مرگ میشود در واقع کلیه دردناک نیست که سریع بفهمیم مشکل دارد. ایجاد مرگ خاموش میکند و زمانی میفهمیم که تقریبا عملکرد خود را از دست داده است.

در این سندرم اسهال خیلی مهم است. چرا؟

در واقع در سیستم روده ای پرزها در اثر تابش دچار صدمه میشوند و نابود شده و جذب صورت نمیگیرد و مواد دفع میشوند.

Hematopoietic syndrome-3 سندرم سیستم خونساز

در محدوده دوز 2.5-5 گری رخ میدهد به طور حاد و سراسری. اینجا هم نسبت دو برابر است. (5) دوبرابر 2.5). بیشتر روی مغز استخوان اثر میگذارد که غیر فعال شده و تولید RBC و WBC با مشکل روبرو میشود که مهمترین عارضه آن عفونت است. در واقع سیستم ایمنی دچار مشکل میشود پس باکتریها رشد میکنند، عفونت ایجاد و به خون راه می یابد. این دسته سلولها حساسیت بالایی دارند و در دوز پایینتر آثار شدیدتری را نشان میدهند. لنفوسیتها بسیار در برابر دوز اشعه آسیب پذیرند.

دوزیمتر بیولوژیکی افرادی که تحت تابش قرار دارند (نه حتما در نیروگاهها)، خونشان را آزمایش و بر اساس صدمات وارده میزان دوز را تعیین میکنند. این دوزیمتری صدمات 0.15 گری را هم دتکت میکند. اگر لنفوسیت از 1000-1500 میکرولیتر در خون کاهش یابد نشانه صدمه در مغز استخوان است. اگر به 500 تا برسد نشان میدهد صدمه روی مغز استخوان بسیار شدید است. پس این سیستم بسیار حساس است و حساس ترین سیستم است و این تغییرات صدمه ای را نشان میدهد. به طور کل 2 گری که در یک درمان به کار میبریم کشنده است چه رسد به 5 گری که حاد و سراسری هم باشد. اگر میگوییم در CNS syndrom مرگ سریع است فقط به دلیل فروپاشی اعصاب نیست، چون شامل سندروم های دیگر مثل GI syn و hematopoietic syn هم میشود. همین طور اگر 5-12 گری تابش حاد سراسری داشتیم، دلیل مرگ علاوه بر GI syn به دلیل hematopoietic syn هم هست. اما در hematopoietic syn تنها مرگ به دلیل همین است زیرا دوز بیشتر از این نیست که سندروم دیگری را ایجاد کند. در CNS syn نمیشود کاری کرد ولی در hematopoietic syn بیمار را در یک محفظه استریل کاملا ایزوله میکنند به طوری که غذای آنها هم ضد عفونی و از هرگونه باکتری پاک است و توسط لوله هایی استریل به بیمار میدهند و به محفظه منتقل میکنند. چون دستگاه ایمنی منهدم است در غیر این صورت عفونت وارد خون میشود. اگر این گونه بیماران چند هفته در شرایط ایزوله بمانند امکان ترمیم سیستم دفاعی هست.

مو، خون و دندان، lineal marker هستند که توسط آنها میشود دوز را بررسی کرد. در رادیوتراپی هم چک آپ پرسنل مهم است. پس هر سه ماه یک بار آنها را چک میکنند. هنگام ورود به اتاق دوز قطع و دیگر تابش نداریم اما پرسنل ممکن است تحت تاثیر تابش نوترون قرار گیرند، هنگامی که اشعه به سیمان سرب و... منتقل میشود نوترون ساطع میگردد. پس باید هر 3 ماه یک بار شمارش گلبول و سلولهای خون بصورت بگیرد تا نوتروپنی در آنها مخصوصا لنفوسیتها رخ نداده باشد.

آثار hematopoietic syn: خستگی مفرط (با اینکه فعالیت ندارند)، بی حالی، عصبی بودن (بسیار مهم)، عدم تعادل، که این علائم را در افراد آمیک هم داریم.

اگر ناخن را فشار دهیم و زود به حالت اول برگشت فرد کم خونی ندارد.

از علائم تومور مغزی میتوان به سر درد، دوبینی و عدم تطابق اشاره کرد.