

RADYASYONUN BİYOLOJİK ETKİLERİ

DR SUAT FİTOZ

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

RADYODİAGNOSTİK AD

Radyobiyoloji

- İyonizan radyasyonun canlılar üzerindeki etkisini araştırır
- Radyasyon: ilk etkileşim elektron ile (maruziyetten 10^{-13} sn sonra)
- Biyolojik molekülde saniyeler ile saatler içerisinde modifikasyon
- Moleküldeki değişiklikler---- hücre ve organizmada değişim: saatler, dekadlar hatta tüm jenerasyon boyunca

Radyasyon

- **Radiation: Işınım ya da ışıma**
- **Bir kaynaktan elektromanyetik dalga ya da hızlı parçacıklar demetinin yayımı**
 - Güneş: güneş ışınları
 - Fırın: mikrodalga
 - X ışın tüpleri: x ışını
 - Radyaktif elementler: gama ışınları

Radyasyon: kaynağına göre

- Doğal radyasyon
- Yapay radyasyon

Radyasyon: madde ile etkileşimine göre

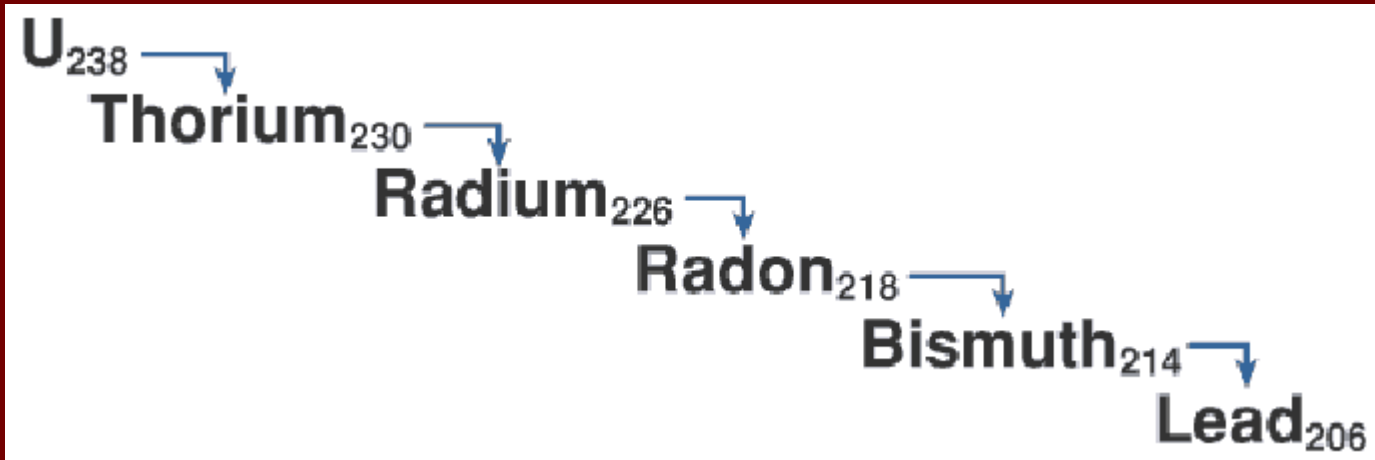
- İyonizan radyasyon
 - Partiküler (alfa ve beta partikülleri)
 - Elektromanyetik
- Non-iyonizan radyasyon

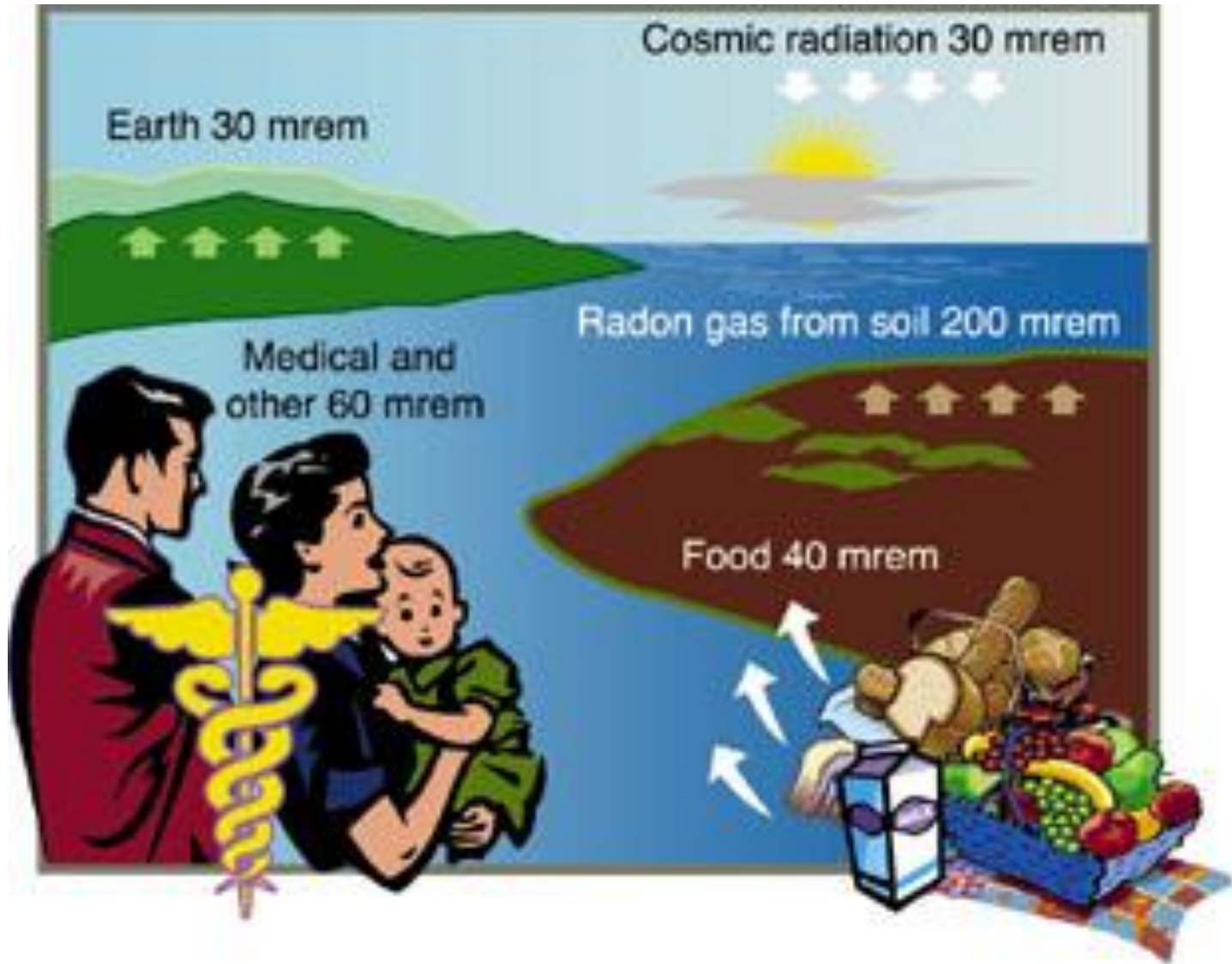
Doğal radyasyon

Radon gazı (Uranyum ve toryum yarılanması)

Doğal radyasyon

- Doğada bulunan uranyum ve toryum yarılanması ve bozunumu ile ortaya çıkan radon gazı



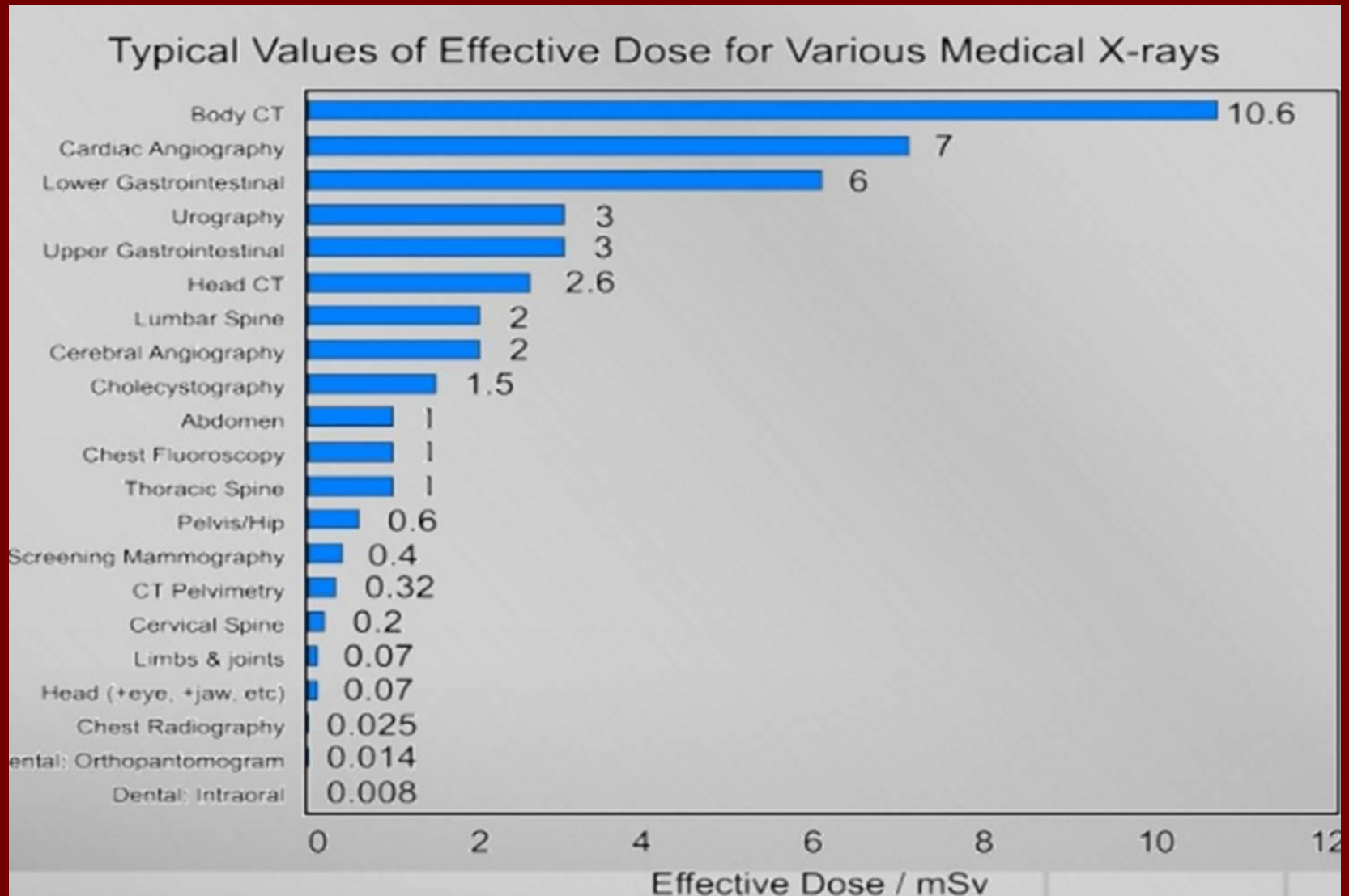


Yiyeceklerde radyasyon

- Az miktardadır (yıllık mRem)
- Radyoaktif potasyum-40 (40 K),
- Radium -226 (226 Ra) ve diđer izotoplar ile
- Çözünmüş toryum ve uranyum



Medikal Radyasyon



Radyasyon skalası

- Elektromanyetik spektrum ile ifade edilir

Elektromanyetik spektrum

- Dalga boylarına göre atomaltı değerlerden başlayıp (*Gama veya X-ışını*) binlerce kilometre uzunlukta olabilecek radyo dalgalarına kadar birçok farklı radyasyon tipini içeren spektrumu ifade eder
- Herhangi bir *cismin elektromanyetik spektrumu*, o cisim tarafından çevresine yayılan karakteristik net elektromanyetik radyasyonu belirtir

İyonizan Radyasyon

■ Kısa dalga boyu

- Yüksek frekans
- Yüksek enerji
- Yüksek penetrasyon
- Düşük absorpsiyon
- Düşük iyonizasyon

■ Uzun dalga boyu

- Düşük frekans
- Düşük enerji
- Düşük penetrasyon
- Yüksek absorpsiyon
- Yüksek iyonizasyon

Elektromanyetik spektrum

- **İyonizan:** atom ile etkileşime girip yörünge elektronunu kopararak atomu yüklü hale getirebilecek düzeyde enerji içeren radyasyon
- **İyonize olmayan**
- **Her iki türde de aşırı etkileşim biyolojik sistemlerde hasar oluşturur**
- **İyonize radyasyonda hasar daha yüksek**

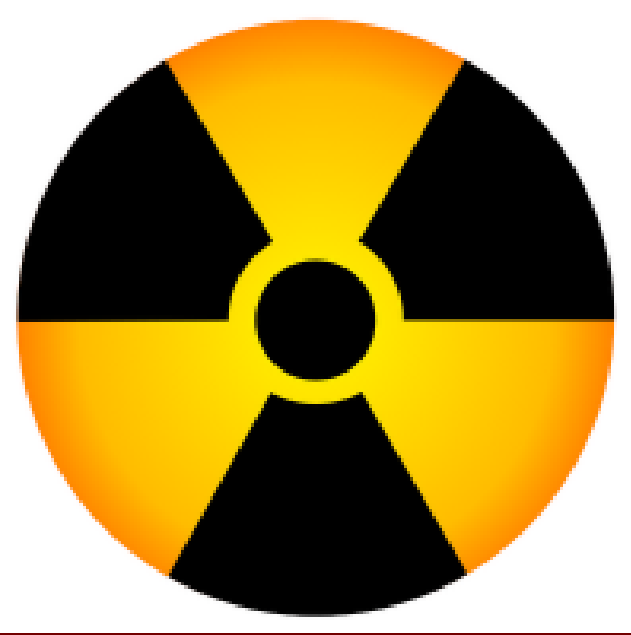
Elektromanyetik spektrum örnekleri

radyo istasyonları, LCD ve katod ekranlardan yayım, MR, wireless cihazlar, cep telefonları, bebek telsizleri, mikrodalga, kızıl ötesi, görünür ışık, mor ötesi: bunlar noniyonizan radyasyon.

Tasarruflu ampul ve floresan normal sarı ışığa göre daha fazla radyasyon verir

İyonize olan: x ışını, gama ışını, kozmik ışın

İyonize partiküler (parçacık) radyasyon: beta, alfa, nötron



- Kozmik ve doğal
- Tıbbi
 - X-ışını

Radyasyonun biyolojik etkileri

■ Radyobiyoloji

■ Amaç:

- Radyasyon maruziyeti sonrası biyolojik etki mekanizmalarını ortaya koymak
- Zararlı etkileri saptamada modeller oluşturmak

Radyasyonun biyolojik etkileri

- **Atomik düzeyde: dalga boyu ile uyumlu**
- **Etkileşim formları**
 - Dokuda iyonizasyon
 - Yörüngedeki elektronların uyarılması
- **Sonuç: dokulara enerji aktarımı**

Biyolojik dokulardaki etki: Hasar

- **İyonizan radyasyona maruz kalanlarda veya gelecek kuşaklarda ortaya çıkması olası zararların toplamını ifade eder**
- **Ana hasar mekanizması DNA üzerinde**

DNA hasarı

- Radyasyondan etkilenme süreci saniyeden çok kısa sürelerde gerçekleşeceği gibi yıllar da alabilir

İyonizan radyasyon hasar mekanizmaları

■ Doğrudan etkileme

- Radyasyonun DNA ile doğrudan etkileşmesi sonucunda ortaya çıkan hasar

■ Dolaylı Etkileme

- Su moleküllerinde iyonizasyon sonucu oluşan serbest radikallerin hücre molekülleri ile etkileşimi ile ortaya çıkan hasar

Her organ ya da doku aynı şekilde etkilenir mi?



- Radyasyonun insan üzerindeki etkileri
 - dozun büyüklüğüne
 - ışınlanan bölge özelliklerine göre değişir ve
 - farklı zaman ya da
 - farklı tiplerde ortaya çıkabilir

Radyasyon doz ve etki kavramları

- **Kronik doz**
- **Akut doz**
- **Somatik etkiler**
- **Genetik etkiler**
- **Teratojenik etkiler**
- **Stokastik etkiler**
- **Deterministik etkiler**

Genetik etkiler

- Radyasyona maruz kalan ancak sonraki kuşaklarda ortaya çıkan etkiler
- İnsanlarda genetik etkiyi ortaya koyan direkt bulgu yok
- Değişik çalışmalarda parental maruziyet sonrasında 1 milyon canlı doğumda birkaç genetik hastalık olasılığından bahsedilmektedir

İyonizan radyasyonun etkileri

- **Deterministik Etkiler**
 - cilt yanıkları, katarakt, kısırlık, ölüm

- **Stokastik Etkiler**
 - kanser, genetik

■ Deterministik etkiler

- Eşik değeri var (belirli doz altında etki yok)
- Etkinin ciddiyeti doz arttıkça artar

■ Stokastik etki

- Eşik değeri yok
- Etkilenme olasılığı doz arttıkça artar
- Ciddiyeti G değeri ile belirtilir
- Fatal kanser ve aşırı genetik etkilenim için $G=1$, nonfatal kanserler için $G<1$ 'dir

DETERMINİSTİK ETKİLER-1

- **Bir anda alınan çok yüksek doz birkaç haftada öldürebilir**
 - **5 Gy ve üzeri doz aniden alınırca uygun tedavi yapılmazsa kemik iliği ve sindirim sistemi hasarları nedeni ile ölümlerle sonuçlanabilir**
 - **5 Gy'e kadar olan dozlarda uygun tedavi yapıldığı takdirde kişilerin hayatı kurtarılabilir**
 - **Ancak 50 Gy'lik doz alınması halinde medikal tedavi yapılsa bile kesinlikle ölüm gerçekleşir**

DETERMINİSTİK ETKİLER-2

- Tüm vücut değil de belirli bir bölgenin çok yüksek bir doz alması halinde ölüm olmasa da ışınlanan bölgede erken etkiler görülür
 - 5 Gy'lik dozun aniden alınması halinde ciltte bir hafta içinde eritem ortaya çıkar
 - Benzer doz üreme organları tarafından alınırsa kısırlık meydana gelir

DETERMINİSTİK ETKİLER-3

- **Deterministik etkilerin diğ er bir tipi ışınlanmadan uzun bir s ure sonra ortaya çıkar**
 - **Bunlar genellikle öldürücü değildir. Fakat vücudun belirli parçalarının fonksiyon kaybına veya malign değişikliklere neden olabilir (katarakt ve cilt hasarı)**

Deterministik etki örnekleri

■ Kısırlık

- Erkeklerde bir defada 3.5- 6 Gy (3 500 - 6000 mGy) doz
- Kadınlarda bir defada 2.5 - 6 Gy (2 500 - 6000 mGy) doz alınması

■ Katarakt

- Bir defada 5 Gy (5000 mGy) doz alınması

Hasarlara hücre yanıtı ve DNA onarım mekanizmaları

1. DNA onarımı ve hücre yaşar

Glikozilaz enzimi lezyonu tanır ve hasarlı bazı serbestleştirir



AP-endonükleaz lezyon bölgesinde insizyon yapar ve kalan şekeri serbestleştirir



DNA-polimeraz açık kesimi onarır ancak küçük çentik kalır



DNA ligaz kalan çentiği kapatır ve onarım tamamlanır



Genetik bilgi kaybı yoktur

DNA onarımı

- Radyobiyojoloji ile ilgilenenler

“DNA onarım sisteminin etkinliđi %100 değildir”

2. Hücre nekrozu veya apopitoz: Hücre ölür

N lenfosit: kromozom dağılımı
uniform

Apopitotik hücre: kromozom ve
nükleus fragmante

3. Eksik onarım: Mutasyon ve Transforme hücre

- **Kromozomal delesyon**
- **Translokasyon**

- **Mutant hücre: kanser öncüsü**
 - **Benign neoplazi ve malign transformasyon**

RADYOSENSİTİVİTE

- Her doku aynı cevabı verir mi?
- Duyarlılık nasıl belirlenir?

Bergonie ve Tribondeau yasası

■ Radyasyon duyarlılığı

- Diferansiye olmamış hücrelerde (kök hücre)
- Yüksek mitotik aktiviteli hücrelerde (hızlı çoğalan)
- Metabolik aktiviteleri yüksek olan hücrelerde daha yüksektir.

Duyarlılık grupları

Yüksek	Orta	Düşük
Kemik iliği	Cilt	Kas
Dalak	Mezoderm	Kemik
Timus	organlar	Sinir sistemi
Lenf nodülü	(karaciğer,	
Gonadlar	kalp, akciğerler	
Lens	vb.)	
Lenfosit		

Terminoloji

- **Lineer enerji transferi (LET)**
- **Relatif Biyolojik Etkinlik (RBE)**
- **Latent periyot**
- **Maksimum izin verilen doz**
- **Maksimum akümüle doz**
- **Total doz**
- **Doz oranı**
- **Median letal doz**

- **LET:** İyonizan radyasyondan dokulara aktarılan doz
- **RBE:** İki ayrı radyasyona verilen biyolojik yanıtın karşılaştırılması
- **Latent periyot:** Radyasyona maruziyet sonrası etkilerin görülmesine kadar geçen süre

Maksimum Msade Edilen Doz

- İnsanda hayatı boyunca herhangi bir vücut hasarı oluşturmayacak en yüksek izin verilen radyasyon dozu
- Kiřide zarar oluřturmayacađı düřünülen en yüksek radyasyon dozu
- Radyoloji alışanları için bu yıllık 50 mSv

Maksimum Akümüle Doz (MAD)

- Mesleki radyasyon maruziyetinde hayat boyu alacağı toplam doz
- MAD çalışan yaşına göre hesaplanır
 - MAD: $(N-18) \times 5 \text{ rem/yıl}$
 - MAD: $(N-18) \times 0.05 \text{ Sv/yıl}$
- 18 yaş altı çalışamaz

- **Total doz:** Abzorbe edilen toplam radyasyon enerjisi
- **Doz oranı:** Belli bir zaman diliminde alınan doz
 - Doz oranı: doz/zaman
- Kısa sürede alınan yüksek doz tamire izin vermez, uzun sürede düşük doz alınması durumunda tamir süreci devreye girer
- Yüksek doz oranında risk artar

- **Median letal doz: Belirli zaman diliminde popülasyonun %50'sini öldüren doz (LD50)**

Radyasyon duyarlılığına etkili faktörler

■ Fiziksel

- Yüksek lineer enerji transferi (LET) ve doz duyarlılığı artırır

■ Kimyasal

- Oksijen, sitotoksik ajan: duyarlılığı artırır
- Sülfür: azaltır (sisteamin)

■ Biyolojik

- G2 ve M: duyarlı
- S: En az duyarlı

RADYASYON: DOZ BAĞLI ETKİLER

Sistemik etkiler

- Morfolojik ya da fonksiyonel olabilir
- Faktörler: Hangi organ? Ne kadar doz?
- Süreye göre etkiler
 - Erken: 6 ay ↓↓ (gn. reversibl): inflamasyon vb
 - Geç: 6 ay ↑↑ (gn. irreversibl): atrofi, fibrozis vb
- Doz kategorizasyonu
 - Düşük: <1 Gy
 - Orta: 1-10 Gy
 - Yüksek: >10 Gy

Cilt etkileri

- Epidermisteki en duyarlı hücreler: stratum bazale'de yer alanlar (BT yasası: ↑ mitoz)
- Etkiler
 - Eritem: 1-24 saat sonra (3-5 Gy)
 - Alopesi: 5 Gy reversibl, 20 Gy irreversibl
 - Pigmentasyon: reversibl, 8 gün sonra
 - Deskumasyon: epidermal hipoplazi (20 Gy)
 - Geç etkiler:telenjektazi, fibrozis



Biomed Imaging Interv J 2007; 3(2):e22

Göz

- Lens oldukça radyosensitif
- 2 Gy üzerinde proteinlerde koagülasyon gerçekleşir
- Etkiler
 - Opasiteler
 - Katarakt



Eye 23, 1254-1268 (June 2009)

Tüm vücut ışınlama

- Akut radyasyon sendromu
- Kronik radyasyon rahatsızlığı

Akut radyasyon sendromu (ARS)

- Sendromlar doz şiddeti ile ilişkili
 - Prodromal dönem
 - Latent faz
 - Manifest faz
- 3 tip klinik var
 - **Hematopoetik sendrom** 6 Gy'e kadar
 - Sayısı ilk düşen hücreler **lenfositler**
 - %70 olguda 1 ay-1 yıl içinde geri dönüş olur
 - **Gastrointestinal sendrom** 6-10 Gy
 - %80-100'ü 2 hafta içinde ölür
 - **Nörovasküler sendrom** 10 Gy üzeri (50 Gy üzeri 1-2 günde öldürür)

Tüm vücut ışınlama: deterministik etkiler

<i>Dose</i>	<i>Whole body effect</i>
0.25 Sv	nil
0.25 – 1.0 Sv	Prodromal symptoms. slight blood changes, e.g. decrease in WBC count.
1 – 2 Sv	Mild hematopoietic symptoms. Vomiting in three hours, fatigue, loss of appetite, blood changes Recovery in a few weeks.
2 – 6 Sv	Severe hematopoietic symptoms. Vomiting in two hours, severe blood changes, loss of hair within two weeks, Recovery in one month to one year for 70%.
6 – 10 Sv	Gastrointestinal symptoms. Vomiting in one hour, intestinal damage, severe blood changes. Death in two weeks for 80-100%.
> 10 Sv	Cardiovascular and central nervous system symptoms. Brain damage, coma, death.

ARS'da evreler

- **Prodromal evre (N-V-D evresi):** Bulantı-kusma-diyare: dk-günler içinde o.ç.
- **Latent evre:** iyi gözükür: birkaç saat ile birkaç hafta arası
- **Manifest hastalık evresi:** ARS sendromları, birkaç saat ile aylar arasında sonlanır
- **Geri dönüş veya ölüm:** geri dönüş olacaksa birkaç ay ile maksimum 2 yıl içinde olur

ARS (lokal form)



NurseBridgid, 2011

Antenatal radyasyon

- Gestasyonel dönem ile radyasyona duyarlılık ters orantılı
- Beklenen 3 tip etki
 - Letalite
 - Konjenital anomali
 - Geç etkiler
 - (kanser ve herediter etkiler)

Fetal radyasyon riski

- **Hamilelik periyodu ve alınan dozla ilişkili**
 - Radyasyon riski organogenezisin (2-9 hafta) olduğu erken fetal dönemde en yüksektir
 - Konsepsiyon sonrası ilk birkaç günde 2-3 Gy doz alımı embryo ölümü ile sonuçlanır

Epidemiyolojik alıřmalar

- Bunlar çođunlukla stokastik etki zeminindeki karsinogenez ve genetik deđiřiklikleri içerir

Radyasyon ilişkili kanserler

	Lösemi	Solid tümör
Başlangıç	Maruziyet sonrası 2-3 yıl	10 yıl veya daha sonra
Pik insidans	5-7 yıl sonra, 15 yıldan sonra nadir	Yüksek risk hayat boyu devam eder
Demografi	Çocuklarda adolesanlara göre risk 2 kat fazla (KLL dışı tüm formlar için geçerli)	Çocukluk çağı maruziyette erişkine göre 2 kat yüksek

Radyasyonun indüklediği kanserlere karşı organ duyarlılıkları

Yüksek	Orta	Düşük
Kemik iliği (lösemi)	Tiroid	Kemik
Kolon, mide	Mesane	Beyin
Akciđer	Karaciğer	Tükrük bezleri
Kadın meme dokusu		Cilt

Radyasyon genetiđi: Temel prensipler

- **Radyasyon yeni mutasyon indüksiyonundan çok spontan mutasyon sıklığını artırır**
- **Mutasyon sıklığı doza bağımlıdır ancak eşik değer yoktur ve çok düşük dozlarda bile gelişebilir**
- **Mutasyonların çoğu organizmada delesyonla sonlanır**
- **Doz oranı önemli olup düşük oranlarda mutasyon frekansı oldukça düşüktür**
- **Erkekler kadınlardan daha duyarlıdır**
- **Radyasyon maruziyeti ile konsepsiyon arası süre arttıkça mutasyon oranı azalır**

Özet

- İyonizan radyasyon etkileri deterministik ve stokastik, somatik veya genetik vb olabilir
- Bazı dokular radyasyona son derece duyarlıdır
- Her dokunun kendi içinde risk faktörleri vardır

Deterministik etki:

Kan hücrelerinden radyasyona en duyarlı olanı?

Hamilelik haftası ile radyasyona duyarlılık arasında nasıl bir ilişki?

İyonizan olmayan radyasyon tipleri arasında....

Elektromanyetik spektrum nedir?

Radyasyonun büyük kısmı...radyasyondur.

X ışını dalga boyu nedir?

Somatik etkiler arasında yer alan...

Aşağıdakilerden hangisinde alınan doz yüksektir?

- **Fluoroskopi**
- **Bilgisayarlı tomografi**
- **Direkt grafi incelemeleri**
- **Manyetik rezonans inceleme**
- **Mammografi**
- **Süre ve doz verilmeden sağlıklı yorumlamak doğru değildir.**

Radyasyonun biyolojik etkileri hangi yasalar ile belirlenmiştir?