



Nükleer ve Radyolojik Acillerde Dozimetri

Dosimetry in Nuclear and Radiation Emergencies

Bengül Günalp

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Nükleer ve radyolojik acillerde, özellikle çok sayıda kazazedinin olduğu durumlarda, absorbe edilen dozun belirlenmesi hastaların sınıflanmasında (triyaaj) ve tıbbi müdahalenin planlanmasında kritik öneme sahiptir. Doz hesaplaması kabaca bulantı ve kusmanın başlangıç zamanı, bilinç durumu ve nörolojik bozukluk olup olmadığının bilinmesi ile yapılabilir. Periferik kan hücre sayımı, özellikle tüm vücut ışınlanmasından sonraki ilk 48 saatte yapılan lenfosit sayımı başlangıçtaki doz hesabında çok yararlıdır. Daha doğru doz hesaplamaları sitogenetik dozimetri metotları, elektron paramanyetik rezonans kullanarak, diğer biyodozimetri indikatörleri ile ve eksternal ve internal dozimetri teknikleri ile yapılabilir. Bu derlemede farklı nükleer ve radyolojik kaza senaryolarında kullanılacak güncel dozimetri tekniklerinin avantaj ve limitasyonları gözden geçirilecektir.

Anahtar Kelimeler: Doz hesaplaması, akut dozimetri, radyolojik triyaaj, sitogenetik dozimetri, elektron paramanyetik rezonans, biyodozimetri göstergeleri

Abstract

Radiation absorbed dose assessment has critical importance especially in mass casualty conditions for sorting (triage) and medical management of patients in nuclear or radiological emergencies. Dose estimates can be done roughly by knowing clinical signs and symptoms, including time to onset of nausea and vomiting, cognition status and neurological deficits. Peripheral blood cell counts are also very useful for initial dose assessment especially lymphocyte counts in 48 hours after whole body exposure. More precise dose assessment can be made using cytogenetic dosimetry methods, electron paramagnetic resonance, other biodosimetry indicators, external and internal dosimetry techniques. In this review advantages and limitations of current dosimetry techniques will be discussed in different nuclear or radiological accident scenarios.

Keywords: Dose assessment, acute dosimetry, radiological triage, cytogenetic dosimetry, electron paramagnetic resonance, biodosimetry indicators

Giriş

Nükleer ve radyolojik acillerde çoğunlukla çok sayıda kişinin radyasyondan etkilenmesinin yanı sıra birlikte yanık ve travma gibi kombine yaralanmalar da olabilir. Sağlık tesisleri ve çalışanlar da etkilenmiş olabileceğinden kısıtlı imkanların en iyi şekilde kullanılmaları söz konusudur. Kazazedelerin bulunmuş oldukları yere göre ve almış olabilecekleri doz klinik bulgulara göre değerlendirilerek "triyaaj" olarak isimlendirilen sınıflanmaları yapılmalı ve uygun sağlık tesislerine yönlendirilmeleri sağlanmalıdır. Daha sonra sitogenetik dozimetri (SD) gibi daha çok zaman, iş gücü

gerektiren biyodozimetri teknikleri ile daha doğru doz hesaplamaları yapılarak tedavileri planlanmalıdır (1).

Klinik Dozimetri ve Triyaaj

Triyaaj, klinik bakımı hızlandırıp kolaylaştırmak ve mevcut klinik servis ve olanakların kullanımını maksimuma çıkarmak için hastaların yaraları ve/veya hastalık durumları esas alınarak sınıflara ayrılmasıdır. Triyaajın esas amaçlarından birisi gerekli acil bakım seviyesini belirlemektir. Eğer kazazede sayısı az ise, tıbbi yönetim açısından bu durum pek çok ülkede büyük bir problem yaratmaz. Ancak, onlarca veya yüzlerce kişinin ışınlandığı ya da ışınlandığından şüphelenildiği

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Bengül Günalp, Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: bgunalp@yahoo.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2337-8295

©Telif Hakkı 2017 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

bir kaza durumunda özellikle bu hastaların hastaneye yatırılmaları söz konusu olduğunda büyük zorluklarla karşılaşılabilir.

Erken klinik belirtiler radyasyona maruz kalan kişilerin sınıflandırılması ve kişisel seviyede uygun olan tıbbi bakıma karar vermede temel teşkil eder. En önemli prodromal (erken) klinik bulgular bulantı, kusma, diyare ve deri ve mukoza eritemidir. Tüm vücut ışınlanması veya lokal ışınlanma durumlarında hastanın almış olabileceği dozun yaklaşık olarak belirlenmesi ve hastaneye yatırma kararı, Tablo 1'de gösterilen erken klinik bulguların varlığına göre yapılır.

Klinik doz belirlemeleri genellikle alınan sonuçlara bakılarak yeniden değerlendirme yapılarak tayin edilir.

- Çok erken bir sınıflandırma, bulantı, kusma, diyare, eritem ve ateş gibi klinik semptomlara dayanır. Bu bulgular ve bunların ortaya çıkış zamanları, sıklıkları ve şiddeti dikkatlice kayıt edilmelidir. Bu kazazedeleri, absorbe edilen doz 2 Gy'den az veya çok olmak üzere iki kategoride sınıflandırılmasını sağlar.

- Doğrulama ve daha doğru bir sınıflandırma özellikle ilk 2 gün içinde lenfositlerdeki azalmanın izlenmesini içeren hematolojik sayımlara dayanır (Şekil 1).

- Hastanede, klinik ve laboratuvar bulgularının gelişimine, hematolojik tetkikler ve biyolojik (sitogenetik) ve fiziksel dozimetri gibi daha özel yöntemlerden alınan sonuçlara göre, hastanın durumunun daha ayrıntılı ve doğru olarak değerlendirilmesi mümkün olur.

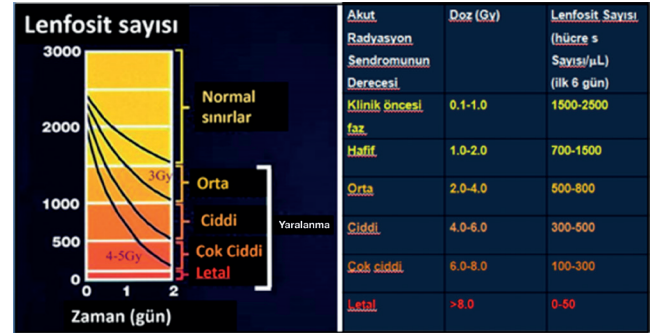
Sitogenetik Dozimetri

SD kemik iliği ve internal organların akut ışınlanmasından sonra doz belirlenmesinde yaygın

olarak kabul edilen metottur. Bununla birlikte SD'nin önemli limitasyonları vardır. Tipik olarak SD ile doz hesabı yaklaşık 4-5 günlük bir zaman ve önemli iş gücü gerektirir. Mikronükleus testi daha az zaman gerektirir (1-2 gün) ancak duyarlılığı ve özgüllüğü düşüktür. Lenfositlerin metafaz yaymalarında disentrik kromozom sayımı doz hesaplanmasında en güçlü tekniktir.

Disentrik Testi

Disentrik sayımı ile doz belirlenmesi uzun yıllardır kaza radyasyon dozimetresinde kullanılmaktadır. Bu tetkikte proliferasyonu aktive edilmiş lenfositler metafazda durdurulur, slayt preparatları üzerinde fikse edilerek disentrik ve ring kromozom varlığı analiz edilir. Her bir birey için en az 50 metafaz skorlanmalıdır. Saptanan disentrik ve ring sayıları *in vitro* oluşturulmuş kalibrasyon eğrilerine göre doz hesabında kullanılır. Disentrik kromozom içeren hücrelerde iki adet sentromer olduğundan bölünemezler (unstable) ve hücre yaşam



Şekil 1. Işınlanmadan sonra ilk 48 saate ve ilk 6 gün içerisinde lenfosit sayımında değişime bakılarak klinik doz hesabı

Tablo 1. Erken klinik semptomlara göre radyasyon yaralanmalarının tanı ve tedavisi için rehber

Klinik bulgular		Karşılık gelen doz (Gy)		Karar
TVI	LI	TVI	LI	
Kusma yok	Erken eritem yok	<1	<10	Beş hafta hastaneye yatmadan kontrol edilir (kan sayımları)
Işınlanmadan 2-3 saat sonra kusma	Işınlanmadan 12-24 saat sonra, erken eritem veya anormal duyu hissi	1-2	8-15	Genel bir hastanede takip (veya 3 haftalık ayaktan takip sonrası gerekli olursa hastaneye yatırma)
Işınlanmadan 1-2 saat sonra kusma	Işınlanmadan 8-15 saat sonra erken eritem veya anormal duyu hissi	2-4	15-30	Hematoloji veya yanık bölümüne hastanın yatırılması
Bir saatten erken kusma veya hipotansiyon gibi diğer ağır semptomların olması	Işınlanmadan sonra ilk 3-6 saat içerisinde veya daha önce, deri ve mukozada ödem ile birlikte erken eritem	>4	>30	Hastanın iyi donanımlı bir hematoloji veya cerrahi bölümüne yatırılması ve daha sonra radyopatolojide uzmanlaşmış bir merkeze nakledilmesi

TVI: Tüm vücut ışınlanması, LI: Lokal ışınlanma

süresinin sonunda periferik kandan temizlenirler. Bu nedenle disentrik sayımı ile doz hesabı genellikle yakın zamanda (günler içerisinde, ~6 ay) iyonize radyasyona maruz kalmış kişilerde doz belirlenmesinde kullanılır ve günümüzde radyasyon kazalarında doz belirlenmesinde kullanılan en duyarlı ve özgül test olarak kabul edilir (2,3). Kullanım doz aralığı 0,2-5 Gy'dir. Akut tüm vücut ışınlanması ve lokal vücut ışınlanması paternleri ayırt edilebilir (Tablo 2).

Floresan *In Situ* Hibridizasyon Testi

Disentrik assayın dezavantajı oluşan hasarın hücre çoğalmasına izin vermemesi ve hücre bölünmeye girdiği sırada periferik kandan uzaklaştırılmasıdır. Floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) tekniği ile kolaylıkla saptanan translokasyonlar ise daha kalıcıdır ve retrospektif dozimetri yapılmasına olanak sağlar (4). FISH metodu

23 farklı floresan işaretleyici ile tüm kromozomların işaretlenmesini sağlayarak translokasyonların çok daha duyarlı olarak saptanmasına olanak sağlamıştır (Şekil 2, 3) (5). FISH tekniğinin dezavantajı tetkikin pahalı olması ve analiz zamanının uzun olmasıdır. Bu nedenle çok sayıda kazazedinin olduğu durumlarda uygulanamaz.

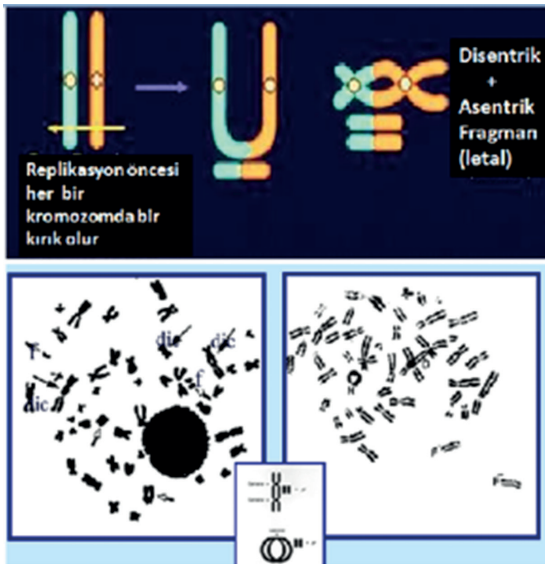
Mikronükleus Testi

Mikronükleus testi disentrik testine alternatif bir testtir. Mikronükleuslar hücre bölünmesi sırasında tüm kromozom veya asentrik kromozom fragmanı yeni hücre çekirdeğine entegre olamaz ise ortaya çıkar. Sitokinezis inhibe edilir ise ilk mitotik bölünme sonrasında iki nükleuslu hücre oluşur. Bu binükleer hücrelerde mikronükleus varlığı skorlanır (Şekil 4) (6,7). Mikronükleus testi disentrik testinden daha az teknik

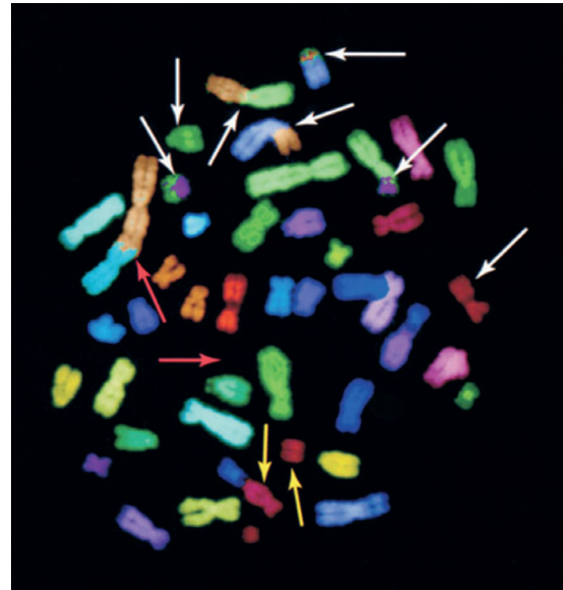
Tablo 2. Biyolojik dozimetri metotlarının karakteristik özellikleri

Metot	Çalışılan hücre	Işınlanmadan sonra optimal test periyodu	Güvenilir olarak saptayabildiği ışınlanma paterni	Uygulanabilirlik doz sınırları
Disentrikler	Lenfositler	Günler - haftalar	Akut tüm vücut/bölgesel vücut	0,2-5 Gy
Translokasyonlar	Lenfositler	Retrospektif	Akut/kronik tüm vücut	0,3-5 Gy
PCC	Lenfositler	Saatler - günler	Akut tüm vücut/bölgesel vücut	0,1-10 Gy
Mikronükleuslar	Lenfositler	Günler - haftalar	Akut tüm vücut	0,3-5 Gy
Kan hücre sayımları	Lenfositler, nötrofiller, plateletler	Günler - haftalar	Akut tüm vücut	0,5-10 Gy

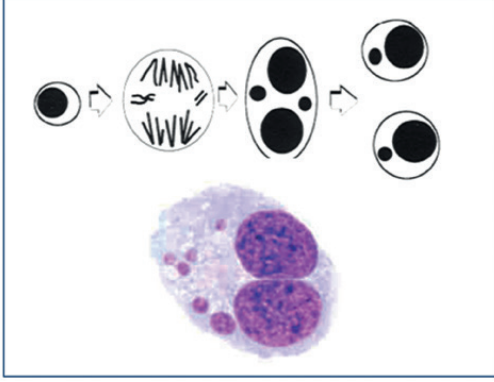
PCC: Prematüre kromozom kondensasyonu



Şekil 2. Disentrik kromozom oluşumu ve metafazda durdurulan lenfositlerde radyasyona bağlı oluşmuş disentrik kromozomların sayımı



Şekil 3. Translokasyonların floresan *in situ* hibridizasyon tekniği ile saptanması



Şekil 4. Bölünen hücrelerde radyasyona bağlı oluşan asentrik fragmanların mikronükleus olarak çekirdek dışında kalması

beceri ve analiz için daha az zaman gerektirir. Ancak translokasyonlarda olduğu gibi radyasyondan başka nedenler ile de oluşabilir ve duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür (8). Ancak yine de çok sayıda kazazedenin olduğu durumlarda uygulaması kolaydır (9).

Prematür Kromozom Kondensasyon Testi

Lenfosit stimülasyonu gerektiren önceki tekniklerin limitasyonu, 5 Gy ve üzerinde radyasyon dozu almış bireylerin lenfositlerinin mitoza girmesinde gecikme olması veya hiç mitoza girmemeleridir. Bu durum dozun olduğundan düşük hesaplanmasına neden olur. Bununla birlikte insan lenfositleri Çin Hamster Over hücreleri ile birleştirilirse prematüre kondensasyona zorlanırlar (10). Bu test kromozomal aberasyonların hasar görmüş hücre mitoza girmeden saptanmasını sağlayarak hayatı tehdit eden yüksek radyasyon dozlarının hesaplanmasını sağlar. Bu teknik aynı zamanda kısmi vücut ışınlanmasını sağlamada da başarılıdır (Tablo 2) (11).

Elektron Paramanyetik Rezonans, Elektron Spin Rezonans

Bu teknik radyasyon sonrası oluşan çiftleşmemiş elektron çiftlerini saptar. Oluşan çiftleşmemiş elektron sayısı absorbe edilen doz ile orantılıdır. Ancak yaşam süreleri sıvı ortamlarda çok kısadır (nanosaniye). Diş, kemik, tırnak ve saçta daha uzun ömürlüdürler. Teknik ilk olarak 1968 yılında tanıtılmış (12) ve eski Sovyetler Birliği'nde ve Japonya'da dökülen dişlerden retrospektif dozimetrik analizlerde kullanılmıştır.

Sonuç

Görüldüğü gibi tek başına hiç bir tetkik kitlesel ışınlanmalarda yönetimi de içeren tüm potansiyel

ışınlanma senaryolarında erken tıbbi tedavinin başlanması için doz hesaplanmasında yeterli güvenceyi verememektedir. Bu durumda klinik dozimetri dahil, her tetkikin avantaj ve dezavantajları bilinerek multiparametrik biyodozimetri stratejileri kullanılmalıdır.

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. International Atomic Energy Agency, Safety Report Series No. 2. Diagnosis and Treatment of Radiation Injuries. 1998, IAEA, Vienna. http://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/P040_scr.pdf
2. Bender, MA, Awa, AA, Brooks AL, et al. Current status of cytogenetic procedures to detect and quantify previous exposures to radiation. *Mutat Res* 1988;196:103-159.
3. Voisin P, Barquinerio F, Blakely B, et al. Towards a standardization of biological dosimetry by cytogenetics. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2002;48:501-504.
4. Pinkel D, Gray JW, Trask B, van den Engh G, Fuscoe J, van Dekken H. Cytogenetic analysis by in situ hybridization with fluorescently labeled nucleic acid probes. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1986;51:151-157.
5. Szeles A, Joussineau S, Lewensohn R, Lagercrantz S, Larsson C. Evaluation of spectral karyotyping (SKY) in biodosimetry for the triage situation following gamma irradiation. *Int J Radiat Biol* 2006;82:87-96.
6. Fenech M, Morley AA. Cytokinesis-block micronucleus method in human lymphocytes: effect of in vivo ageing and low dose X-irradiation. *Mutat Res* 1986;161:193-198.
7. Fenech M, Crott J, Turner J, Brown S. Necrosis, apoptosis, cytostasis and DNA damage in human lymphocytes measured simultaneously within the cytokinesis-block micronucleus assay: description of the method and results for hydrogen peroxide. *Mutagenesis* 1999;14:605-612.
8. Thierens H, Vral A, de Ridder, L. Biological dosimetry using the micronucleus assay for lymphocytes: interindividual differences in dose response. *Health Phys* 1991;61:623-630.
9. Thierens H, De Ruyck K, Vral A, et al. Cytogenetic biodosimetry of an accidental exposure of a radiological worker using multiple assays. *Radiat Prot Dosimetry* 2005;113:408-14.
10. Johnson RT, Rao PN. Mammalian cell fusion: induction of premature chromosome condensation in interphase nuclei. *Nature* 1970;226:717-722.
11. Darroudi F, Fomina J, Meijers M, Natarajan AT. Kinetics of the formation of chromosome aberrations in X-irradiated human lymphocytes, using PCC and FISH. *Mutat Res* 1998;404:55-65.
12. Brady JM, Aarestad NO, Swartz HM. In vivo dosimetry by electron spin resonance spectroscopy. *Health Phys* 1968;15:43-47.