

GENETIČKI EFEKTI JONIZUJUĆEG ZRAČENJA

Biljana Spremo-Potparević

Institut za Fiziologiju; Farmaceutski fakultet, Vojvode Stepe 450, Beograd

GENETIC EFFECTS OF IONIZING RADIATION

Biljana Spremo-Potparević

Institute of Physiology, Faculty for Pharmacy, Vojvode Stepe 450, Belgrade

SAŽETAK

Činjenice da jonizujuće zračenje može izazvati brojna biološka oštećenja poznata je od vremena njegovog otkrića. Brojna longitudinalna praćenja svih bioloških, pa i genetičkih posledica izlaganja jonizujućem zračenju, posebno na osobama izloženim dejstvima nuklearnog oružja, omogućila su uvid u pružila su daljna saznanja naročito o posledicama na fetusima. Biološki efekti jonizujućeg zračenja mogu biti somatski i genetički. Obe vrste efekta su u funkciji doze, imaju prag a intenzitet radijacionog oštećenja je u pozitivnoj korelaciji sa veličinom i brzinom doze. Posledice izlaganja fetusa zračenju mogu biti somatske i genetičke a najosetljiviji period razvika je između 8. i 17. nedelje trudnoće. U radu su razmatrani sigurnosni aspekti različitih vrsta medicinskih snimanja naročito regiona gonada i tokom trudnoće. Deo rada je posvećen nivoima dozvoljenih radijacionih doza u opštoj populaciji i profesionalno izloženim osobama.

Ključne reči: genetički efekti, jonizujuće zračenje, fetus

ABSTRACT

The biological effects of ionizing radiation had been studied and documented within few years after the discovery of X-rays and further information has consequently been available from longitudinal studies on population affected by atomic bomb. Biological effects may either result in changes in organs (somatic effects) or in the genes (genetic effects). Both are directly related to a known dose of radiation and have a dose threshold and their severity is also dose related. The effects on the fetus are both somatic and genetic and the most radiosensitive period is 8-17 week of gestation. The safety of radiographic imaging of gonads and in pregnancy is discussed with reference to doses delivered in common radiological studies. Ionizing radiation doses permissible in the general population and in professionally exposed workers are also highlighted

Key words: genetic effects, ionizing radiation, fetus

UVOD

Činjenica da jonizujuće zračenje dovodi do bioloških oštećenja poznata je već dugi niz godina. Prvi pisani radovi koji dokumentuju ovu činjenicu objavljeni su samo nekoliko meseci posle Rentgenovog otkrića X-zraka, 1895 godine. Sedam godina kasnije objavljen je prvi slučaj maligne bolesti izazvane štetnim dejstvima X-zraka.

Na žalost, prva iskustva koja se odnose na istraživanja koja su bila u vezi sa radioaktivnošću odnela su više od 100 života. Početkom dvadesetog veka mnogi naučnici Becquerel, Pirre Curie i drugi koji su radili sa radiaktivnim supstancama (kao što je radium) slučajno su bili ozračeni ne znajući za njihovo štetno dejstvo. Najviše saznanja o štetnom dejstvu jonizujućeg zračenja akumulirano je posle drugog svetskog rata na osnovu

dugogodišnjeg praćenja osoba koje su preživle bombardovanje atomskim bombama u Hirošimi i Nagasakiju.

IZVORI JONIZUJUĆEG ZRAČENJA

Ljudi su kontinuirano izloženi dejstvu različitih vidova radijacije koji mogu biti prirodnog porekla ili su pak posledica ljudske delatnosti. U prirodne izvore radijacije ubrajaju se kosmička zračenja i radijacija iz zemlje koja potiče od prirodnih radionuklida. Veštački izvori zračenja uključuju medicinske aparate koji produkuju X i gama zrake, nuklearno oružje kao i radioaktivne lekove.

Veći deo svog životnog veka čovek provodi u uslovima niskih doza zračenja (background). Procenjeno je da u takvim uslovima čovek efektivno izložen prosečnoj dozi od 3.6 mSv godišnje. Oko dve trećine pomenute doze je poreklom iz prirodnih izvora, od čega najveći deo pripada dejstvu radona - oko 2 mSv godišnje. Samo jedna trećina zračenja koja čine osnovni nivo pripada veštačkim izvorima zračenja, najviše X- zračenju i ono iznosi oko 0.65 mSv godišnje.

Bitno je napomenuti da se osnovni nivo zračenja nikada ne može svesti na nulti nivo, ali se može uticati na smanjenje nivoa radijacije iz veštačkih izvora.

AKUTNO I HRONIČNO OZRAČIVANJE

Akutno izlaganje jonizujućem zračenju može trajati nekoliko sekundi, minuta ili sati. Ukoliko dođe do ozračivanja celog tela dozom od 100 Gy, smrt nastupa veoma brzo, u roku od 24-48 sati. Dolazi do tzv. cerebrovaskularnog sindroma tako da drugi sistemi organa nemaju vremena da odreaguju. Ukoliko se celo telo ozrači dozom između 5-12 Gy, smrt nastupa posle nekoliko dana kao posledica gastrointestinalnog sindroma. Simptomi ovog sindroma uključuju povraćanje, diareju, dehidraciju, sepsu i na kraju smrt. Posle nuklearne katastrofe koja se dogodila u Černobilu 1986. godine veliki broj radnika u centrali umro je od posledica gastrointestinalnog sindroma.

Akutno ozračivanje celog tela dozama između 2-8 Gy, dovodi do letalnog ishoda posle nekoliko nedelja nakon ozračivanja i posledica je hemopoetičnog sindroma, usled ozračivanja kostne srži. U ovakvim slučajevima smrt nastupa oko 30 dana nakon ozračivanja. Klinički simptomi obuhvataju zamor, mučninu i petehijalna krvavljenja.

Hronično ozračivanje podrazumeva izlaganje radijaciji tokom nedelja, meseci ili godina, obično niskim dozama radijacije. Ljudski organizam je bolje prilagođen hroničnim niskim dozama zračenja nego akutnim visokim dozama zračenja. Posledice hroničnog zračenja zavise da li je ozračeno celo telo ili samo jedan njegov deo. Ovakvi vidovi zračenja najčešći su u onkologiji pri primeni terapijskih doza. Obično dolazi do promena na koži na mestima ponovljenih zračenja u istom polju i podrazumevaju promene slične opekotinama različitog stepena.

Biološki efekti radijacije

Biološki efekti radijacije se mogu podeliti u dve grupe:

1. *genetičke efekte*, koji se odnose na germinativne ćelije i mogu biti nasledni i
2. *somatske efekte*, koji se odnose na ozračivanja svih ostalih ćelija u organizmu i čiji efekti se mogu ispoljiti samo kod individue koja je bila izložena zračenju.

Genetički efekti radijacije

Genetički efekti ili nasledni efekti radijacije nastaju u budućim generacijama ozračenih osoba kao rezultat radijacionih oštećenja reproduktivnih ćelija. Veliki broj studija koje se odnose na genetičke efekte radijacije rađeni su na eksperimentalnim životinjama, dok je kod ljudi ustanovljeno da su genetički efekti radijacije znatno ređi u poređenju sa somatskim.

Efekti radijacije u toku gametogeneze ogledaju se pre svega u redukciji fertiliteta. Kritično mesto u ćeliji koje može biti oštećeno dejstvom jonizujućeg zračenja jeste DNK pa je samim tim i mogućnost indukcije mutacija u germinativnim ćelijama uvek prisutna.

Kod osoba muškog pola najveća radiosenzitivnost je u periodu intenzivnih ćelijskih deoba u testisima koja se dešava u toku procesa spermatogeneze. Kritično vreme ozračivanja je 6 meseci pre nego što bi neka od ovih ćelija učestvovala u oplodjenju sekundarne oocite.

Spermatogonije tipa B su veoma osetljive na dejstvo jonizujućeg zračenja. Spermatogonije tipa A su manje osetljive zbog dužeg ćelijskog ciklusa. Sertolijeve i Leydigove ćelije su manje senzitivne od spermatogonija. Pojedinačna doza radijacije koja dovodi do permanentnog steriliteta kod osoba muškog pola nije precizno određena, ali prema pojedinim autorima ona iznosi između 6 i 10 Gy. Niske, ponovljene doze zračenja dovode do značajnog smanjenja ukupnog broja zrelih spermatozoida. Regeneracija spermatozoida obično nastupa dve do osam nedelja posle ozračivanja (6).

Kod osoba ženskog pola, situacija je drugačija jer proces oogeneze počinje još u toku embrionalnog života. Primarne oocite ulaze u prvu mejotičku deobu oko četvrtog meseca intrauterinog života i zaustavljaju se na stupnju diplotena. Proces oogeneze se nastavlja tek od puberteta, pod dejstvom gonadotropnih hormona hipofize. Pošto se oocite "odmaraju" dugi niz godina, smatra se da su manje senzitivne u tom periodu na dejstvo radijacije u poređenju sa gametima osoba muškog pola (7). Međutim, tokom perioda od šest do sedam nedelja pre ovulacije, kada se nastavlja prva mejotička deoba, oocite postaju senzitivne na dejstvo jonizujućeg zračenja. Prema podacima Brentman-a i saradnika (1) i u ovom periodu povećane osetljivosti, stepen genetičkog rizika za nastanak mutacija je manji nego kod osoba muškog pola.

Doza jonizujućeg zračenja koja može dovesti do gubitka normalne funkcije ovariuma zavisi od uzrasta (godina starosti) individue koja je izložena zračenju. Pojedinačne doze od 3 do 6 Gy mogu dovesti do amenoreje kod svih žena starijih od 40 godina. Kod mladih žena, oogeneza je mnogo manje senzitivna na dejstvo radijacije.

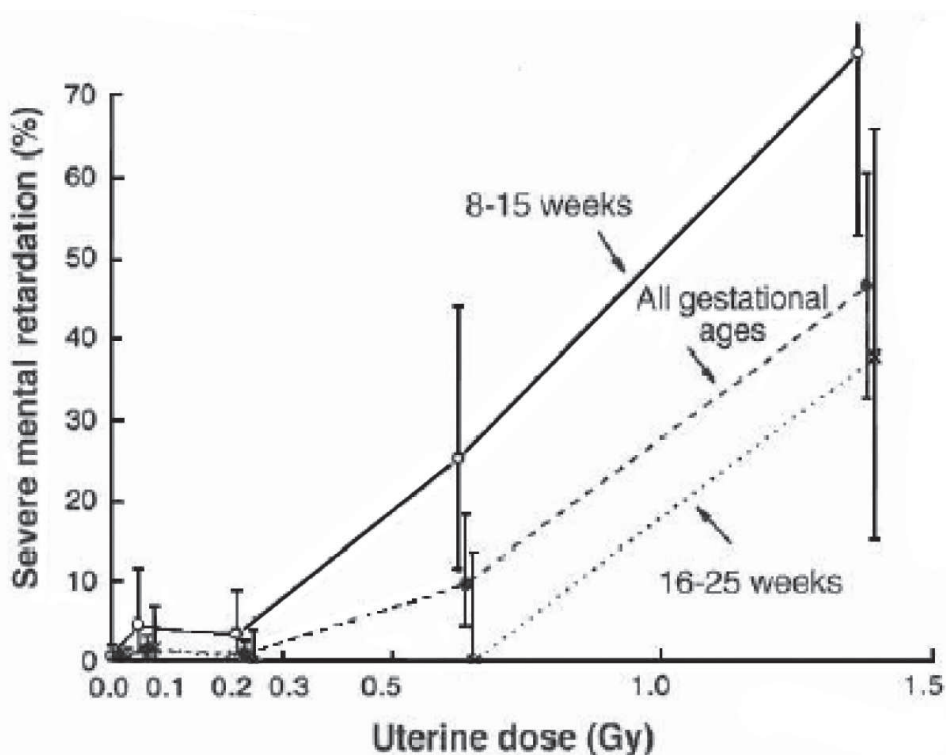
Prema najnovijim podacima iz literature, nema jasnih dokaza da deca ozračenih roditelja imaju genetičke promene koje se dalje mogu nasleđivati, ali svakako treba razlikovati genetičke posledice ozračivanja germinativnih ćelija jednog ili oba roditelja od ozračivanja fetusa.

OZRAČIVANJE FETUSA

Teratogeni efekat radijacije nakon oplodjenja pre svega zavisi od stupnja embriogeneze u kome je došlo do ozračivanja. Ako se zračenje desilo pre stupnja implantacije blastocista u endometrijum, što se dešava oko 6 dana od trenutka fertilizacije, efekat je najčešće sve ili

ništa. To znači da će ili doći do letalnog ishoda pa tako neće ni doći do implantacije i početka trudnoće, ili će se blastocist implantirati i neće biti nikakvih posledica (8).

Ukoliko zračenje deluje u periodu organogeneze, dve do osam nedelja od trenutka fertilizacije, efekti će biti najveći jer se ovaj period smatra najosetljivijim za nastanak brojnih malformacija ploda. Najosetljiviji je centralni nervni sistem (2). Najveći broj podataka dobijen je detaljnim studijama preživelih atomsko bombardovanje u Japanu u Hirošimi i Nagasakiju. Prema ovim istraživanjima najosetljiviji period dejstva radijacije in utero za nastanak teške mentalne retardacije (severe mental retardation-SMR) je period između 8-15 nedelje gestacije, a postepeno se smanjuje između 16-25 nedelje gestacije. Posle 25 nedelje, nije zabeležen nijedan slučaj SMR. Takođe, nema rizika za nastanak mentalne retardacije do 8 nedelje gestacije (Slika 1).



Slika 1. Efekat određenih doza zračenja izraženih u Gy, u toku različitih perioda gestacije, na pojavu teške mentalne retardacije (po podacima Neel-a, 1996)

Najčešće izlaganje jonizujućem zračenju tokom trudnoće, naročito u njenom početku, je X zračenje koje se primenjuje u dijagnostičke svrhe. Međutim, postoje slučajevi kada je potrebno primeniti jonizujuće zračenje uterusa trudnih žena u terapijske svrhe kada, takođe, može doći do veoma teških posledica. Najteža posledica je smrt fetusa, ali mnogo češće dolazi do niza malformacija tokom razvića ploda. Poznate malformacije ploda koje nastaju kao posledica dejstva jonizujućeg zračenja uključuju: mikrocefaliju, mentalnu retardaciju, malformacije lobanje i hidrocefalus. Takođe se mogu javiti i promene u razviću oka koje podrazumevaju nedostatak očiju, mikroftalmus, nedostatak sočiva i kataraktu. Malformacije skeleta najčešće su: rasep nepca, kratki ekstremiteti, deformiteti ruku i spina bifida. Pored pomenutih malformacija mogu se javiti i genitalni deformiteti.

Oboljevanje majke tokom trudnoće nije neuobičajeno i ponekad je potrebno uraditi radiografsko snimanje da bi se postavila pravilna dijagnoza i obavilo lečenje. Pacijentkinja i njen lekar mogu biti zabrinuti zbog potencijalnog oštećenja fetusa koje potiče od izlaganja radijaciji. Dejstva na rast fetusa su deterministička i imaju prag od oko 0,1 Gy. Za mentalnu retardaciju i smanjenje IQ, prag je od 0,1 do 0,2 Gy i najosetljiviji period je 8-17 nedelja gestacije. Procenjuje se da prilikom rutinskog dijagnostičkog snimanja doze zračenja retko dostignu rizični nivo i stoga je rizik po razvoj fetusa prilično mali. Prihvaćena kumulativna doza jonizujućeg zračenja tokom trudnoće iznosi 5 Rad (0,05 Gy ili 50 mGy ili 50 mSv). Na primer, količina izlaganja fetusa zbog snimanja grudnog koša majke je samo 0,00007 Rad (0,000007 Gy ili 0,0007mSv) (Tabela 1). Međutim, pošto je najosetljiviji vremenski period za štetno dejstvo X zraka na centralni nervni sistem između 8-17 nedelja gestacije, u tom periodu bi trebalo izbeći svako radiološko snimanje koje nije urgentno. Retka posledica prenatalnog izlaganja radijaciji uključuje manji porast u incidenci leukemije u detinjstvu, i

<i>Vrsta snimanja</i>	<i>Procenjena fetalna doza po snimanju (rad)*</i>	<i>Procenjena fetalna doza po snimanju (m Gy/m Sv)*</i>	<i>Broj snimanja potreban za kumulativnu dozu od 5 rad (0,05 Gy)</i>
<i>Roendgen aparat</i>			
Lobanja	0,004	0,04	1.250
Grudni koš)	0,00007	0,00072	
Lumbosacralni predeo kičme	0,359	3,59	13
Pelvis	0,040	0,40	125
<i>CT skener (debljina preseka-10mm)</i>			
Glava (10 preseka)	<0,050	<0,50	>100
Abdomen (10 preseka)	<0,100	<1,00	>50
<i>Fluoroskopsko snimanje</i>			
Gornji deo GI trakta	0,56	5,6	89
<i>Nuklearno medicinska snimanja</i>			
Većina prouč. koristi technetium (^{99m} Tc)	<0,500	<5,00	> 10
<i>Izvori zračenja iz životne sredine</i>			
(dati radi poređenja) Background radijacija koja potiče iz živ. sredine (kumulativna doza u periodu od 9 meseci)	0,100	1,00	Podaci nisu dostupni

Tabela 1. Procenjeno izlaganje fetusa radijaciji za različite metode dijagnostičkih snimanja

moguće, veoma malu promenu u učestalosti genetskih mutacija. Takvo izlaganje obično nije indikacija za prekid trudnoće. Stoga je od presudne važnosti obaviti odgovarajuće savetovanje trudnih pacijentkinja pre sprovođenja radioloških ispitivanja.

Trudnice koje su profesionalno izložene zračenju

Nacionalni odbor za zaštitu od zračenja Amerike - NCRP (*National Radiological Protection Board of America*) preporučuje da doza koju fetus primi preko majke koja je profesionalno izložena zračenju ne bi trebalo da bude veće 0,5 mSv mesečno (to jest 0,5 mGy ili 0,05 Rad mesečno za x-zračenje). Međunarodni savet za zaštitu od zračenja (ICRP-International Council for Radiation Protection) preporučuje da ukupna doza kojoj je izložen region trbuha ne bi trebalo da pređe 2 mSv tokom celokupne trudnoće.

Rizik od nastanka maligne bolesti i leukemije

Kada je reč o nastanku maligniteta kao posledice radijacije, veoma je teško proceniti da li je kancer kod neke osobe nastao kao posledica zračenja ili iz brojnih, potpuno drugih razloga. U rane efekte zračenja se ubrajaju smrt ćelija i oštećenja tkiva, dok su kasne posledice genetičke promene u ćelijama. Poznato je da izlaganje jonizujućem zračenju povećava stopu nastanka gotovo svih vrsta maligniteta i da je njeno povećanje u osnovi proporcionalno dozi radijacije. Egzaktni mehanizam koji dovodi do pojave maligne bolesti je još uvek nedovoljno jasan, ali se veruje da je kancer posledica serije akumuliranih mutacija tokom dugog vremenskog perioda. Obično mora da prođe više od deset godina da bi došlo do prvih simptoma bolesti (izuzev leukemija).

Najveći broj podataka u ovoj oblasti dobijen je dugogodišnjim praćenjem osoba koje su preživele atomsko bombardovanje u Hirošimi i Nagasakiju. U brojnim publikacijama pokazano je da su najsenzitivniji organi u pogledu nastanka kancera posle akcidentalnih, akutnih ozračivanja celog tela visokim dozama jonizujućeg zračenja, polne žlezde, kostna srž, pluća, debelo crevo, štitasta žlezda, jetra i jednjak. Hromozomska oštećenja koja nastaju posle dejstva jonizujućeg zračenja mogu biti razlog nastanka maligniteta bilo da dolazi do aktivacije onkogeno (point mutacijama, hromozomskim rearanžmanima ili translokacijama) ili gubitka tumor supresorskih gena koji su normalno prisutni u ćelijama i sprečavaju indukciju tumora. Prema podacima Neel-a i saradnika (4) jonizujuće zračenje povećava osnovnu stopu mutacija koja je uvek prisutna u ljudskoj populaciji i smatra da je doza koja dovodi do udvostručenja osnovne stope mutacija između 50 i 100 rada (0.5-1Gy). Prema studijama dobijenim analizama preživelih osoba u Japanu, solidni tumori su pokazali sledeće: da je rizik od nastanka solidnih tumora direktno proporcionalan dozi zračenja i da je procentualno povećanje rizika za nastanak solidnih tumora najveće kod ozračenih dece u poređenju sa odraslim osobama.

Što se tiče pojave leukemija, kod iste grupe ispitanika, incidenca za nastanak neke od vrsta leukemija povećana je 3 do 5 puta u odnosu na osobe koje nisu bile izložene dejstvu radijacije. Kod odraslih osoba je ustanovljeno da se najčešće javljaju dve vrste leukemija; akutna i hronična mijeloidna, dok se kod dece pod dejstvom radijacije češće javljaju leukemije

u odnosu na odrasle i to akutna limfocitna leukemija. Takođe je ustanovljeno da se prvi simptomi bolesti najčešće javljaju 7 do 8 godina posle ozračivanja, mada se mogu javiti i ranije.

ZAKLJUČAK

Izlaganje ljudskog tela jonizujućem zračenju nosi rizik od nastanka genetičkih posledica koje se mogu ispoljiti kod ozračenih osoba ili kod njihovih potomaka u prvoj generaciji. Još uvek nema dovoljno dokaza i podataka da radijacija može biti uzrok naslednih promena kroz više generacija. Mnoga pitanja u oblasti radijacione genetike još uvek su otvorena i zahtevaju opsežna ispitivanja u budućnosti.

LITERATURA

1. Brentman L. Radiation safety considerations for diagnostic radiology personnel. *Radiographics* 1999, 19:1037-1055.
2. Neel JV, Schull WJ, Awa AA, et al. The children of parents exposed at atomic bombs: estimates of the genetic doubling dose of radiation on humans. *Am J Hum Genet* 1990, 40:1053-1072.
3. Grover SB, Kumar J. A review of the current concepts of radiation measurement and its biological effects. *Ind J Radiol Imag* 2002, 12:21-32.
4. Neel JV. The genetic effects of ionizing radiation on humans. IX International congress of human genetics, August 24, 1996, 1-12.
5. Neel JV. Invited editorial: New approaches to evaluating the genetic effects of the atomic bombs. *Am J Hum Genet.* 1995; 57:1263-1266.
6. Favor J. Risk estimation based on germ-cell mutations. *Genome* 1989,31: 844-852.
7. Jankowski CB., Radiation and pregnancy. Putting the risks in proportion, *Am J Nurs.* 1986 Mar;86(3):260-5.
8. Mole RH., Detriment in humans after irradiation in utero, *Int J Radiat Biol.* 1991 Sep;60(3):561-4.