

# **ACTA CLINICA**

## **Biološki efekti jonizujućeg zračenja**

RUBEN HAN, GOST UREDNIK

VOLUMEN 5 ● BROJ 1 ● FEBRUAR 2005.

Klinički centar Srbije, BEOGRAD

## UREDNIK

Profesor dr sc. med. Dragan Micić, dopisni član SANU

## SEKRETAR

Docent dr sc. med. Aleksandra Kendereški

## REDAKCIJA

Profesor dr sc. med. Slobodan Apostolski

Profesor dr sc. med. Zorana Vasiljević

Profesor dr sc. med. Dragoslava Đerić

Profesor dr sc. med. Vojko Đukić

Profesor dr sc. med. Petar Đukić

Profesor dr sc. med. Vladimir Kostić, dopisni član SANU

Profesor dr sc. med. Zoran Krivokapić, FRCS

Profesor dr sc. med. Zoran Latković

Profesor dr sc. med. Tomica Milosavljević

Profesor dr sc. med. Dragan Micić, dopisni član SANU

Profesor dr sc. med. Milorad Pavlović

Profesor dr sc. med. Predrag Peško

Profesor dr sc. med. Nebojša Radunović

Profesor dr sc. med. Ruben Han

## IZDAVAČKI SAVET

Akademik profesor dr sc. med. Ljubiša Rakić, predsednik

Akademik profesor dr sc. med. Vladimir Bošnjaković

Profesor dr sc. med. Vladimir Bumbaširević, dopisni član SANU

Akademik profesor dr sc. med. Živojin Bumbaširević

Profesor dr sc. med. Felipe F. Casanueva, Španija

Profesor dr sc. med. Bogdan Đuričić, dopisni član SANU

Akademik profesor dr sc. med. Vladimir Kanjuh

Profesor dr sc. med. Joseph Nadol, SAD

Akademik profesor dr sc. med. Miodrag Ostojić

Profesor dr sc. med. Michel Paparella, SAD

Akademik profesor dr sc. med. Ivan Spuziće

Akademik profesor dr sc. med. Vojin Šulović

Akademik profesor dr sc. med. Veselinka Šušić

## RECENZENTI

Profesor dr sc. med. Petar Đukić, Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije

Profesor dr sc. med. Milorad Pavlović, Institut za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije

Profesor dr sc. med. Nebojša Radunović, Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije

## LEKTOR

Vesna Kostić

## GOST UREDNIK

**RUBEN HAN**, dr.sci.med, specijalista nuklearne medicine, profesor na katedri nuklearne medicine Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za nuklearnu medicinu, Klinički Centar Srbije, Beograd.

## SARADNICI

**EMILIJA JAKŠIĆ**, dr.sci.med, specijalista nuklearne medicine, profesor na katedri nuklearne medicine Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za nuklearnu medicinu, Klinički Centar Srbije, Beograd.

**JURIJ VUČINA**, Ph.D., dr. tech., naučni savetnik, Institut za nuklearne nauke “Vinča”, Beograd.

**MILAN ORLIĆ**, Ph.D., dr. tech., viši naučni saradnik, Institut za nuklearne nauke “Vinča”, Beograd.

**MIRJANA JOVANOVIĆ**, Ph.D., dr. Pharma., viši naučni saradnik, Institut za nuklearne nauke “Vinča”, Beograd.

**SANJA VRANJEŠ**, Ph.D., dr. biochem., naučni saradnik, Institut za nuklearne nauke “Vinča”, Beograd.

**JOVAN STANKOVIĆ**, dr.sci., docent na katedri za biofiziku, Medicinski fakultet, Beograd.

**SNEŽANA MILAČIĆ**, dr.sci.med, specijalista medicine rada, docent na katedri medicine rada Medicinskog fakulteta, Institut za medicinu rada i radiološku zaštitu, Beograd.

**BILJANA SPREMO-POTPAREVIĆ**, dr.sci.biol., docent na katedri za biomedicinske nauke, Institut za fiziologiju, Farmaceutski fakultet, Beograd.

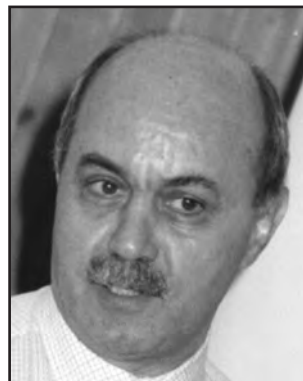


## SADRŽAJ

<b>Predgovor</b>	7
Ruben Han	
<b>Radionuklidi i jonizujuća zračenja</b>	9
Jurij Vučina, Milan Orlić, Sanja Vranješ	
<b>Jonizujuća zračenja – osobine, interakcija sa materijom i dozimetrija</b>	23
Jovan Stanković	
<b>Dozimetrija i kvalitet zračenja</b>	38
Milan Orlić, Jurij Vučina, Sanja Vranješ, Mirjana Jovanović	
<b>Biološki efekti zračenja na ćeliju</b>	50
Sanja Vranješ, Milan Orlić, Jurij Vučina	
<b>Hromozomske aberacije kao biomarkeri ekspozicije jonizujućem zračenju</b>	64
Snežana Milačić	
<b>Osetljivost tkiva i organa na jonizujuće zračenje</b>	72
Emilija Jakšić	
<b>Genetički efekti jonizujućeg zračenja</b>	79
Biljana Spremo-Potparević	
<b>Akutni radijacioni sindrom</b>	86
Ruben Han	
<b>Uputstvo autorima</b>	96



## PREDGOVOR



PROF. DR RUBEN HAN  
Gost urednik

Jonizujuće zračenje je bilo i biće sastavni deo sredine u kojoj čovek, nastaje, odrasta, živi i radi. Ono je postojalo pre nego što se čovek pojavio na zemljinoj kugli<sup>1</sup> a trebalo je da prođu milioni godina da se sazna da postoji, da se nalazi svugde oko nas i u nama, da se može proizvoditi, kontrolisati i koristiti za vojne i mirnodopske namene. Saznanja o mogućim štetnim dejstvima jonizujućeg zračenja se sabiru već više od 100 godina i ne prestaju da budu predmet istraživanja brojnih autora, timova i čitavih institucija. Medicinski, tehnološki, energetski i vojni značaj nuklearne energije je toliki da uprkos laičkim, otuda i shvatljivim, protivljenjima danas sve tehnološki razvijene države i dalje veliku pažnju posvećuju usavršavanju i bezbednosti njene široke primene. Posmatrajući samo energetski aspekt primene nuklearne energije valja istaći podatak da se u svetu, u stalnom pogonu nalazi oko 450 nuklearnih elektrana i da je oko 70 u izgradnji. Verovatnoća nuklearnih nesreća, poput one koja se dogodila u Černobilu, 1986 godine je velika i srazmerna je broju nuklearnih reaktora i drugih nuklearnih mašina koje su u pogonu. Nažalost, za očekivati je da će se pojedinačna ili masovna ozračivanja ljudi događati i u budućnosti što nesumnjivo ukazuje na potrebu poznavanja svih bioloških i medicinskih aspekata sindroma izazvanog nekontrolisanim dejstvom jonizujućeg zračenja. Zdravstvena služba svake države mora biti spremna da u slučaju pojedinačnog ili masovnog ozračivanja stanovništva, reaguje blagovremeno i na pravi način, u skladu s mogućnostima i najsavremenijim principima medicinske struke i nauke. Reagujući na sve veći korpus činjenica o biološkim dejstvima jonizujućeg zračenja Generalna skupština Ujedinjenih nacija formirala je, kao jedan od

<sup>1</sup> Ima istraživača na ovom polju koji smatraju da se čovek ne bi formirao niti razvio u sredini u kojoj ne bi postojalo jonizujuće zračenje.

svojih organa, Naučni komitet za efekte atomskih zračenja. Jedan od brojnih zadataka ovog Komiteta je da podvrgne kritičkom razmatranju nivoe, posledice i rizike od svih izvora jonizujućeg zračenja, prirodnih i veštačkih uključujući i radioaktivne padavine<sup>2</sup>.

Cilj ove zbirke tekstova posvećenih biološkim dejstvima jonizujućeg zračenja je dvojak. Prvi je da se ukaže na potrebu stalnog podsećanja na prisustvo i, ponekad, nekontrolisanu primenu izvora zračenja a drugi da se lekarima opšte medicine, specijalistima brojnih medicinskih grana i stručnjacima iz drugih oblasti pruži osnovna informacija o mogućim biološkim efektima jonizujućeg zračenja.

Autori tekstova su ugledni stručnjaci iz Instituta za nuklearne nauke “Vinča”, Instituta za medicinu rada i radiološku zaštitu i Instituta za nuklearnu medicinu Kliničkog Centra Srbije. Ovakav, multidisciplinarni pristup ovoj temi garantuje svestranost njenog razmatranja.

Redosled tekstova koji slede je takav da se od uvodnih informacija o jonizujućem zračenju, odnosima zračenja s materijom kroz koju prolazi i biološkim dejstvima u ćeliji postepeno dolazi do najtežeg i medicinski najsloženijeg radijacionog oštećenja – akutnog radijacionog sindroma. Posebna pažnja je posvećena promenama u hromozima – nosiocima naslednih osobina – i mogućim medicinskim implikacijama hromozomskih aberacija.

Pozne somatske posledice jonizujućeg zračenja nisu opisane u posebnoj poglavlju zato što su opisivane nekoliko puta u poglavljima o biološkim dejstvima jonizujućeg zračenja na ćeliju i u poglavlju koje opisuje različitu osetljivost tkiva i organa. Sa aspekta bioloških efekata jonizujućeg zračenja posebnu pažnju treba posvetiti radioaktivnom gasu radonu. Zajednički je stav autora ovih tekstova da bi detaljno i svestrano razmatranje radiobiološkog značaja radona daleko prevazišlo obim drugih priloga i da zaslužuje zasebno proučavanje.

Kao gost urednik zahvalan sam svim autorima na valjano sastavljenim prilogima a članovima redakcije i uredniku, Prof. dr Draganu Miciću, na razumevanju potrebe da se ova tema uvrsti u izdavački plan časopisa Acta Clinica, kao prvi broj u 2005 godini.

<sup>2</sup> United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, Vol 1.



## RADIONUKLIDI I JONIZUJUĆA ZRAČENJA

*Jurij Vučina, Milan Orlić, Sanja Vranješ*

*Laboratorija za radioizotope, Institut za nuklearne nauke "Vinča", Beograd*

## RADIONUCLIDES AND IONIZING RADIATIONS

*Jurij Vučina, Milan Orlić, Sanja Vranješ*

*Laboratory for Radioisotopes, Vinča Institute of Nuclear Sciences, Belgrade, Serbia and Montenegro*

### SAŽETAK

Dat je kratak prikaz fizičkih osnova radioaktivnosti, počev od strukture atoma i, naročito atomskog jezgra i njegovih glavnih osobina. Obradjeni su najvažnije vrste radioaktivnog raspada. Dati su glavni načini dobijanja radionuklida u nuklearnom reatoru i ciklotronu sa naglaskom na njihovoj medicinskoj primeni.

**Ključne reči:** radioaktivnost, jonizujuće zračenje, radioaktivni raspad, nuklearni reaktor, ciklotron

### ABSTRACT

Given is the short review on the physical basis of the radioactivity, starting with the structure of atoms and, particularly, atomic nuclei and their main properties. Shown are the main decay processes. The main production modalities in nuclear reactors and cyclotrons are revealed. The emphasis is devoted to their medical use.

**Key words:** radioactivity, ionizing radiation, radioactive decay, nuclear reactor, cyclotron:

### UVOD

Posmatrajući površinu kapljicu barske vode golim okom stiče se utisak da se radi o kontinualnoj sredini. Međutim, pod mikroskopom, na primer, pri uvećanju od 2000 puta, uočavaju se sitne životinje, kao što je paramecijum. Savremeni mikroskopi omogućavaju uvećanja i milion puta. Tada se može videti da se kapljica sastoji od molekula vode a ovi od još manjih jedinica - atoma kiseonika i vodonika.

U prirodi, sve supstance dele se na složene - hemijska jedinjenja i proste - hemijske elemente. Najmanja jedinica materije koja ima osobine karakteristične za dati element je atom. Atom se sastoji od jezgra i elektronskog omotača i pod normalnim uslovima je postojan. To su tako zvana stabilna jezgra ili nuklidi i ima ih oko 330. Međutim, uočeno je da se neka jezgra menjaju. Ova pojava se ogleda u spontanoj transformaciji jednog atoma u drugi, pri čemu se na odigravanje ovog procesa ne može uticati, na primer, promenom temperature, pritiska, itd. Karakteriše se vremenom poluraspada, a praćena je radioaktivnim zračenjem karakterističnih vrsta i energija. Marija i Pjer Kiri su na osnovu svojih istraživanja zaključili da je to atomska (nuklearna) pojava i nazvali su je radioaktivnost. Sada se nuklearnim mašinama može dobiti više hiljada ovakvih nestabilnih, radioaktivnih, jezgara odnosno radionuklida [1-3].

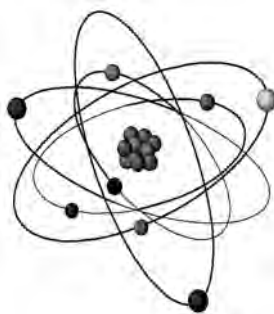
Pri raspadu radionuklida dolazi do emisije zračenja pri čijem prolasku kroz materiju dolazi do interakcija sa atomima (jezgrima i elektronskim omotačima atoma) sredine što za posledicu ima pojavu ekscitacije i jonizacije. Prema tome, elektromagnetni talasi kao što su  $\gamma$ -

zruci, X-zruci (rendgenska zračenja),  $\alpha$ - ili  $\beta$ - čestice, koji nastaju pri radioaktivnom raspadu kao i naelektrisane čestice (protoni, deuteroni, elektroni, jezgra teških elemenata) ubrzane u akceleratorima, spadaju u, takozvana. jonizujuća zračenja. Ovde pripadaju i neutroni koji, kao električno neutralne čestice, jonizaciju vrše indirektno.

Primena radionuklida zasniva se na mogućnosti praćenja nekog procesa detekcijom zračenja koje prati radioaktivni raspad atoma. Imajući u vidu dimenzije atoma i njihov broj u makroskopskim telima kao i visoke energije zračenja koje je relativno lako detektovati, osetljivost metoda praćenja je izuzetno visoka. Pri prolasku jonizujućeg zračenja menjaju se kako zračenje tako i sredina kroz koju ono prolazi. Dešavaju se fizičke i hemijske promene koje zračenje izaziva. U slučaju žive materije dolazi i do bioloških promena [4-7].

## STRUKTURA ATOMA – BOROV MODEL

Atom se sastoji od pozitivno naelektrisanog jezgra smeštenog u njegovom središtu i elektrona koji kruže oko njega. Položaj elektrona oko jezgra ne može biti precizno utvrđen. Za potrebe izučavanja nastanka i interakcije jonizujućeg zračenja sa materijalom pogodan je tzv. Borov model atoma po kome elektroni kruže oko jezgra, kako je šematski prikazano na slici 1.



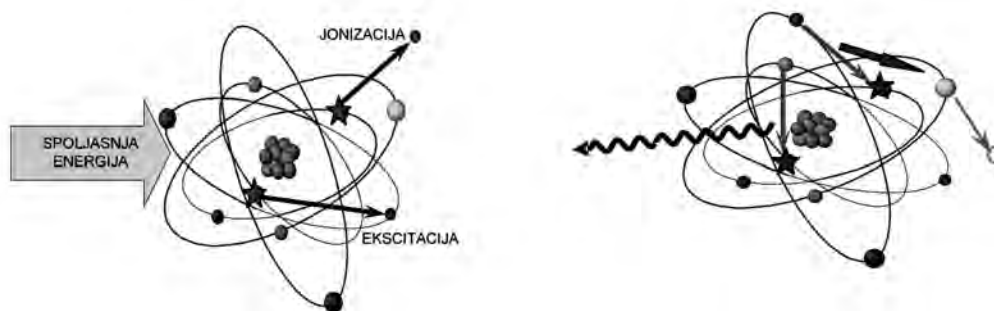
*Slika 1. Struktura atoma*

Pošto su i elektroni i jezgra naelektrisani, između njih deluju elektromagnetske sile. Stoga elektroni ne mogu biti u bilo kom položaju oko jezgra, već samo u tačno definisanim ljuskama (orbitama), koje se označavaju slovima K, L, M, N, ... Karakteristika svake od njih je energija veze koja je jednaka radu koji treba izvršiti da bi elektron napustio tu ljusku, odnosno atom. Jasno je da je elektron na K ljusci, kao najbližoj jezgru, najjače vezan. Energija veze zavisi i od vrste atoma. Što je veći redni broj ( $Z$ ) atoma, veće je naelektrisanje u jezgru pa je veća i privlačna elektrostatička sila. Ona, na primer, u slučaju olova ( $Z=82$ ) iznosi 88 keV dok kod aluminijuma ( $Z=13$ ) iznosi samo 1,56 keV. Energija veze opada sa povećanjem rastojanja ljuske od jezgra.

Kod stabilnih atoma ljuske su popunjene odgovarajućim brojem elektrona koji se nalaze na osnovnim orbitama koje odgovaraju stanju najmanje potencijalne energije. Međutim, ova struktura se može poremetiti ako se elektronima preda neki određeni vid energije bilo sudarom sa nekom stranom česticom ili kvantom elektromagnetnog zračenja. Dolazi ili do ekscitacije ili jonizacije atoma.

Kod ekscitacije, elektron prelazi sa niže na višu ljusku gde ima veću potencijalnu energiju. Međutim, ekscitirani atom je nestabilan pa se brzo vraća u osnovno stanje dok se višak energije oslobadja u obliku fotona. Ekscitacija je pretežno vezana za elektrone u spoljašnjim ljuskama. Zračenja koje prate ovu pojavu su malih energija (najčešće to su svetlosna zračenja).

Kod jonizacije atom gubi jedan (ili više elektrona) i postaje naelektrisan. Ostaje prazno mesto u nekoj od ljuski. Atom je nestabilan i upražnjeno mesto se popunjava nekim od elektrona iz viših ljuski pri čemu dolazi do emisije fotona elektromagnetnog zračenja (karakteristično X-zračenje). Foton može ili da napusti atom ili da svoju energiju preda elektronu na nekoj od ljuski koji onda napušta atom (Ože-ovi elektroni). Energija zračenja je karakteristična za datu vrstu atoma. Njenim merenjem (X-spektrometrija) može se odrediti vrsta materijala iz koje je zračenje emitovano. Na slici 2 šematski su prikazani procesi ekscitacije, jonizacije i deekscitacije jezgra.



Slika 2. Ekscitacija i jonizacija (a) i deekscitacija atoma (b)

Periferni elektroni se relativno lako mogu izbaciti. Međutim, kod procesa kao što je elektronski zahvat dolazi do zahvatanja elektrona sa unutrašnjih ljuski pri čemu dolazi do promena i u jezgru atoma.

## ATOMSKO JEZGRO

### Elementarne čestice

Prema današnji saznanjima elementarne čestice predstavljaju najsitnije delove materije. Imaju određene fizičke karakteristike i njihovim interakcijama nastaju složene strukture, na prvom mestu atomska jezgra i sami atomi. Postoje četiri vrste interakcija (sila): gravitaciona, elektromagnetna, jaka nuklearna i slaba nuklearna. One čine da se elementarne čestice i složeniji sistemi sastavljeni od njih, uzajamno privlače, odbijaju ili transformišu u druge.

Za razumevanje strukture materije najvažnije je poznavanje šest elementarnih čestica čije su osnovne karakteristike date u tabeli 1.

Čestica	Oznaka	Masa(kg)	Energija mirovanja, (MeV)	Naelektrisanje
Proton	p	$1,672 \cdot 10^{-27}$	938,2	+
Neutron	n	$1,675 \cdot 10^{-27}$	939,2	0
Elektron	$e^-$	$0,911 \cdot 10^{-30}$	0,511	-
Pozitron	$e^+$	$0,911 \cdot 10^{-30}$	0,511	+
Neutrino/antineutrino	$\nu, \bar{\nu}$	$\cong 0$	$\cong 0$	0
Foton	$\gamma$	0	0	0

*Tabela 1. Osnovne osobine elementarnih čestica*

## OSNOVNE OSOBINE JEZGRA

Atomsko jezgro je složen fizički sistem koji se sastoji od određenog broja protona i neutrona. Njih na okupu drži jaka nuklearna sila. To je, iako joj je dejstvo ograničeno samo na jezgro, najjača sila u prirodi, dovoljna da savlada ogromna elektromagnetna odbijanja između protona. Mase protona i neutrona su gotovo iste i mnogo (1863 puta) veće od mase elektrona. Zbog toga je masa atoma koncentrisana u jezgru. Gustina jezgra je oko 1015 puta veća od gustine obične materije. Zbog prisustva protona jezgro je pozitivno naelektrisano.

Najvažnije karakteristike jezgra su:

- Redni ili atomski broj ( $Z$ )

Svaki hemijski elemenat karakteriše se određenim brojem protona u jezgru. Označava se slovom  $Z$  i naziva atomski ili redni broj. On definiše položaj datog elementa u Mendeljejevom Periodnom sistemu. Redni broj određuje i broj i raspored elektrona unutar dozvoljenih stanja.

- Broj neutrona ( $N$ ) u jezgru, tj.  $N = A - Z$

- Maseni broj ( $A$ )

Maseni broj predstavlja ukupan broj nukleona (zbir protona i neutrona) u datom jezgru. Označava se slovom  $A$ , tj.  $A = Z + M$ .

Na primer, jezgro radioaktivnog ugljenika koji ima šest protona (atomski broj  $Z = 6$ ) i osam neutrona (neutronska broj  $N = 8$ ) označava se sa  $^{14}_6\text{C}_8$ . Dakle, maseni broj je  $A = Z + N = 14$ . To je radioaktivni nuklid, beta emiter sa vremenom poluraspada od 5730 godina.

U praksi se označavanje jezgara vrši tako što se uz simbol hemijskog elementa navede samo maseni broj, u ovom slučaju  $^{14}\text{C}$ . To je dovoljno da se, uz pomoć Periodnog sistema, odrede ostale karakteristike datog jezgra.

- Energija veze po nukleonu

Masa jezgra je manja od zbira masa nukleona koji ga čine. Ova razlika se naziva defekt mase i, pomnožena sa kvadratom brzine svetlosti  $c^2$ , daje energiju koja se naziva ukupna energija veze jezgra. To je energija koja se oslobodila pri formiranju datog jezgra, odnosno energija koju bi trebalo uložiti da bi se ono rastavilo na slobodne nukleone. Deljenjem ove energije sa ukupnim brojem nukleona dobija se energija veze po nukleonu. Ova

vrednost predstavlja meru stabilnosti datog jezgra. Ukoliko je ona veća, jezgro je stabilnije i obrnuto.

#### - *Stabilnost*

I za jebra, kao i atome, primenjuje se tzv. kvantni model. Po njemu jebra ne mogu biti u bilo kom energetskom stanju, već samo na određenim energetskim nivoima. Postoji više načina da se jezgru saopšti energija. Osim kod radioaktivnog raspada to se može postići bombardovanjem česticama ili fotonima čije su energije dovoljno velike da prodru u jezgro i da mu predaju energiju.

Kada jezgro primi energiju ono se ekscituje - prelazi u više energetsko stanje. Medjutim, tada najčešće nije energetski stabilno. Zato se ono vraća u stabilnije stanje i pri tome emituje višak energije u obliku čestice ili elektromagnetnog zračenja koje se naziva  $\gamma$ -zračenje. Treba ga razlikovati od već pomenutog elektromagnetskog zračenja koje se emituje prilikom preuređenja elektrona u omotaču atoma a koje se naziva X-zračenje. Njihova priroda je ista. Razlika je samo u poreklu. Gama zraci potiču iz jezgra, a X-zraci iz omotača atoma ili pak nastaju interakcijom naelektisanih čestica sa atomom (zakočno zračenje- Bremstrahlung).

Proces deekscitacije se najčešće dešava veoma brzo (reda pikosekunde). Zbog toga je deekscitacija praktično uvek jednovremena sa ekscitacijom. Medjutim, u nekim slučajevima to vreme je produženo, tj. povratak jezgra u osnovno stanje je jako usporen i, u nekim slučajevima, može trajati i mesecima. Ova pojava se naziva izomerija a par osnovno-ekscitovano stanje - izomerna stanja. Označava se malim slovom m iza masenog broja ( $^{99m}\text{Tc}$ ).

## NUKLIDI

Opšti naziv za jedno jezgro je nuklid. Nuklidi se, na osnovu nuklearne stabilnosti mogu podeliti na stabilna i nestabilna. Većina nuklida koji se nalaze u prirodi su stabilni. Medjutim, neki imaju osobinu da spontano prelaze u druge nuklide. Za njih se kaže da su radioaktivni (radionuklidi) a sam proces prelaza naziva se radioaktivni raspad.

Stabilnost nuklida zavisi od odnosa protona i neutrona. Kod nekog hemijskog elementa sa datim brojem protona, broj neutrona u jezgru ne može biti ni prevelik ni premalen. Za lake elemente (maseni broj manji od 20) stabilnost se postiže ukoliko je broj neutrona i protona približno isti. Kod težih jezgara elektrostatičke sile između protona su značajne pa se njihova kompenzacija vrši sve većim brojem neutrona.

Svi nuklidi koji se nalaze u zoni viška neutrona ili viška protona su nestabilni (radioaktivni) i teže da dodju u energetski stabilnije stanje. To se postiže emisijom neke od čestica ( $\alpha$  ili  $\beta$ ). Novi nuklid (potomak) ima različit atomski, a u nekim slučajevima različit i maseni broj. Potomak može biti stabilan, što je redje. Najčešće je i potomak radioaktivan pa se dešava deekscitacija uz emisiju jednog ili više gama kvanata. Kod težih jezgara dolazi do fisije pri kojoj se radionuklid roditelj cepa na dva, najčešće nejednaka dela.

Nuklidi se, osim po stabilnosti, mogu podeliti i prema broju njihovih protona i neutrona:

*Izotopi* su jebra koja imaju isti broj protona a razlikuju se po broju neutrona. To su nuklidi istog hemijskog elementa tj. nalaze se na istom mestu u Periodnom sistemu. U pogledu

hemijskih osobina nema razlika i njihovo razdvajanje po masi se vrši posebnim tehnikama. Mogu biti stabilni i radioaktivni (radioizotopi). Maseni odnos izotopa kod stabilnih nuklida je uvek konstantan i naziva se izotopska obilnost. Neki elementi (B, F, Na, Al, I) imaju samo po jedan stabilni izotop i nazivaju se *monoizotopni elementi*. Ostali imaju po dva i više stabilnih nuklida. Na primer, vodonik ima dva stabilna izotopa: laki vodonik  $^1\text{H}$  koga u prirodnoj smeši ima 99,985% i teški vodonik  $^2\text{H}$  ili deuterijum (D) koga ima 0,01492%. U prirodi postoji i treći izotop koji nastaje nuklearnim reakcijama. To je  $^3\text{H}$  ili tricijum koji je  $\beta$ -emiter sa vremenom poluraspada od 12,3 godina. Molibden ima sedam stabilnih izotopa:  $^{92}\text{Mo}$ (15,84%),  $^{94}\text{Mo}$ (9,04%),  $^{95}\text{Mo}$ (15,72%),  $^{96}\text{Mo}$ (16,53%),  $^{97}\text{Mo}$ (9,46%),  $^{98}\text{Mo}$ (23,78%) i  $^{100}\text{Mo}$ (9,63%). On ima i devet radioizotopa koji se razlikuju po vrsti radioaktivnog raspada i vremenu poluraspada. Najvažniji je  $^{99\text{m}}\text{Mo}$ ( $T_{1/2} = 66$  h) koji je  $\beta$ -emiter i čijim radioaktivnim raspadom nastaje  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ .

U prirodi atomski broj se kreće od 1 (vodonik) do 92 (uranijum). Samo elementi sa rednim brojem 43 i 69 nemaju stabilne izotope. Svi hemijski elementi imaju zajedno oko 330 stabilnih izotopa. Danas je poznato i više hiljada radioizotopa.

*Izobari* su jezgra koja imaju istu masu ali različiti broj protona i neutrona. To su jezgra različitih hemijskih elemenata.

*Izotoni* su jezgra koja imaju isti broj neutrona a razlikuju se po broju protona pa prema tome i po masi. I to su jezgra različitih elemenata.

*Izomeri* imaju isti broj protona i neutrona, dakle isti redni broj i istu masu ali se razlikuju po nuklearnim osobinama. Primer su  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  i  $^{99}\text{Tc}$ . Prvi je u višem energetsom, odnosno u metastabilnom stanju (oznaka m iza masenog broja). On, sa vremenom poluraspada od 6 sati i emisijom  $\gamma$ -kvanta, prelazi u  $^{99}\text{Tc}$  koji je takodje radioaktivan i  $\beta$ -raspadom sa vremenom poluraspada od  $2,14 \times 10^5$  godina prelazi u stabilni  $^{99}\text{Ru}$ .

## RADIOAKTIVNI RASPAD

U posmatranom skupu radionuklida iste vrste nikad se ne zna u kom trenutku će se koje jezgro raspasti. Kaže se da radioaktivni raspad ima stohastičku prirodu. Zna se samo verovatnoća raspada odnosno prosečni broj jezgara koji će se raspasti u određenom vremenskom intervalu (najčešće u jedinici vremena).

### Zakon radioaktivnog raspada

Ako u nekom vremenu  $t$  imamo  $N$  jezgara, u narednom, kratkom, intervalu vremena  $dt$  raspašće se  $dN$  jezgara. Broj jezgara će se smanjiti proporcionalno broju jezgara  $N$  i dužini vremena  $dt$ :

$$dN = -\lambda N \quad (1)$$

gde je  $\lambda$  – konstanta radioaktivnog raspada, koja predstavlja verovatnoću da će se dato jezgro raspasti u jedinici vremena. Dimenzija konstante  $\lambda$  je  $\text{s}^{-1}$  i njena vrednost je eksperimentalno određena za sve poznate radionuklide. Na primer za često korišćeni  $^{131}\text{I}$  ona iznosi 0.086 dnevno (8.6 % na dan).

Uobičajeni izraz za zakon radioaktivnog raspada dobija se integraljenjem (1):

$$N_t = N_0 e^{-\lambda t} \quad (2)$$

gde su:

$N_0$  – broj jezgara u vremenu  $t_0$

$N_t$  – broj jezgara u vremenu  $t$

$t$  – vreme proteklo od početnog vremena  $t_0$

$\lambda$  – konstanta radioaktivnog raspada

Uvodjenjem brzine raspada odnosno aktivnosti (broj raspada u jedinici vremena) dobija se:

$$A_t = A_0 e^{-\lambda t} \quad (3)$$

gde su:

$A_0$  - aktivnost izvora u vremenu  $t=0$ ,

$A_t$  – aktivnost izvora posle nekog vremena  $t$

Odnos konstante  $\lambda$  i vremena poluraspada  $t_{1/2}$ , uz uslov da je  $t = t_{1/2}$  i  $N_t = N_0/2$ , je:

$$t_{1/2} = \frac{0,69315}{\lambda} \quad (4)$$

Vrednosti vremena poluraspada kreću se u intervalu od milionitog dela sekunde do biliona godina.

### Jedinice za merenje aktivnosti

Po međunarodnom sistemu jedinica (SI) jedinica za aktivnost radioaktivnih izvora je bekerel (Bq) koji odgovara jednom raspadu u sekundi.

U tabeli 2 date su prefiksi za SI jedice:

Faktor	Prefiks	Simbol	Faktor	Prefiks	Simbol
$10^{18}$	exa	E	$10^{-3}$	mili	m
$10^{15}$	peta	P	$10^{-6}$	mikro	$\mu$
$10^{12}$	tera	T	$10^{-9}$	nano	n
$10^9$	giga	G	$10^{-12}$	Piko	p
$10^6$	mega	M	$10^{-15}$	femto	f
$10^3$	kilo	k	$10^{-18}$	Atto	a

Tabela 2: Prefiksi koji se koriste uz SI jedinice

Vansistemska jedinica koja se i dalje sreće u praksi je kiri (Ci) koji odgovara  $1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq}$ .

## VRSTE RADIOAKTIVNOG RASPADA

### Alfa raspad

Alfa raspad je energetski moguć samo kod težih radionuklida.  $\alpha$ -čestica se sastoji od dva protona i dva neutrona (jezgro helijuma). Pošto je to jedina čestica koja pri ovom raspadu



izleće iz jezgra, svaki  $\alpha$ -emiter ima tačno određenu energiju. Prema tome, njihov spektar je monoenergetski (diskretan). Energija  $\alpha$ -čestica je vrlo visoka i iznosi 4-8 MeV.

Primer takvog raspada je reakcija  $^{226}_{86}\text{Ra} \rightarrow ^{222}_{84}\text{Rn} + ^4_2\alpha$ . Menjaju se jezgro i atom. Potomak se pomera za dva mesta ulevo u Periodnom sistemu ( $Z \rightarrow Z-2$ ) a maseni broj za četiri ( $A \rightarrow A-4$ ).

Najvažniji  $\alpha$ -emiteri u nuklearnoj medicini su  $^{211}\text{At}$ ,  $^{212}\text{Bi}$  i  $^{213}\text{Bi}$  koji se koriste pri tretmanu leukemije. Potrebno je istaći da su pri rukovanjima sa  $\alpha$ -emiterima potrebne posebne mere predostrožnosti da bi se sprečilo njihovo nekontrolisano unošenje u organizam.

## Beta raspadi

Beta raspadi se odigravaju se kod jezgara kod kojih postoji neravnoteža u sadržaju protona i neutrona te se proton pretvara u neutron ili obrnuto. Prema smeru ove promene i načinu njenog odigravanja razlikuju se  $\beta^-$  ("beta minus"),  $\beta^+$  ("beta plus" ili pozitronski) raspadi i elektronski zahvat (EC). Kod svih, rezultat raspada je promena rednog broja jezgra dok maseni broj ostaje isti.

*Beta minus* ( $\beta^-$ ) raspad odigrava se u jezgru u kome postoji višak neutrona i energetski bi bilo povoljnije da to bude proton. Promena se odigrava po šemi  $n \rightarrow p + e^- + \bar{\nu}$  gde je  $\bar{\nu}$  antineutrino. Potomak ima atomski broj za jedan veći od roditelja pa je u Periodnom sistemu pomeren za jedno mesto udesno ( $Z \rightarrow Z+1$ ).

Ovaj tip raspada je tipičan za radionuklide nastale ( $n, \gamma$ ) reakcijom gde se neutron prisajedinjuje nekom stabilnom jezgru. Pošto su ( $n, \gamma$ ) reakcije najvažnije pri proizvodnji radionuklida u reaktoru, ovaj načina beta raspada je i najčešći. Pošto pri raspadu antineutrino odnosi deo energije, spektar  $\beta^-$ -čestica je kontinualan. Za svaki beta emiter karakteristična je maksimalna energija beta čestica kada elektron odnosi svu energiju. Iako najmanji broj elektrona ima ovu energiju, njena vrednost se navodi u tablicama. Najverovatniji raspad je kada elektron odnosi oko 1/3 maksimalne energije a neutrino ostatak.

Pri *beta plus* ( $\beta^+$ ) raspadu iz jezgra se emituje pozitron  $e^+$ , nastao u jezgru reakcijom  $p \rightarrow n + e^+ + \nu$  gde je  $\nu$  neutrino. Potomak se pomera za jedno mesto ulevo u Periodnom sistemu ( $Z \rightarrow Z-1$ ). Nastali pozitron ima kratak domet u materijalu koji, na primer, u mekom tkivu iznosi nekoliko milimetara. Pri usporavanju do termičkih energija naglo raste verovatnoća njegove interakcije sa negativnim elektronom. Dolazi do pojave anihilacije elektronskog para i dobijaju se dva fotona energija od po 511 keV koji se razleću pod uglom od  $180^\circ$ . Pozitronski emiteri se zbog pogodne energije anihilacionog zračenja lako detektuju.

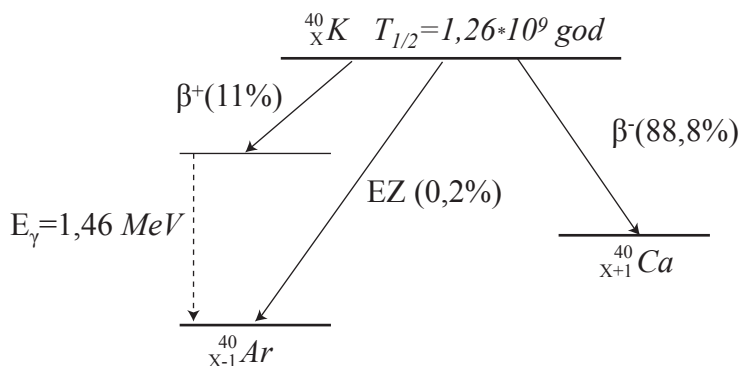
Pozitronski emiteri nalaze primenu u dijagnostičkoj nuklearnoj medicini. Dobijaju se u ciklotronima tako što se odgovarajuće mete bombarduju snopom ubrzanih čestica, najčešće protonima. Najvažniji su:  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  i  $^{18}\text{F}$  [8-10].

Alternativa  $\beta^+$  raspadu je *elektronski zahvat* pri kojem jezgro zahvata jedan od atomskih elektrona. Najčešće se to odigrava sa elektronom sa K ljuske pa se ovaj tip raspada naziva i K-zahvat. U jezgru dolazi do reakcije  $p + e^- \rightarrow n + \nu$ . Proton se pretvara u neutron tako da su promene jezgra i atoma iste kao i kod pozitronskog raspada. Spektar pozitronskih emitera je (zbog neutrina) takodje kontinualan. Pri ovom raspadu nema emisije zračenja (osim neutrina



koji se ne može detektovati). Upražnjeno mesto u K-ljusci popunjava se drugim elektronima što je praćeno emisijom X zraćenja.

Na slici 4, kao primer, data je šema raspada radionuklida  $^{40}_{X}K$  kod kojeg postoje sve tri pomenute vrste beta raspada.



Slika 4. Šema raspada prirodnog radionuklida  $^{40}K$

Treba napomenuti da su slučajevi da raspadom nastaje stabilni potomak retki. Primer je  $^{32}P$  koji,  $\beta^-$  raspadom, prelazi u stabilni  $^{32}S$ . To je tako zvani čisti  $\beta^-$  raspad. Najčešće, potomak je takodje radioaktivan a uz to postoji više načina raspada, kao što je to pokazano na slici 4. Šeme raspada mogu biti vrlo komplikovane i moraju se računati i verovatnoće raspada po pojedinim kanalima (faktor grananja).

### Spontana fisija

Ovaj tip raspada karakterističan je za najteža jezgra, uglavnom transurane. Dolazi do trenutnog cepanja jezgra na lakša jezgra (najčešće dva), pri čemu se emituju dva do tri neutrona i  $\gamma$ -zraćenje. Nemaju značaja za primenu u nuklearnoj medicini

## IZVORI JONIZUJUĆEG ZRAĆENJA

### Prirodna radioaktivnost

U prirodi postoji izvestan broj radioaktivnih jezgara koji se mogu grupisati u tri radioaktivna niza ili porodice (uranijumova, torijumova i uranoaktinijumova). Prvi članovi porodica,  $^{238}U$  ( $T_{1/2} = 4,41 \cdot 10^9 \text{ god}$ ),  $^{232}Th$  ( $T_{1/2} = 1,39 \cdot 10^{10} \text{ godina}$ ) i  $^{235}U$  ( $T_{1/2} = 7,13 \cdot 10^8 \text{ godina}$ ), imaju dovoljno dugo vreme poluraspada u poredjenju sa starošću naše planete tako da su preživeli vreme od nastanka zemlje. Oni se nazivaju *primarni prirodni radioaktivni elementi*. Njihovim raspadom započinje formiranje čitavih serija radionuklida koji prelaze jedan u drugi i završavaju se u nekom od stabilnih nuklida olova. Na primer, lanac raspada  $^{238}U$  ima 14 radioaktivnih proizvoda a završava se u stabilnom nuklidu olova -  $^{206}Pb$ .

Na rednom broju 86 sva tri niza imaju gasoviti proizvod. U uranijumovom nizu to je radon  $^{222}\text{Rn}$  ( $T_{1/2} = 1622$  godina) koji je  $\alpha$ -emiter. On, kao gas, prodire kroz stene i druge materijale i akumulira se u zatvorenim prostorima. Njegova aktivnost se kreće od oko 40 Bq/L u bunarima do 1000 Bq/L u dubokim izvorima. U vazduhu iznad mora ima ga malo, a iznad kopna aktivnost mu varira oko srednje vrednosti od 0,2 Bq/m<sup>3</sup>.

Postoje i tragovi elemenata koji pripadaju četvrtoj – neptunijumovoj- porodici gde  $^{237}\text{Np}$  ( $T_{1/2} = 2,2 \times 10^6$  godina).

Pored navedenih, u prirodi se nalazi još nekoliko radionuklida, kao što je:  $^{40}\text{K}$  ( $T_{1/2} = 1,3 \times 10^9$  godina). Kalijum u prirodi sadrži 0,012%  $^{40}\text{K}$ . Ovaj, kao i drugi radionuklidi se koriste se kao geološki časovnici za određivanje apsolutne starosti minerala, stena, itd. U atmosferi se, kao rezultat nuklearnih reakcija u prirodi nalazi i :  $^3\text{H}$  ( $T_{1/2} = 12,3$  godina),  $^{14}\text{C}$  ( $T_{1/2} = 1,77 \times 10^{11}$  godina, itd.

Čovek je neprekidno izložen delovanju prirodnog nuklearnog zračenja (fon). Ono za čoveka ima dve komponente: spoljašnju koja potiče od kosmičkog zračenja, iz zemljišta i materijala zgrada, i unutrašnju komponentu koja potiče od radionuklida unetih inhalacijom (vazduh) ili ingestijom (voda i hrana). U tabeli 3 dato je prosečno godišnje izlaganje stanovništva od prirodnih radionuklida.

Izvor izlaganja	Izlaganje		
	Spoljašnje (mSv)	Unutrašnje (mSv)	Ukupno (mSv)
Kosmički zraci	0,301		0,301
Radionuklidi iz kosmosa		0,015	0,015
$^{40}\text{K}$	0,120	0,180	0,300
$^{87}\text{Rb}$		0,006	0,006
$^{238}\text{U}$ sa potomcima	0,09	0,914	1,004
$^{232}\text{Th}$ sa potomcima	0,14	0,186	0,326
UKUPNO:	0,65	1,34	2,0

**Tabela 3: Prosečno godišnje izlaganje stanovništva od prirodnih radionuklida**

Iz vasiona uglavnom stižu brzi protoni,  $\alpha$ -čestice i teški joni čijom interakcijom sa atomima atmosfere nastaju različiti radioaktivni proizvodi. Na površini zemlje dominantni su  $\gamma$ -zraci čiji je doprinos godišnjoj efektivnoj dozi 0,3 mSv. Na svakih 1500 m nadmorske visine ova vrednost se udvostručuje. Na primer, na letu Beograd-Njujork dodatni doprinos izlaganju ljudi zbog ove komponente je 0,04 mSv.

U zemljištu dominiraju potomci  $^{238}\text{U}$  i  $^{232}\text{Th}$  kao i  $^{40}\text{K}$ . Oni se nalaze i u građevinskom materijalu, biljkama, podzemnim vodama, vazduhu i čovečijem telu. Morska voda sadrži malu količinu radionuklida, dok podzemne i nadzemne vode sadrže veće koncentracije  $^{238}\text{U}$  i njegovih potomaka. Svi pomenuti radionuklidi nalaze se i u biljkama i životinjama, a otuda i u čoveku. *Osnovni radionuklid u telu čoveka (mišići) je  $^{40}\text{K}$  sa srednjom koncentracijom od oko 60 Bq/kg, što daje godišnji doprinos efektivnoj dozi od oko 0,2 mSv. Svi ostali radionuklidi zakedno imaju oko dva puta veći doprinos.*

## **Veštačka radioaktivnost**

Radionuklidi za praktičnu primenu pa i oni koji se koriste u medicini, nastaju nuklearnim reakcijama koje se odigravaju u nuklearnim reaktorima ili akceleratorima (najčešće ciklotronima). Ovde se koristi ne baš adekvatan naziv «veštačka» radioaktivnost čime se označava da radionuklidi nastaju nuklearnim reakcijama u nuklearnim mašinama. Pri tim reakcijama jezgro mete reaguje sa nekim drugim jezgrom, elementarnim česticama ili gama fotonima visokih energija.

U praksi radionuklidi za primenu u nuklearnoj medicini dobijaju se:

- u nuklearnim reaktorima reakcijama jezgara mete sa neutronim ili separacijom od proizvoda nuklearne fisije,

- u akceleratorima, reakcijama sa naelektrisanim česticama, i

- iz radionuklidnih generatora kod kojih se radionuklid-predak dobija na jedan od gore navedenih načina.

Osnovni elementi proizvodnje radionuklida su:

a) Izbor nuklearne reakcije i izbor i pakovanje materijala mete

Zavise od nuklearne mašine. U reaktoru se po pravilu koriste čvrste mete, obično u obliku oksida. U ciklotronu meta može biti u sva tri agregatna stanja.

b) Ozračivanje u reaktoru ili ciklotronu

Prinos nuklearne reakcije zavisi pre svega od fluksa neutrona u reaktoru odnosno vrste i jačine snopa u ciklotronu. Nakon teoretskog proračuna najčešće je potrebna eksperimentalna provera.

c) Radiohemijska obrada ozračenog mete vrši se u posebno konstruisanim radiohemijskim laboratorijama

d) Kontrola kvaliteta i primena

Radionuklidi se direktno ili u obliku radiofarmaceutika primenjuju u dijagnostičkoj i terapijskoj nuklearnoj medicini.

## **Nuklearni reaktor**

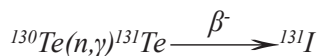
Komercijalna proizvodnja radionuklida u reaktorima obavlja se u istraživačkim ili namenski konstruisanim reaktorima. U svetu su 2003.godine u radu bila 278 istraživačka reaktora od kojih je 73 korišćeno za rutinsku proizvodnju radionuklida.

*Primarno nuklearno gorivo* za reaktore je  $^{235}\text{U}$  koji se odvaja iz prirodnog uranijuma koga u litosferi ima prosečno 0.5-5 g/t zemljišta.

Prirodni uranijum ima tri radioizotopa:  $^{234}\text{U}$  (0,06%),  $^{235}\text{U}$  (0,72%) i  $^{238}\text{U}$  (98,28%). Kao gorivo najčešće se koristi uranijum sa povećanim sadržajem (“obogaćenom”) u radioizotopu  $^{235}\text{U}$ . U cilju “obogaćivanja” vrši se njegova ekstrakcija iz prirodnog uranijuma sve dok mu sadržaj ne padne ispod 0.2-0.3%. Ono što ostane je tako zvani *osiromašeni uranijum (OU)* [11]. On je “osiromašen” u pogledu prisustva  $^{235}\text{U}$ , ali je “obogaćen” u  $^{238}\text{U}$  (preko 99%).

Ozračivanje uzoraka u cilju proizvodnje radionuklida vrši se u horizontalnim i vertikalnim kanalima u jezgri, moderatoru ili grafitnom reflektoru u zavisnosti od potrebnog fluksa neutrona.

Glavne nuklearne reakcije u reaktoru odigravaju se sa termičkim neutronima pri kojima nastaje radionuklid jezgra mete i emituje se jedan  $\gamma$ -kvant. To su tako zvane (n, $\gamma$ ) reakcije kojima se dobija najveći broj komercijalnih radionuklida. Njihov nedostatak je niska specifična aktivnost. Postoje i izuzeci, kao što je reakcija za dobijanje vrlo važnih radionuklida joda –  $^{125}\text{I}$  i  $^{131}\text{I}$ . Jod-131 se dobija na sledeći način:



Pri reakciji se prvo nagradi radioaktivni  $^{131}\text{Te}$  od koga,  $\beta^-$ -raspadom nastaje  $^{131}\text{I}$ . Pošto su to dva različita hemijska elementa, separacija je vrlo efikasna i dobija se  $^{131}\text{I}$  u obliku «bez nosača».

Od radionuklida interesantnih za nuklearnu medicinu (n, $\gamma$ ) reakcijama dobijaju se i  $^{51}\text{Cr}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{198}\text{Au}$ , itd [12,13].

Drugi način za komercijalno dobijanje velikih aktivnosti radionuklida je separacija od proizvoda fisije uranijuma u nuklearnom reaktoru. Dva najvažnija primera su  $^{131}\text{I}$  i  $^{99}\text{Mo}$  [14,15].

Pored (n, $\gamma$ ), za proizvodnju radionuklida koriste i reakcije (n,p) kojom se, na primer, dobija  $^{32}\text{P}$  preko reakcije  $^{32}\text{S}(n,p)^{32}\text{P}$  i (n, $\alpha$ ) kojom se proizvodi tricijum ( $^3\text{H}$ ) reakcijom  $^6\text{Li}(n,\alpha)^3\text{H}$ .

U reaktorima se dobijaju i radionuklidi koji se primenjuju u radiologiji za terapiju kao što je  $^{60}\text{Co}$ .

### Akcelerator

Za odvijanje nuklearnih reakcija sa naelektrisanim česticama potrebno je da one imaju dovoljnu energiju za savladivanje potencijalne barijere koju stvaraju Kulonove elektrostatičke odbojne sile. Za proizvodnju radionuklida koriste se pozitivno naelektrisane čestice: protoni (jezgra  $^1\text{H}$ ), deuteroni (jezgra  $^2\text{H}$ ), jezgra helijuma ( $^3\text{He}$ ) i  $\alpha$ -čestice ( $^4\text{He}$ ). Potrebnu energiju dobijaju ubrzavanjem u električnom polju. Najčešći tip akceleratora za proizvodnju radionuklida su ciklotroni kod kojih se joni kreću po približno spiralnoj putanji.

Nuklearne reakcije u ciklotronu koriste se za dobijanje niza radionuklida koji se primenjuju u dijagnostičkoj nuklearnoj medicini. Gama emiteri – kao što su  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$  i drugi, koriste se za SPET (Single Photon Emission Tomography). Velika prednost ciklotrona je u tome što se mogu dobiti i pozitronski emiteri za pozitronsku emisiju tomografiju (PET - Positron Emission Tomography), koja predstavlja najsavremeniju tehniku u diagnostici. Najvažniji pozitronski emiteri su  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ . Primenu nalaze i  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{81}\text{Rb}$ , i mnogi drugi [4, 7-9].

Akceleratori se koriste i u terapiji. Linearni se primenjuju u terapiji brzim elektronima, a ciklotroni za terapiju brzim protonima i neutronima.

### Radionuklidni generator

Jedan od bitnih uslova za uspešnu i rutinsku primenu radionuklida je njegovo vreme poluraspada. Kratkoživeći radionuklidi (reda nekoliko časova i manje) zahtevaju visoke troškove proizvodnje i velike gubitke na aktivnosti tokom transporta do korisnika. Pod

određenim uslovima, ovi nedostaci mogu se eliminisati korišćenjem radionuklidnih generatora. Osnovni uslov je da postoji radioaktivni predak dužeg vremena poluraspada čijim raspadom nastaje traženi kratkoživeći radionuklid-potomak. Generator je radiohemijski uređaj u kome je predak vezan za pogodan nosač. Njegovim raspadom nastaje potomak čija se separacija vrši kod korisnika koji je često udaljen od mesta proizvodnje.

Najpoznatiji radionuklidni generator je  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Predak je  $^{99}\text{Mo}$  ( $T_{1/2} = 66 \text{ h}$ ). U praksi se koristi  $^{99}\text{Mo}$  dobijen fisijom uranijuma koji je adsorbovan na  $\text{Al}_2\text{O}_3$ . To je neorganski adsorbens otporan na zračenje i biološku kontaminaciju. Periodična separacija  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (eluiranje) vrši se propuštanjem fiziološkog rastvora (0,9% NaCl) kroz kolonu [16-18].

Tehnecijum-99m je najvažniji dijagnostički radionuklid kome nuklearna medicina u najvećoj meri duguje svoj današnji status. Koristi se ili direktno iz eluata odnosno u obliku pertehnetata –  $^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-$ , ili u obliku  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -radiofarmaceutika [19].

### Najvažniji radionuklidi za primenu u medicini

Radionuklidi se u medicini koriste u dva oblika:

*-otvoreni izvori zračenja za dijagnostiku i terapiju*

To su radiofarmaceutici koji imaju afinitet prema određenim organima ili tkivima. Koriste se ili u dijagnostici ili terapiji pri kojoj se u tkivima tumora ili organa selektivno deponuju određene doze jonizujućeg zračenja.

Najvažniji radionuklidi koji se dobijaju u nuklearnom reaktoru:

$^{32}\text{P}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{99}\text{Mo}$  (fisija)  $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{117\text{m}}\text{Sn}$ ,  $^{125}\text{I}$  (fisija ili ozračivanje ksenona),  $^{131}\text{I}$  (fisija ili ozračivanje telura),  $^{153}\text{Sm}$ ,  $^{165}\text{Dy}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{188}\text{Re}$ ,  $^{198}\text{Au}$

Najvažniji radionuklidi koji se dobijaju u ciklotronu:

$^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{94\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{103}\text{Pd}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$

Najvažniji radionuklidni generatori za dobijanje kratkoživećih potomaka:

$^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ ,  $^{81}\text{Rb}/^{81\text{m}}\text{Kr}$ ,  $^{87}\text{Y}/^{87\text{m}}\text{Y}$ ,  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{188}\text{W}/^{188}\text{Re}$

*-zatvoreni izvori zračenja za teleterapiju*

Ciljni organ ili tkivo ozračuju se X- ili  $\gamma$ -zracima. Najvažniji su  $^{60}\text{Co}$ ,  $^{137}\text{Cs}$  i  $^{192}\text{Ir}$  koji se dobijaju u nuklearnom reaktoru.

### LITERATURA

1. Draganić I (glavni urednik): Radioaktivni izotopi i zračenja. Knjiga I: Opšti pojmovi (Treće izmenjeno i dopunjeno izdanje). RO Institut za nuklearne nauke "Boris Kidrič" Vinča. OOUR Centar za permanentno obrazovanje "Škola", 1981.
2. Vujošević S: Atom, radioaktivnost i jonizujuće zračenje. U: Vanlić-Razumenić N, ur. Radiofarmaceutici, sinteza, osobine, primena. Beograd: Velarta, 1998: 3-23.
3. McGraw-Hill Encyclopedia of Chemistry. Parker SP, ed. New York: McGraw Hill Book Company, 1983.
4. Vučina J, Vuksanović Lj. Diagnostic and therapeutic radioisotopes: Selection and production. U: Proceedings of the Third International Yugoslav Nuclear Society Conference: 2000 Oct 2-5; Belgrade, 2000: 509-12.

5. Stöcklin G, Qaim SM, Rösch F. The impact of radioactivity on medicine. *Radiochim Acta* 1995; 70/71: 249-72.
6. Vranješ-Djurić S, Čomor JJ, Orlić M. Primena alfa i beta emitera u radioimunoterapiji tumora. U: Zbornik radova XXI Simpozijuma Jugoslovenskog društva za zaštitu od zračenja: 2001 Okt 10-12; Kladovo: 2001: 239-242.
7. Ruth TJ. Criteria for the selection, production and use of radionuclides for diagnosis and therapy. Technetium, Rhenium and other metals (M Nicolini, E Mazzi, eds), SGE Editoriali—Italy, 2002, pp.297-303.
8. Vučina J. Proizvodnja radionuklida za primenu u nuklearnoj medicini. U: Vanlić-Razumenić N, ur. *Radiofarmaceutici, sinteza, osobine, primena*. Beograd: Velarta, 1998: 27-44.
9. Lambrecht RM. Development in radioisotope production and labelling of radiopharmaceuticals. Vienna: IAEA-TECDOC-1029, 2000: 367-372.
10. Weiner RE, Thakur ML. Metallic radionuclides: Applications in diagnostic and therapeutic nuclear medicine. *Radiochim Acta* 1995; 70/71: 273-287.
11. Orlić M. Osiromašeni uranijum kao nusprodukt nuklearne tehnologije. U: Zbornik radova XLIV Konferencije za ETRAN: 2000 Sept 26-29; Sokobanja, 2000: 35-42.
12. Vučina VJ, Vuksanović Lj, Dobrijević R. Production of radionuclides in nuclear reactor. In: Antić DP, ed. *Proceedings of the Second International Yugoslav Nuclear Society Conference: 1998 Sept 28-Oct 1; Belgrade (Yu)*, 1998: 545-8.
13. Vučina JL, Lukić DM, Stoilković MS. Separation of tungsten and rhenium. *J Serb Chem Soc* 2004; 69: 683-8.
14. Vučina J. Recent developments in the large scale production of Mo-99 and Tc-99m. U: *Proceedings of the Third International Yugoslav Nuclear Society Conference: 2000 Oct 2-5; Belgrade*, 2000: 513-16.
15. Vuksanović Lj, Vučina J, Lazić E. Radionuklidi za primenu u tireoidologiji, U: Spužić I, ur. *Drugi naučni skup o štitastoj žlezdi- Zlatibor 2000*. Beograd: Institut za štitastu žlezdu i metabolizam «Zlatibor», 2000: 259-267.
16. Vučina J. Technetium-99m production: Available options and future prospects. *J Serb Chem Soc* 1998; 63: 319-347.
17. Vučina J. Radionuklidni generator molibden-99/tehnećijum-99m: Status i perspektive. U: Vučina J. ur. *Tehnećijum-99m generator na bazi molibdena-99 visoke specifične radioaktivnosti, Proizvodnja, kontrola i vidovi primene*. Beograd: Institut za nuklearne nauke “Vinča”, 2003: 23-50.
18. Vučina J. Radionuklidni generatori. U: Zbornik radova XLVI konferencije za ETRAN: 2002 Jun 3-6; Banja Vrućica, 2002: 58-61.
19. Djokić D. Tehnećijum u radiofarmaciji. U: Vučina J. ur. *Tehnećijum-99m generator na bazi molibdena-99 visoke specifične radioaktivnosti, Proizvodnja, kontrola i vidovi primene*. Beograd: Institut za nuklearne nauke “Vinča”, 2003: 85-116.

## JONIZUJUĆA ZRAČENJA OSOBINE, INTERAKCIJA SA MATERIJOM I DOZIMETRIJA

*Jovan Stanković*

*Institut za biofiziku, Medicinski fakultet u Beogradu, Višegradska 26/II*

*e-mail: jovs@beotel.yu*

## IONIZING RADIATIONS PROPERTIES, INTERACTIONS WITH SUBSTANCE AND DOSIMETRY

*Jovan Stanković*

*Institut of Biophysics, Medical Faculty, Belgrade*

### SAŽETAK

Pregled opštih osobina jonizujućih zračenja, način delovanja na materiju, osnovne dozimetrijske veličine kojima se kvantifikuje jonizujuće zračenje i način detekcije i merenja, prikazan je na jedan generalizovani, čitaocu lako razumljiv i u praksi lako primenljiv način.

**Ključne reči:** jonizujuće zračenje, dozimetrija

### ABSTRACT

A review on general properties of ionizing radiations, their interactions with substance, the basic dosimetric concepts, as well as, practical measurement equipment is presented in general, easy to adopt and apply manner.

**Key words:** ionizing radiation, dosimetry

<i>KORPUSKULARNO (čestično)</i>	<i>ELEKTROMAGNETNO (fotonsko)</i>
alfa zračenje	ultraljubičasto zračenje <sup>3</sup>
beta zračenja	gama zračenje
monohromatsko elektronsko zračenje (X-zračenje)	rendgensko zračenje
protonsko zračenje	
jonska zračenja	
neutronska zračenje	

**Tabela I. Vrste jonizujućih zračenja<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Proces jonizacije se javlja kada se materiji preda dovoljno energije, pri čemu dolazi do izbacivanja jednog ili više elektrona iz atoma tj. molekula. Tom prilikom uvek nastaje pozitivni jon. izbačeni elektron poseduje određenu kinetičku energiju i zato može da nastavi da jonizuje sredinu kroz koju prolazi. Ovaj proces se naziva sekundarna jonizacija. Pored jonizacije, često se javlja i efekat ekscitacije kada jedan elektron iz omotača atoma primi dovoljnu količinu energije i pređe na drugi, viši energetski nivo.

<sup>2</sup> Alfa, beta i gama zraci emituju se iz jezgra radioaktivnih atoma, pa se još nazivaju i radioaktivno zračenje. Ostala jonizujuća zračenja se veštački generišu.

<sup>3</sup> Uslovno uzevši UV zračenje se može svrstati u jonizujuće zračenje zbog toga što ono može izazvati jonizaciju molekula i atoma u pojedinim kristalima.



## OPŠTI UVOD

Jonizujuće zračenje je ono zračenje koje može da izazove jonizaciju<sup>1</sup> materije kroz koju prolazi, bilo direktnim dejstvom na samu materiju, bilo dejstvom nastale sekundarne radijacije. Pojam jonizujućeg zračenja obično je vezan za ona zračenja koja poseduju višestruko veću energiju od one potrebne za ekscitaciju i jonizaciju atoma i molekula (4-35 eV). Jonizaciju materije može da izazove prolaz brzih naelektrisanih čestica, prolaz elektromagnetnog X- i  $\gamma$ -zračenja, kao i neutronske zračenje. U tabeli I dat je prikaz moguće podele jonizujućih zračenja prema osobinama.

Pored toga što jonizujuća zračenja predstavljaju jedan dokazno opasan mutageni agens, ona se koriste u medicini<sup>4</sup>, industriji i za potrebe bezbednosti. Uslovi korišćenja jonizujućih zračenja u bilo kojoj grani ljudske delatnosti su definisani: opravdanošću primene (cena-korist), neophodnošću prevencije pojave akutnih nestohastičkih efekata, mogućnošću smanjenja radiacionog rizika (verovatnoće pojave stohastičkih efekata), neophodnošću stalne kontrole ozračenosti profesionalno izloženog osoblja i životne okoline. Većinom ovih problema se bavi radiološka zaštita.

Na žalost, čovek svojim čulima ne može da oseti dejstvo jonizujućih zračenja<sup>5</sup>, pa je razvijena jedna posebna oblast fizike (radijaciona fizika) koja se pored ostalog bavi i detekcijom i dozimetrijom (merenjem) jonizujućih zračenja. U stvari dozimetrija je i razvijena kao potreba za kvantifikacijom količine zračenja, na početku u radioterapiji, a zatim u rendgen dijagnostici i nuklearnoj medicini<sup>6</sup>.

Direktna detekcija i merenja intenziteta jonizujućih zračenja u praksi nisu moguća<sup>7</sup>, ali se svi primarni i sekundarni efekti koje izaziva jonizujuće zračenje u nekoj sredini mogu upotrebiti za indirektnu detekciju i dozimetriju, tj. kvantitativnu karakterizaciju jonizujućih zračenja u prostoru.

$\alpha$ , joni	omotač	jonizacija i ekscitacija atoma
	jezgro	rasejanje, nuklearne reakcije
$\beta^-$	omotač	rasejanje, jonizacija i ekscitacija atoma
	jezgro	zakočno X - zračenje
$\beta^+$	omotač	rasejanje, jonizacija i ekscitacija atoma, anihilacija
	jezgro	rasejanje, zakočno X - zračenje

**Tabela II. Mehanizmi delovanja direktno jonizujućeg zračenja na materiju<sup>8</sup>.**

<sup>4</sup> Prema klasifikaciji SZO (lek je supstanca ili proizvod koji se primenjuje da bi se modifikovali ili ispitali fiziološki sistemi ili patološka stanja, a u cilju dobiti čoveka - primaoca). Jonizujuće zračenje predstavlja lek u radiološkoj dijagnostici, radioterapiji i nuklearnoj medicini.

<sup>5</sup> Neke odložene (pretežno nestohastičke), reakcije tkiva, organa i organizma u celini (crvenilo kože, smanjenje broja belih krvnih zrnaca, pojava katarakte, itd.), moguće je primetiti po prestanku ozračivanja kad su intenziteti zračenja bili visoki i/ili ozračivanje trajalo duže vreme.

<sup>6</sup> Samo određena količina određene vrste i energije jonizujućeg zračenja, aplikovana na željeno mesto, može da dovede do očekivanog dijagnostičkog ili terapijskog efekta.

<sup>7</sup> Osim komplikovanim kalorimetrijskim merenjima.

<sup>8</sup> Klasično elastično rasejanje se dešava bez gubitka energije tako da striktno posmatrajući pri rasejanju samo materija deluje na snop zračenja, a ne obrnuto.

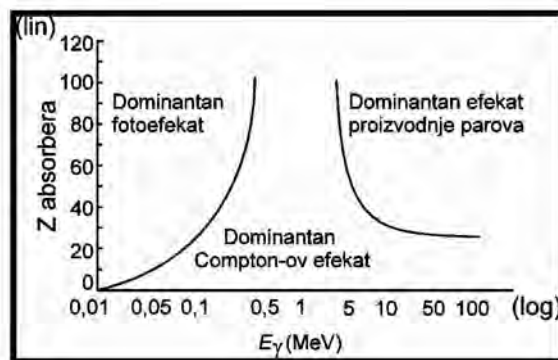


## DEJSTVO JONIZUJUĆEG ZRAČENJA NA MATERIJU

Jonizujuće zračenje deluje na materijal kroz koji prolazi tako što vrši jonizaciju i ekscitaciju molekula i atoma. Principijelno posmatrajući jonizujuća zračenja mogu jonizaciju sredine, kroz koju prolaze, izazvati direktnim dejstvom (naelektrisane čestice - direktno jonizujuća zračenja) ili indirektno (neutroni i fotoni - indirektno jonizujuća zračenja). Mehanizam dejstva direktno jonizujućeg zračenja (Tabela II) je relativno nezavisan od vrste i prirode naelektrisane čestice<sup>9</sup>. Mehanizam dejstva indirektnog jonizujućeg zračenja (X,  $\gamma$  i neutroni) je nešto drugačiji, zavisi od prirode zračenja, ali se na kraju svodi na dejstvo naelektrisanih čestica visokih energija na materijal.

X- i  $\gamma$  zračenje se ne razlikuje po prirodi (oba su elektromagnetni talasi – fotoni<sup>10</sup>) pa im je i dejstvo na materiju isto i, u zavisnosti od energije fotona i vrste materijala kroz koju zračenje prolazi, odvija se preko: fotoelektričnog efekta (unutrašnji), Komptonovog efekta i efekta stvaranja parova (par pozitron-elektron). Na slici 1 dat je prikaz zavisnost tipa interakcije (verovatnoća interakcije) od energije upadnog fotona i rednog broja atoma sredine.

Razumevanje prirode dejstva X- i  $\gamma$  zračenja različite energije na različite materijale od velike je važnosti kako za razumevanje generisanja slike u rendgenskoj dijagnostici i nuklearnoj medicini, tako i efekata koje fotonsko jonizujuće zračenje proizvodi u pacijentu sa stanovišta primene (rendgenska dijagnostika, nuklearna medicina i radioterapija) i zaštite od zračenja<sup>11</sup>.



**Slika 1. Tip interakcije (verovatnoća interakcije) u zavisnosti od energije upadnog fotona i rednog broja atoma sredine. (preuzeto iz ref.3.)**

<sup>9</sup> Osim u slučaju nuklearnih reakcija, gde verovatnoća reakcije zavisi i od prirode naelektrisane čestice i njene kinetičke energije.

<sup>10</sup> X- i  $\gamma$  zračenje se razlikuju samo po poreklu i o bliku spektra. X – zračenje potiče od usporavanja lakih naelektrisanih čestica (elektron, pozitron i proton) u polju jezgra ili elektrona, pri čemu je spektar kontinualan, i od interakcije upadnih naelektrisanih čestica sa elektronima iz unutrašnjih ljuski atoma, pri čemu je spektar X- zračenja linijski (karakterističan za vrstu atoma). Gama zračenje je poreklom iz jezgra atoma i ima linijski spektar. Jedno radioaktivno jezgro, pri deekscitaciji, može emitovati i više gama fotona različite energije, ali je i tada spektar linijski (diskretan).

<sup>11</sup> U rendgenskoj dijagnostici i nuklearnoj medicini koriste se X – i  $\gamma$  zračenja energija 30-150 keV, pa s obzirom na prirodu materijala detektora i pacijenta, dominantni efekti dejstva su foto-efekat i Komptonov efekat. Sa stanovišta radiološke zaštite, ne manje važno mesto zauzima i produkcija Ožeovih elektrona u toku deekscitacije u unutrašnjim nivoima atoma, posle foto-efekta. U radioterapiji dominantan je Komptonov efekat, a pri energijama X-zračenja preko 10 MeV dolazi i do pojave stvaranja parova.

Generalno posmatrajući X- i  $\gamma$  zračenje vrši jonizaciju i ekscitaciju sredine kroz koju prolazi, predajom energije elektronima (sekundarno jonizujuće zračenje).

Kad je energija upadnog fotona veća od energije veze nukleona u jezgru (prosečno oko 8 MeV po nukleonu) moguća je i pojava fotonuklearne reakcije, pri čemu po pravilu nastaju radioaktivna jezgra sa kratkim vremenom poluraspada<sup>12</sup>.

Ostale elastične interakcije fotona sa materijalom, doprinose samo rasipanju primarnog snopa fotonskog zračenja, pri čemu se energija fotona ne menja.

Neutroni, u elastičnim sudarima sa jezgrom atoma materijala gube energiju, pri čemu je taj efekat veoma izražen kod lakših biološki značajnih materijala (voda, veći organski molekuli,...), kada se kao indirektno/sekundarno jonizujuća čestica javlja proton, koji je izbačen iz molekula mete. U interakciji sa jezgrima težih elemenata neutroni vrše ekscitaciju jezgra i/ili se dešavaju nuklearne reakcije, čiji produkti emituju indirektno i/ili direktno jonizujuća zračenja.

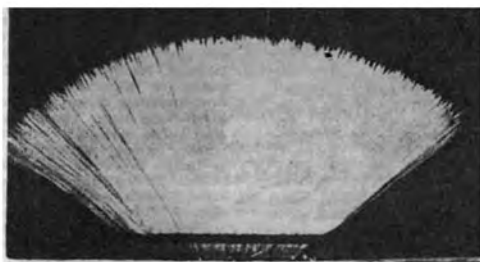
## OSNOVNE VELIČINE KOJIMA SE KARAKTERIŠU JONIZUJUĆA ZRAČENJA

Bez obzira na vrstu i energiju jonizujućeg zračenja, za detekciju, dozimetriju, primenu i zaštitu od jonizujućih zračenja, najbitnije veličine kojima se karakteriše jonizujuće zračenje su: linearni energetska transfer (LET), specifična jonizacija (SJ), trag (oblik putanje), domet (dužina traga).

### Oblik putanje čestice jonizujućeg zračenja

Oblik putanje jonizujuće čestice u nekom materijalu (trag) i njegova dužina (domet) zavise od vrste čestice, njene energije i vrste materijala kroz koji prolazi.

Trag alfa čestice, protona i teških jona u materijalu je prav, osim na samom kraju putanje kada čestica izgubi skoro svu energiju i kada dolazi do zahvata elektrona iz omotača atoma sredine (slika 2). Za istu energiju čestice domet opada sa povećanjem mase čestice (Tabela III).



*Slika 2.  
Izgled traga  $\alpha$  – čestica u  
maglenoj komori*

Trag beta čestica (elektrona i pozitrona) i brzih elektrona u materijalu je izlomljen zbog njihove male mase, a ukupna dužina traga u vazduhu zavisi od energije i može iznositi i nekoliko metara (Tabela III).

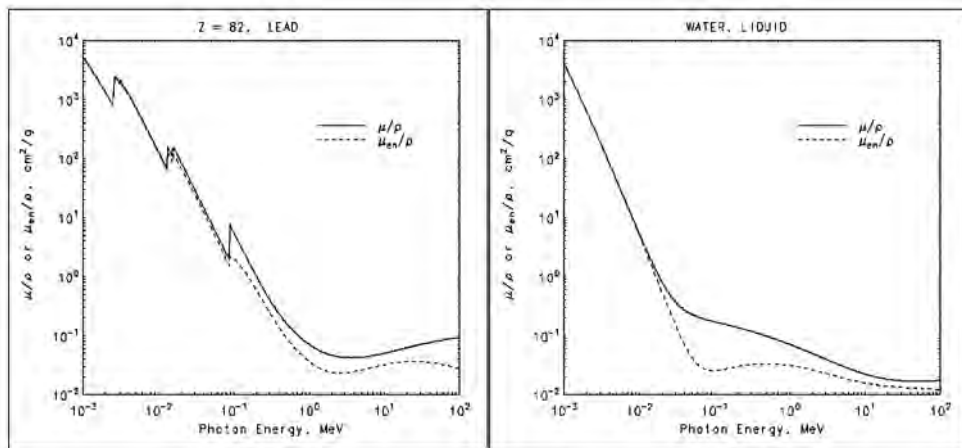
<sup>12</sup> Po pravilu doprinos ukupnom ozračivanju pacijenta od emisije zračenja iz radioizotopa nastalih fotonuklearnim reakcijama u praksi se zanemaruje. Sa stanovišta radiološke zaštite profesionalno izloženih lica, stvaranje radioaktivnih izotopa na ovaj način se ne sme zanemariti.

<sup>13</sup> Za određenu energiju X- i  $\gamma$  zračenja i određeni materijal sredine, postoji određena verovatnoća pojave efekta transfera energije (slika 1). Ukupna verovatnoća apsorpcije energije naziva se koeficijent apsorpcije ( $\mu$ ), a jednaka je zbiru verovatnoća za pojavu foto-efekta, Komptonovog efekta i efekta stvaranja para.

Kod X- i  $\gamma$  zračenja i neutrona, s obzirom na prirodu interakcija, ne može se govoriti o tragu u klasičnom smislu, jer efekti dejstva podležu zakonu verovatnoće (mogu se, ali i ne moraju pojaviti). U slučaju X- i  $\gamma$  zračenja samo se može govoriti o smanjenju intenziteta zračenja, koje se pokorava eksponencijalnom zakonu slabljenja (jedn.1.):

$$I_0 = BI_x e^{-\mu x} \quad (1)$$

gde je  $I_0$  – početni intenzitet,  $I_x$  – intenzitet posle prolaska kroz apsorber,  $x$  – debljina apsorbera,  $\mu$  – linearni koeficijent apsorpcije,  $B$  – faktor umnoženja ( $B = 1$  za uzan snop zračenja). Na slici 3 prikazani su maseni apsorpcioni koeficijenti<sup>14</sup> za olovo i vodu u funkciji energije X- i  $\gamma$  zračenja.



Slika 3. Maseni koeficijenti apsorpcije fotonskog zračenja za olovo i vodu.

Procesi jonizacije i ekscitacije vezani su za predaju energije jonizujuće čestice atomima i molekulima sredine kroz koju zračenje prolazi. Linearni transfer energije (linearni energetska transfer-LET)<sup>15</sup> predstavlja predatu energiju upadnog snopa jonizujućeg zračenja materiji po dužini pređenog puta ( $-\Delta E/\Delta x$ ). Stvarna brzina gubitka energije naelektrisane čestice nije konstantna veličina i raste kako njena energija opada, pa se zbog toga LET definiše kao prosečna vrednost gubitka energije na tragu čestice. Za X-

Vrsta	Energija (Mev)	Domet u vazduhu (cm)	Domet u vodi (mm)	LET uvodi (keV/ $\mu$ m)
e-	10	4200	52	0,19
lp	10	155	1,2	8,3
$\alpha$	10	10	0,11	92
$\gamma$ , X	1	-	-	0,25
ln	0,025-10	-	-	8-70

Tabela III. Uporedne vrednosti značajnih parametara za različite vrste jonizujućih zračenja.

<sup>14</sup> Kada se linearni koeficijent apsorpcije podeli gustinom apsorbera dobija se maseni koeficijent apsorpcije ( $\mu/\rho$ ).

<sup>15</sup> LET se naziva i moć zaustavljanja (S – stopping power).

i  $\gamma$  zračenje LET je relativno nezavistan od energije. Prosečne vrednosti LET-a, u vodi se kreću od oko 0,2 keV/ $\mu$ m za beta i gama zračenje, do oko 100 keV/ $\mu$ m za alfa zrake (Tabela III).

Pri prolasku jonizujućeg zračenja kroz neki material stvaraju se pozitivni joni.<sup>16</sup> Specifična jonizacija (SJ) predstavlja ukupan broj jona koji jonizujuće zračenje proizvede u nekoj sredini po jedinici pređenog puta i zavisi od vrste i energije upadnog zračenja.<sup>17</sup> Specifična jonizacija se teško može odrediti, ali se preko srednje moći zaustavljanja, tj. prosečnog LET, i energije potrebne za stvaranje jednog jonskog para ( $We$ )<sup>18</sup>, može izraziti kao:  $SJ = LET/W_e$ .

## INTERAKCIJE JONIZUJUĆIH ZRAČENJA I MATERIJE

Pri prolasku zračenja kroz materijalnu sredinu dolazi do uzajamnog dejstva zračenja na materiju i dejstva materije na snop zračenja u smislu slabljenja primarnog snopa i promene njegovih osnovnih karakteristika. U Tabeli IV dat je prikaz događaja koji se dešavaju kod interakcije jonizujućih zračenja i materije.

VREME (s)	DOGAĐAJ
10 <sup>-18</sup>	Zračenje putuje od mesta nastanka do molekula.
10 <sup>-15</sup>	Interval između uzastopnih jonizacija.
10 <sup>-14</sup>	Prenos energije na vibraciju u molekulima, disocijacija molekula, nastanak slobodnih radikala i početak jon-molekulskih reakcija.
10 <sup>-12</sup>	Početak difuzije nastalih radikala.
10 <sup>-11</sup>	Nastanak solvatisanog elektrona.
10 <sup>-8</sup>	Nastanak novih molekula.
10 <sup>-5</sup>	Zahvat radikala od strane "hvatača".
1	Većina hemijskih reakcija je završena.
>1	U pojedinim sistemima, kao što su to biološki, post iradijacione reakcije mogu da se nastave tj. produže i na nekoliko dana po ozračivanju.

Tabela IV. Vremenska skala događaja pri dejstvu jonizujućih zračenja na materiju.

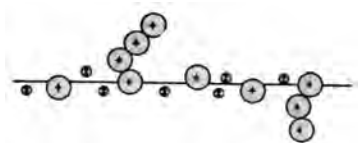
Prostorni raspored događaja oko traga jonizujuće čestice veoma je značajan za razumevanje dejstva zračenja na materijal. Bočno oko putanje jonizujuće čestice (slika 4, prava linija) javljaju se događaji sekundarne jonizacije (bočni događaji)<sup>19</sup> pod uticajem elektrona ( $\delta$ -elektroni/zraci) koji su nastali u toku primarnog dejstva jonizujućih zračenja. Rastojanje između događaja jonizacije može biti od oko 0,2 nm za  $\alpha$ -zračenje (gusta jonizacija) do oko 500 nm za X- i  $\gamma$ -zračenje (retki događaji jonizacije).

<sup>16</sup> i slobodni elektroni.

<sup>17</sup> SJ za  $\alpha$ -zračenje iznosi oko 8000 parova jona/mm u vazduhu, a za  $\beta$ - i  $\gamma$ -zračenje oko 770 parova jona/mm u vazduhu.

<sup>18</sup> Srednja energija potrebna za stvaranje jonskog para (pozitivan jon – slobodan elektron) za vazduh iznosi oko 33,6 eV.

<sup>19</sup> Unutar cilindra koji predstavlja debljinu traga. U stvari vizualizuje se cilindar u kome se dešavaju i primarne i sekundarne jonizacije (vidi sl.2).



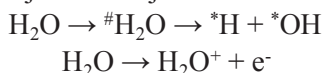
*Slika 4.  
Prostorni raspored događaja  
oko putanje jonizujuće čestice.*

Procesi jonizacije i ekscitacije imaju veliki uticaj na fizičko, hemijsko i biološko stanje materije, jer je predata energija dovoljno velika da može da izazove i raskidanje veza u molekulima, pri čemu nastaju slobodni radikali.<sup>20</sup>

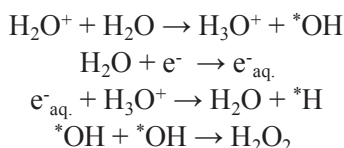
Sa aspekta medicinske primene jonizujućih zračenja i radiološke zaštite, principijelno posmatrajući postoje dva tipa interakcije jonizujućeg zračenja i biološkog sistema: indirektna (preko produkata radiolize prisutnih hemijskih jedinjenja, čija je koncentracija dominantna<sup>21</sup>) i direktna (na biološki aktivan molekul).<sup>22</sup>

### Indirektno dejstvo

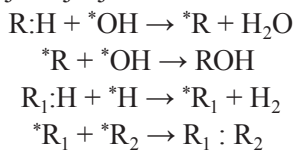
Indirektno dejstvo jonizujućeg zračenja i biološki aktivnih organskih molekula se odvija preko dejstva primarnih i sekundarnih produkata radiolize vode na biološki značajne organske molekule. Proces radiolize vode, pod dejstvom jonizujućeg zračenja, moguće je prikazati nizom radijaciono-hemijskih reakcija kao:



Primarno nastali jonizovani i ekscitovani molekuli<sup>23</sup> stupaju u hemijske reakcije sa ostalim molekulima iz sredine (na primer vodom) pri čemu mogu nastati nove aktivne vrste:



Posmatranjem gore navedenih reakcija, može se zaključiti da kao rezultat radiolize vode nastaju  $\text{}^*\text{H}$  i  $\text{}^*\text{OH}$  radikali. Nastali radikali se mogu rekombinovati među sobom, pri čemu nastaju stabilni molekuli ( $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ili mogu reagovati sa drugim molekulima (organskim) pri čemu nastaju drugi radikali i jedinjenja:



<sup>20</sup> Radikali su izuzetno reaktivne hemijske vrste koje imaju jedan nespareni elektron u valentnom elektronskom nivou.

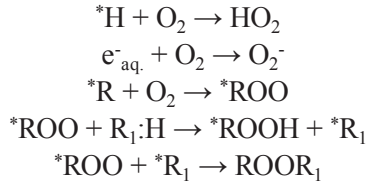
Radikali se obeležavaju sa simbolom (·) koji se može pisati sa leve strane (ili iznad) simbola za radikal (u daljem tekstu radikali će biti obeležavani sa zvezdicom u eksponentu levo od simbola elementa ili hemijske grupe; zvezdica u ovom slučaju označava nespareni elektron u spoljašnjoj ljusci kod radikala).

<sup>21</sup> U slučaju biološkog sistema to je molekul vode.

<sup>22</sup> DNK.

<sup>23</sup> Ekscitovani molekuli će biti obeleženi znakom # u eksponentu sa leve strane molekulske formule.

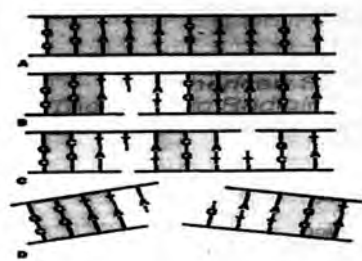
Eksperimentalno je utvrđeno da povećana koncentracija kiseonika pojačava dejstvo jonizujućih zračenja na biološke sisteme. Molekul kiseonika poseduje dva nesparena elektrona u poslednjem energetskom nivou<sup>24</sup>, lako “hvata” radikale ili solvatisane elektrone i gradi peroksi-radikale. Efekat kiseonika se može ilustrovati sledećim reakcijama:



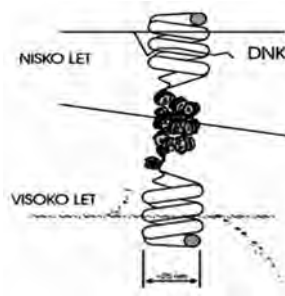
Ovaj niz hemijskih reakcija se dešava simultano (lančana reakcija). Nastali peroksi radikali, peroksidi i hidroperoksidi su citotoksične supstancije, pri čemu u biološkim sistemima dolazi do oštećenja ćelija i oštećenja DNK<sup>25</sup>.

### Direktno dejstvo

Kao ciljni molekul za dejstvo jonizujućeg zračenja najčešće se uzima DNK<sup>26</sup>. Direktnim dejstvom jonizujućeg zračenja dolazi do kidanja fosfodiesterskih veza (slika 5). Na tip prekida utiče gustina jonizacije u tragu čestice (povezano sa LET) (slika 6), količina zračenja (doza) i brzina doze.



Slika 5. Shematski prikaz direktnog dejstva jonizujućeg zračenja na DNK (jednolančani /B,C/ i dvolančani /D/ prekidi).



Slika 6. Shematski prikaz gustine događaja pri dejstvu jonizujućih zračenja različitih LET vrednosti na DNK. (preuzeto iz ref.3.)

<sup>24</sup> Predstavlja bi-radikal.

<sup>25</sup> Pokazano je da vodonik-peroksid značajno inhibira oporavak (reparaciju) jrdnolančanih prekida DNK.

<sup>26</sup> Uticaj na reproduktivnu sposobnost ćelija.

## DETEKCIJA I DOZIMETRIJA JONIZUJUĆIH ZRAČENJA

Detekcija i dozimetrija jonizujućih zračenja praktično predstavljaju dva nerazdvojiva pojma. Prvi pojam se odnosi na otkrivanje prisustva jonizujućih zračenja i određivanje njegove vrste i energije, dakle kvalitativnu analizu, a drugi pojam se odnosi na merenje količine zračenja (doza), kvantifikaciju. U oba slučaja analiziraju se efekti koje jonizujuće zračenje proizvede u materijalu kroz koji prolazi (jonizacija, ekscitacija, hemijske promene i biološke promene).

### Dozimetrija

Da bi se mogao definisati zračni snop u jednoj tački u prostoru, potrebno je poznavati svaku "česticu" (materijalnu ili foton), njenu prirodu, smer i energiju, što u većini slučajeva nije moguće, pa su razvijeni standardni pristupi ovom problemu. U ovim standardnim pristupima "merjenja" zračenja (dozimetrija zračenja) koriste se: ukupan broj čestica koji je prošao kroz datu tačku u prostoru, ukupan broj novostvorenih čestica ili ukupan tok energije kroz datu tačku u prostoru. Da bi se zbirni efekti dejstva zračenja na materiju što lakše opisali, uvedeni su pojmovi ekspozicije (izlaganja zračenju) i apsorpcije (primanja zračenja), kao i odgovarajuće veličine ekspozicione i apsorbovane doze. S obzirom da svako izlaganje zračenju dovodi i do apsorpcije zračne energije u materijalu, postoji određena prirodna i logična veza između ova dva fenomena, a samim tim i veza između odgovarajućih doza.

### Ekspoziciona i apsorbovana doza

Ekspoziciona doza (X) predstavlja ukupnu količinu naelektrisanja jona jednog znaka ( $\Delta Q$ ) koju jonizujuće zračenje proizvede u određenoj količini vazduha ( $\Delta m$ ):

$$X = \frac{\Delta Q}{\Delta m} \quad (2)$$

Ekspoziciona doza zračenja se izražava u jedinicama C/kg. Na kongresu radiologa koji je održan 1928. godine u Stokholmu usvojena je jedinica za ekspozicionu dozu koja karakteriše X- i  $\Delta$ -zračenje prema efektima jonizacije koje njihov prolaz izaziva u vazduhu. Ova jedinica za ekspozicionu dozu je rendgen (R)<sup>27</sup>.

Ovako definisana jedinica za "količinu zračenja" ili dozu nije univerzalno merilo za direktno predatu zračnu energiju nekoj sredini (osim za vazduh), pa je uvedena druga veličina apsorbovana doza.

Apsorbovana doza (D) definiše količinu energije ( $\Delta E$ ) koju zračenje predaje određenoj masi materijala ( $\Delta m$ ):

$$D = \frac{\Delta E}{\Delta m} \quad (3)$$

<sup>27</sup> R (Rendgen) definisan je kao ona količina "tvrđog" X- ili gama zračenja koja u zapremini od 1 cm<sup>3</sup> vazduha (m = 0,001293 g; na t = 0 oC, p = 1033 mb (760 mmHg)) proizvede količinu naelektrisanja od 1 e.s.j. (elektrostatička jedinica naelektrisanja - joni bilo kog znaka). Naelektrisanje jednog elektrona (jedanput jonizovanog atoma) iznosi 4,8 .10<sup>-10</sup> e.s.j., pa bi se za 1 e.s.j. naelektrisanja stvorilo 2.10<sup>9</sup> pari jona, pri temperaturi od 20 C, i pritisku od 1013 mbar, odakle sledi da je 1 R = 2,58 .10<sup>-4</sup> C/kg.



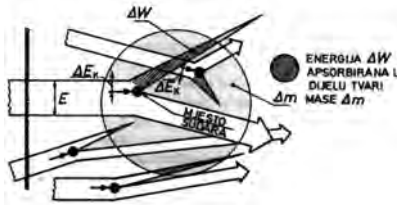
Jedinica za apsorbovanu dozu (J/kg) je dobila ime Grej (Gy). Ranije korišćena jedinica za apsorbovanu dozu je bila rad. Rad predstavlja apsorbovanu energiju od 100 erg u 1 g materije (1 J = 10<sup>7</sup> erg), tako da je 1 Gy = 100 rad.<sup>28</sup>

## KERMA

Fotoni X- i  $\gamma$ -zračenja prenose svoju energiju na elektrone, koji u ovom kao sekundarno jonizujuće čestice vrše jonizaciju sredine kroz koju prolaze fotoni. Zbir početnih kinetičkih energija ( $\Delta E_k$ ) svih naelektrisanih čestica koje su nastale u toku interakcije indirektno jonizujućeg zračenja sa materijom, podeljena masom materijala ( $\Delta m$ ) naziva se KERMA<sup>29</sup>:

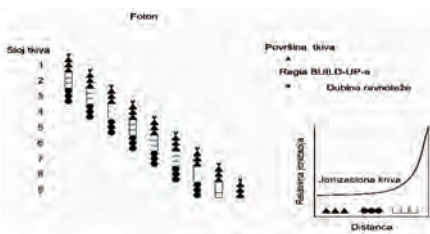
$$K = \frac{\Delta E_k}{\Delta m} \quad (4)$$

Kod ozračivanja indirektno jonizujućim zračenjem, nastali sekundarni elektroni mogu da napuste dati element mase, tako da je apsorbovana energija (apsorbovana doza) može biti manja od početnih kinetičkih energija svih nastalih naelektrisanih čestica (slika 7).



**Slika 7.**  
*Shematski prikaz razlike između KERMA-e i apsorbovane doze ( $\Delta W/\Delta m$ ). (preuzeto iz ref.2.)*

Kada, pod određenim uslovima, svaka nastala naelektrisana čestica (koja nosi određenu energiju) preda svu svoju energiju nekoj drugoj čestici u datom elementu, nastaje takozvana “elektronska ravnoteža” i KERMA postaje jednaka apsorbovanoj dozi. U slučaju elektronske ravnoteže energija sekundarnih elektrona predata datoj masi postaje jednaka energiji koju X- ili  $\gamma$ -zraci izgube u toj masi (slika 8).<sup>30</sup>



**Slika 8.**  
*Idealizovani shematski prikaz nastanka elektronske ravnoteže kod fotonskog zračenja megavoltažnih energija (porast relativne jonizacije od Komptonovih elektrona emitovanih u pravcu primarnog snopa fotonskog zračenja, raste sa porastom dubine sredine kroz koju zračenje prolazi, tj. smanjenjem njihove energije; prikazano kao: trougao < krug < kvadrat. Atenuacija primarnog snopa fotona nije uzeta u obzir).<sup>31</sup> (preuzeto iz ref.3.)*

<sup>28</sup> Pod pojmom “predaje energije” podrazumeva se pojava jonizacije i ekscitacije molekula i atoma sredine kroz koju zračenje prolazi. S obzirom da je poznata energija potrebna za stvaranje jednog jonskog para u vazduhu ( $W_e = 33,6$  eV) moguće je utvrditi vezu između rendgena i rad-a za vazduh, koja iznosi: 1 R = 0,874 rad. Za različite materijale (i tkiva) ovaj odnos (R/rad) ima različite vrednosti.

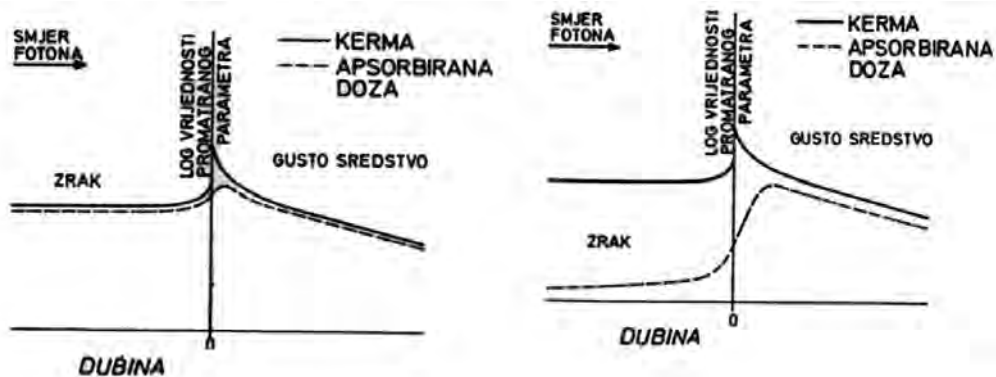
<sup>29</sup> KERMA predstavlja akronim od Kinetic Energy Released per Unit Mass. KERMA se izražavaju istim jedinicama kao i apsorbovana doza (J/kg).

<sup>30</sup> Dešava se na dubini dometa sekundarnih elektrona čija je energija jednaka energiji upadnih fotona.

<sup>31</sup> Ovaj efekat se još naziva i efekat nagomilavanja doze (built-up).



Na slici 9 dat je prikaz zavisnosti KERMA-e i apsorbovane doze u slučaju kada je elektronska ravnoteža postignuta u vazduhu (levo)<sup>32</sup> i kada to nije slučaj (desno)<sup>33</sup>.



Slika 9. Zavisnosti KERMA-e i apsorbovane doze od dubine materijala kroz koji prolazi X- i  $\gamma$ -zračenje, u slučaju kada je elektronska ravnoteža postignuta u vazduhu (levo) i kada to nije slučaj (desno). (preuzeto iz ref.2.)

### Ekvivalentna doza

Različite vrste jonizujućih zračenja različito deluju na biološke sisteme. Specifična jonizacija i LET predstavljaju osnovne parametre važne za određivanje veličine jonizujućim zračenjem izazvanih bioloških promena. One vrste (i energije) zračenja sa najvećim linearnim transferom energije (Tabela III) tj. najvećom specifičnom jonizacijom će proizvesti i najveća biološka oštećenja u živoj materiji (slika 6).

Biološka efikasnost nekog zračenja se određuje u odnosu na biološki efekat rendgenskog zračenja energije od 250 keV koje daje oko 100 parova jona/mm u vodi tj. mekom tkivu. Odnos bioloških efikasnosti ovog zračenja i izabranog zračenja predstavlja radijaciono težinski faktor  $\omega_r$ <sup>34</sup>. Po definiciji se uzima da sva fotonska zračenja iz oblasti X- i gama radijacija imaju isti radijaciono težinski faktor kao i X-zračenje energije 250 keV. U tabeli V prikazana je zavisnost  $\omega_r$  od LET.

LET (keV/mm)	$\omega_r$
do 3,5	1
7	2
23	5
53	10
preko 175	20

Tabela V. Zavisnost radijaciono težinskog faktora ( $\omega_r$ ) od LET

<sup>32</sup> Kod fotonskog zračenja energija reda veličina do 400 keV.

<sup>33</sup> Kod fotonskog zračenja energija većih od 1 MeV.

<sup>34</sup> Isto što i RBE-radiobiološka efikasnost ili Q-faktor kvaliteta.

Ekvivalentna doza (H) se izračunava kao:

$$H = D \cdot \omega_r \quad (5)$$

gde su upotrebljeni simboli opisani ranije.

Jedinica za ekvivalentnu dozu je Sivert (Sv)<sup>35</sup>.

Ekvivalentna doza se najčešće koristi u radiološkoj zaštiti i za objašnjenje radiobioloških efekata u radioterapiji teškim jonima i neutronima.

### Ekspozicija iz radioaktivnih izvora gama zraka

U praktičnoj upotrebi sreću se otvoreni i zatvoreni radioaktivni izvori zračenja. Zatvoreni radioaktivni izvori zračenja sastoje se od radioaktivnog materijala (pretežno u metalnom obliku ili u prahu) koji je zapakovan na pogodan način, tako da je onemogućeno ispuštanje radioaktivnog materijala iz izvora zračenja. Veoma je važno poznavanje doziometrijskih karakteristika ovakvih izvora zračenja tj. poznavanje ekspozicionih doza gama zračenja iz radioaktivnog izvora na nekom rastojanju u prostoru.

Radioizotopski izvori su po pravilu izotropni, jer emituju zračenje u prostor na sve strane podjednako. Radi lakšeg izračunavanja ekspozicionih doza na nekom rastojanju od izvora zračenja smatra se da je izvor tačkast (malih dimenzija) i da je intenzitet zračenja (tj. aktivnost) konstantan u vremenu, što bi bilo zadovoljeno ako je vreme poluraspada radioizotopa relativno dugo u odnosu na vreme potrebno za samo merenje. Svaki radioaktivni izvor gama zračenja sastavljen od jedne vrste radioizotopa, na određenoj udaljenosti od izvora, daje konstantnu ekspozicionu dozu. Veličina ekspozicione i apsorbovane doze zračenja u datoj tački zavisi samo od efektivne energije gama zračenja koje emituje radioizotop, tj. od prirode radioizotopa, dok je raspored doze po dubini, za energije zračenja od oko 0,2-2 MeV, praktično nezavisan od energije.

Jačina ekspozicione doze ( $X/t$  (C/kg·s)<sup>36</sup> na rastojanju od 1 m od tačkastog radioaktivnog izvora gama zračenja jedinične aktivnosti (Bq) je konstantna za datu energiju gama zračenja i naziva se gama konstanta ( $\Gamma$ ). Gama konstanta je karakteristična veličina za određeni gama emiter i izražava se u  $C \cdot m^2 / kg \cdot h \cdot Bq$ . U tabeli VI date su gama konstante najčešće korišćenih izvora u medicini.

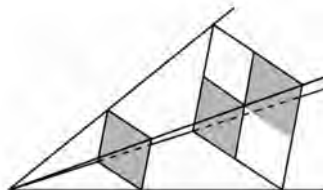
Radioizotop	$\Gamma$ ( $nC \cdot m^2 / kg \cdot h \cdot Bq$ )	$\Gamma$ ( $R \cdot cm^2 / h \cdot mCi$ )
<sup>60</sup> Co	9,20	13,2
<sup>99m</sup> Tc	0,49	0,7
<sup>125</sup> I	1,05	1,5
<sup>131</sup> I	1,52	2,2
<sup>137</sup> Cs	2,3	3,3
<sup>192</sup> Ir	3,3	4,7
<sup>198</sup> Au	1,64	2,4
<sup>226</sup> Ra	5,8 – 5,3	8,25 – 7,6

**Tabela VI. Vrednosti gama konstante  $\Gamma$  ( $C \cdot m^2 / kg \cdot h \cdot Bq$ ) i ( $R \cdot cm^2 / h \cdot mCi$ ) nekih radioizotopa koji se najčešće koriste u medicini.**

Jačina ekspozicione doze ( $dX/dt$ ) za određeni radioaktivni izvor proizvoljne aktivnosti ( $A$ ) na nekom rastojanju ( $r$ ) od izvora se izračunava kao:

$$\frac{dX}{dt} = \frac{\Gamma \cdot A}{r^2} \quad (5)$$

Iz jedn. (5) se vidi da jačina ekspozicione doze iz jednog radioaktivnog izvora zračenja opada sa kvadratom rastojanja, što je posledica pravolinijskog prostiranja zračenja u prostoru. Na slici 10 shematski je prikazan porast površine kroz koju prolaze čestice jonizujućeg zračenja sa udaljavanjem od izvora, što ima direktni uticaj na smanjenje jačine ekspozicione doze po kvadratnom zakonu<sup>39</sup>.



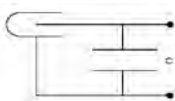
*Slika 10.  
Ilustracija inverznog kvadratnog zakona<sup>40</sup>.*

## DETEKCIJA I MERENJE EKSPOZICIONE I APSORBOVANE DOZE JONIZUJUĆEG ZRAČENJA

### Gasni detektori i dozimetri

Gasovi ne provode električnu struju pod normalnim uslovima, već samo kada su jonizovani. Jonizujuće zračenje izaziva jonizaciju vazduha, pa se provođenje električne struje kroz gasove može koristiti za detekciju i dozimetriju jonizujućih zračenja.

Ako između ploča kondenzatora (elektroda) (slika 11) dođe do formiranja jona, vazduh počinje da provodi električnu struju.



*Slika 10. Shematski prikaz opšteg izgleda kondenzatorske jonizacione komore.*

Provođenje struje je vezano za usmereno kretanje jona ka odgovarajuće naelektrisanim pločama kondenzatora (ili elektrodama). U zavisnosti od razlike potencijala i broja jona menjaće se i jačina struje u kolu (slika 12).

<sup>35</sup> 1 Sv = 1 Gy za  $\omega_r = 1$

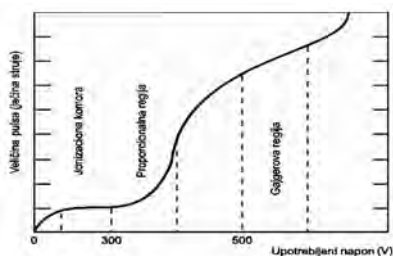
<sup>36</sup> Brzina ekspozicione doze.

<sup>37</sup> Stare jedinice:  $R \cdot \text{cm}^2 / \text{h} \cdot \text{mCi}$

<sup>38</sup> Pri filtraciji od 0,5 mmPt-Ir odnosno 1 mmPt-Ir.

<sup>39</sup> Kvadratni zakon važi i za generatore svih vrsta X-zračenja.

<sup>40</sup> Sa povećanjem rastojanja od izotropnog izvora zračenja površina kroz koju prolazi konstantan broj čestica jonizujućeg zračenja raste. Prast površine prati kvadratni zakon, pa je s obzirom na to broj čestica po površini u jedinici vremena (fluks) opada sa kvadratom rastojanja.



**Slika 12. Porast jačine struje u zavisnosti od napona između elektroda.**

Sa porastom napona između elektroda sve više i više primarno stvorenih jona dospeva do elektroda, gde se rekombinuju. Kada napon između elektroda poraste dovoljno (100-300 V) da se na elektrodama sakupe svi primarno stvoreni joni, jačina struje u kolu postaje konstantna (oblast saturacije). U ovoj oblasti rade ionizacione komore. Ionizacione komore se najčešće koriste za merenje intenziteta jonizujućeg zračenja (ekspozicione doze) u radioterapiji, rendgen dijagnostici kao samostalni instrumenti ili delovi drugih uređaja koji poseduju ili proizvode jonizujuća zračenja i u radiološkoj zaštiti.

Ako napon između elektroda i dalje raste, dolazi do pojave sekundarne jonizacije, kada primarno stvoreni i ka elektrodama ubrzani joni vrše dalju jonizaciju vazduha, pa struja u kolu raste (oblast ograničene proporcionalnosti). Daljim porastom napona (700-2000 V) dolazi do nelinearnog umnožavanja broja jona (nezavisno od prvobitnog broja jona). U ovoj oblasti radi Gajger–Milerov brojač.

Gajger-Milerov brojač<sup>41</sup> predstavlja gasni detector jonizujućih zračenja koji radi u impulsnom režimu pri čemu detektuje lavinu događaja jonizacije nastalih dejstvom sekundarne jonizacije prvobitno izazvane primarnim događajem prolaska jonizujućeg zračenja kroz aktivnu zapreminu detektora (GM-cev). Za potrebe laboratorijskog rada GM-brojač može, pored numeričke indikacije, biti opremljen i zvučnom kao i svetlosno indikacijom. Efikasnost detekcije GM-brojača je od oko 5% za  $\gamma$ -zračenje do oko 25% za beta zračenje. Na slici 13. prikazana je GM-cev, i skaler u realnoj poziciji za merenje. GM-brojači se najčešće koriste za detekciju X-,  $\gamma$ - i  $\beta$  zračenja u nuklearnoj medicini i radiološkoj zaštiti.



**Slika 13. Gajger-Milerov brojač (realna pozicija u toku merenja).**

<sup>41</sup> GM-brojač.

## Scintilacioni detektori

Određene supstancije neorganske (ZnS, CaWO<sub>4</sub>, NaI, CsI, oksidi retkih zemalja, ...) i organske (antracen, stiblen, ...) imaju osobinu da scintiliraju ili fluoresciraju (svetle – emituju elektromagnetno zračenje u vidljivoj oblasti spektra elektromagnetnih radijacija) kada su izloženi dejstvu jonizujućih zračenja. Fotoni emitovane svetlosti se preko fotomultiplikatora pretvaraju u električne impulse koji se analiziraju u posebnom elektronskom delu (analizatoru) uređaja. Izlazni električni impuls proporcionalan je broju elektrona izbačenih sa fotokatode fotomultiplikatora, i proporcionalan intenzitetu scintilacija na kristalu, što je proporcionalno energiji koja je scintilatoru predata dejstvom jonizujućih zračenja.

Scintilacioni detektori se koriste kao samostalni uređaji (radiološka zaštita, ...) ili u sklopu drugih uređaja (gama-kamera, detektori kod uređaja za kompjuterizovanu tomografiju – CT,...).

## LITERATURA

1. Mladenović M., Prolaz zračenja kroz materiju, ICS, Beograd 1975.
2. Paić V., Paić G., Osnove radijacione dozimetrije i zaštite od zračenja, Sveučilišna naklada Liber, Zagreb 1983.
3. Stanković J., Osnovi radiološke fizike u radioterapiji, Fakultet za fizičku hemiju, Beograd 1997.
4. Johns H.E., Cuningham J.R., THE PHYSICS OF RADIATION THERAPY, 2nd Edition, Pergamon Press, Illinois, USA 1983.
5. Manual on Radiation Dosimetry, Eds. N. Holm and R. Berry, Marcel Dekker Inc., New York 1970.
6. RADIOAKTIVNI IZOTOPI I ZRAČENJA (Knjiga I, Opšti pojmovi), II izdanje, urednik I. Draganić, Naučna knjiga, Beograd 1968.
7. RADIOAKTIVNI IZOTOPI I ZRAČENJA (Knjiga II, Radne tehnike), III izdanje, urednik I. Draganić, Institut za nuklearne nauke “Boris Kidrič”, Vinča, Centar za permanentno obrazovanje “Škola”, Beograd 1985.
8. Simonović J., Vuković J., Ristanović D., Radovanović R., Popov D., Biofizika u medicini, Medicinska knjiga/Medicinske komunikacije, Beograd 1997.
9. Vujnić V., FIZIKA I DOZIMetriJA ZRAČENJA, Viša medicinska škola, Beograd 1981.
10. RADIATION DOSIMETRY, Eds. F.H. Attix and W.C. Roesch, Academic Press, New York 1968.
11. SAVREMENA BIOFIZIKA, 6. BIOMARKERI: DETEKCIJA, STRUKTURA I FUNKCIJA, Urednici: Ivanović V. I Konstantinov K., Velarta, Beograd, 2000.
12. Perić M., Radić-Perić J., Praktikum I zadaci iz atomistike, ICS, Beograd, 1975.
13. Arnikar H., Osnovi nuklearne hemije (prevod), Fakultet za fizičku hemiju, Beograd, 1992.

## DOZIMETRIJA I KVALITET ZRAČENJA

*Milan Orlić, Jurij Vučina, Sanja Vranješ, Mirjana Jovanović*

*Laboratorija za radioizotope, Institut za nuklearne nauke "Vinča", Beograd*

## DOSIMETRY AND RADIATION QUALITY

*Milan Orlić, Jurij Vučina, Sanja Vranješ, Mirjana Jovanović*

*Laboratory for Radioisotopes, Vinča Institute of Nuclear Sciences, Belgrade, Serbia and Montenegro*

### SAŽETAK

U radu je dat pregled osnovnih fizičkih veličina sa odgovarajućim jedinicama koje se koriste u okviru dozimetrije u proučavanju biološkog delovanja jonizujućeg zračenja. To su nestohastičke veličine: apsorbovana doza, ekvivalentna doza, efektivna doza i linearni prenos enenergije (LET), kao i stohastička veličina – specifična energija. Izložen je mikrodozimetrijski pristup za određivanje kvaliteta zračenja, teorija dualnog dejstva zračenja i njena primena za određivanja relativne biološke efikasnosti u najopštijem obliku. Na kraju dat je pregled detektora i instrumenata koji se koriste u ovoj oblasti.

**Ključne reči:** jonizujuće zračenje, dozimetrija, mikrodozimetrija, kvalitet zračenja, merenje zračenja

### ABSTRACT

In this paper the overview of the basic physical quantities and their units used in the dosimetry for biological effect of ionizing radiation has been given. These are non stochastic: absorbed dose, equivalent dose, efficient dose and linear energy transfer, and one stochastic quantity – specific energy. The microdosimetric approach for radiation quality determination, dual radiation action theory and its application for relative biological efficiency investigation. Besides, a short overview of most common detectors and instruments used in this field has been given.

**Key words:** ionizing radiation, dosimetry, microdosimetry, radiation quality, radiation measurement

## UVOD

Proučavanje i kvantifikovanje biološkog dejstva zračenja, nemoguće je bez uvođenja pogodnih fizičkih veličina sa odgovarajućim jedinicama. Ovde se iznosi samo minimalan broj takvih veličina. To su nestohastičke veličine: apsorbovana doza, ekvivalentna doza, efektivna doza i linearni prenos enenergije (LET) i samo jedna stohastička veličina – specifična energija.

Kvalitet zračenja igra bitnu ulogu u radiobiologiji. Zbog njegove veze sa LET, prvo je iznet LET koncept, a zatim se izlaže mikrodozimetrijski pristup za određivanje kvaliteta zračenja, kao i teorija dualnog dejstva zračenja. Na osnovu ove teorije daje se prikazan je način određivanja relativne biološke efikasnosti u najopštijem obliku.

Utvrđivanje biološkog delovanja zračenja znatno je efikasnije ukoliko se dobiju potvrde na osnovu merenja. Postoji veliki broj različitih metoda i instrumenata koji se koriste u te svrhe. Ovde se izlaže kratak pregled detektora i instrumenata koji su od najvećeg značaja.

# DOZIMETRIJSKE VELIČINE I JEDINICE

## APSORBOVANA DOZA

Dejstvo nuklearnog zračenja na materijal (organski i neorganski) manifestuje se pojavom određenih radijacionih efekata. Najčešće su to štetni biološki (pojava smrtnosti, akutna radijaciona bolest, različite vrste raka i nasledni efekti), ali i različiti fizički (promena fizičkih parametara, oštećenja elektronskih komponenti,...) i hemijski (promena boje, ...) efekti. Međutim, ovi efekti mogu da budu i korisni: lečenje raka, sterilizacija medicinske opreme, izrada poluprovodnika,...

Da bi se dejstvo zračenja na žive i nežive sisteme moglo izučavati i kvantifikovati potrebno je uvesti pogodnu fizičku veličinu sa odgovarajućom jedinicom. Logično je poći od pretpostavke da ako zračenje nekom materijalu ili tkivu preda veću energiju po jedinici mase da će efekti biti veći. Zato je još 1954. godine uvedena fizička veličina – apsorbovana doza [1]. Ona se danas [2] definiše kao:

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad (1)$$

gde je  $\varepsilon$  srednja energija koju jonizujuće zračenje predaje materijalu elementarne mase. Ova vrednost se može usrednjiti u bilo kojoj definisanoj zapremini (npr. u telu čoveka) i tada je jednaka količniku ukupno predate energije i mase tog objekta. Jedinica za dozu u SI sistemu je  $J \cdot kg^{-1}$  i nosi posebno ime – grej ( $1 Gy = 1 J/kg$ ).

## EKVIVALENTNA DOZA

Pokazalo se da štetno delovanje jonizujućeg zračenja na živa bića ili tkiva pri jednakim apsorbovanim dozama, ali za različite uslove izlaganja nije isto. Pod uslovima izlaganja podrazumevaju se vrsta (alfa, beta, gama, neutroni, protoni) i energija zračenja, kao i homogenost i trajanje izlaganja. Težinski faktori vezani za vreme i homogenost izlaganja ne uzimaju se u obzir, odnosno imaju vrednost jedan.

Zbog toga je uvedena nova fizička veličina – ekvivalentna doza  $H$  [1], definisana kao [2]:

$$H = D_T W_R \quad (2)$$

gde je  $D_T$  apsorbovana doza u nekom tkivu  $T$  (ili nekom objektu), a  $W_R$  radijacioni težinski faktor kojim se izražava uticaj vrste i energije zračenja  $R$  na štetne posledice delovanja jonizujućeg zračenja. Ovi težinski faktori zovu se i faktor kvaliteta zračenja. Njihove vrednosti prikazane su u tabeli 1.

Vrsta zračenja	Radijacioni težinski faktor, $W_R$
Fotoni svih energija ( $X$ i $\gamma$ ) i elektroni, izuzev Auger-ovih, koji se procenjuje posebnom mikrodozimetrijskom metodom	1
Protoni ( $E > 2 MeV$ )	5
$\alpha$ -čestice, fisioni fragmenti, teška jezgra	20
Neutroni, zavisno od energije	5-20

Tabela 1. Radijacioni težinski faktori [2]

Podaci iz tabele ukazuju da je jonizujuće zračenje koje potiče od teških čestica, kao što su fisioni fragmenti, alfa čestice, neutroni i protoni, za istu apsorbovanu dozu, znatno opasniji od gama zračenja i beta čestica (elektrona), i to za faktor 5-20 u zavisnosti od njihove energije.

## EFEKTIVNA DOZA

U čovečijem telu nisu svi organi iste radioosetljivosti. Zbog toga se uvodi još jedna fizička veličina, koja se zove efektivna doza. Ona se definiše [2] kao suma ekvivalentnih doza najvažnijih tkiva u telu pomnoženih odgovarajućim težinskim faktorom za to tkivo:

$$E = \sum_T W_T H_T \quad (3)$$

gde je  $H_T$  - ekvivalentna doza u tkivu T koje se karakteriše težinskim faktorom  $w_T$ . S obzirom na prethodnu definiciju ekvivalentne doze, dobija se:

$$E = \sum_T W_T \sum_R W_R D_{T,R} \quad (4)$$

gde je  $W_R$  težinski faktor zračenja R, a  $D_{T,R}$  srednja apsorbovana doza u tkivu (ili organu) T koja potiče od zračenja R. Vrednosti težinskih faktora pojedinih tkiva u čovečijem telu dati su u tabeli 2.

Jedinica za ekvivalentnu i efektivnu dozu je  $J \cdot kg^{-1}$ , a naziva se sivert (Sv). Prilikom izlaganja gama i beta zračenju važi  $W_R = 1$  pa su apsorbovana, ekvivalentna i efektivna doza brojno jednake, mada im se jedinice razlikuju. Pošto su jedinice grej i sivert vrlo velike, koriste se prefiksi: mili (m) i mikro ( $\mu$ ). Tako na primer, godišnja ekvivalentna doza usled izlaganja prirodnom zračenju iznosi oko 2,5 mSv (milisiverta). Na osnovu efektivne doze može se utvrditi rizik pojave određenih radijacionih efekata [3,4].

<i>Tkivo ili organ</i>	<i>Težinski faktor tkiva, <math>W_T</math></i>	<i>Tkivo ili organ</i>	<i>Težinski faktor tkiva, <math>W_T</math></i>
Gonade	0.20	Jetra	0.05
Kosna srž (crvena)	0.12	Jednjak	0.05
Debelo crevo	0.12	Tiroidea	0.05
Pluća	0.12	Koža	0.01
Želudac	0.12	Površina kostiju	0.01
Bešika	0.05	Ostalo	0.05
Grudi	0.05		

**Tabela 2. Težinski faktori tkiva [2]**

Za procenu posledica delovanja zračenja na veće grupe ljude koristi se veličina – kolektivna doza koja karakteriše ukupnu dozu koju je primila neka populacija (npr. stanovnici jenog grada prilikom eventualnog nuklearnog udesa). Ona je jednaka sumi ekvivalentnih doza svih pojedinaca u populaciji i izražava se u jedinicama čoveksivert (čovek Sv).



## LINEARNA PREDAJA ENERGIJE

Faktor kvaliteta zračenja postao je jedan od glavnih predmeta izučavanja dozimetrije, radiobiologije i drugih srodnih naučnih disciplina. On je povezan sa fizičkom veličinom linearna predaja energije  $L$  (LET, liner energy transfer). Ona se definiše [5] kao

$$L_{\Delta} = \left( -\frac{dE_L}{d\lambda} \right)_{\Delta} \quad (5)$$

gde je srednji gubitak energije naelektrisane čestice manji od određene vrednosti  $\Delta$  (izražene u elektronvoltima, 1 eV) pri prolasku rastojanja  $d\lambda$  u materijalu. Na primer,  $L_{100}$  znači da predaja energije materijalu lokalno nije veće od 100 eV. Najčešće se iz praktičnih razloga koristi  $L_{\infty}$ , koja je indentična poznatoj veličini – specifični gubitak energije. Ipak, između  $L$  i  $L_{\infty}$  postoji bitna razlika:  $L$  ne uzima u obzir gubitke usled zakočnog zračenja i gubitke usled jonizacije koji su veći od vrednosti  $\Delta$ . Jedinica za LET je J/m, ali se češće koristi keV/ $\mu\text{m}$ . Vrednosti LET elektrona, protona i alfa čestica u funkciji njihove energije data je u tabeli 3.

Čestica	$E, \text{MeV}$	$L, \text{keV}/\mu\text{m}$
Elektron	0.01	2.3
	0.1	0.42
	1.0	0.25
Proton	0.1	90
	2.0	16
	5.0	8
	100.0	4
Alfa	0.1	260
	5.0	95

**Tabela 3** Zavisnost LET od energije

Primena LET za određivanje kvaliteta zračenja ima određene nedostatke. Prvo, kvalitet zračenja određen je dejstvom na ćelijskom nivou, gde odlučujuću ulogu imaju stohastički procesi, a LET je nestohastička veličina. Osim toga LET ne vodi računa o stalnoj promeni LET pri prelasku iz jedne ćelije u drugu i o konačnom dometu naelektrisane čestice. Konačno, ne uzima se u obzir ni radijalna raspodela traga naelektrisanih čestica, koja uglavnom zavisi od dometa generisanih delta elektrona. Sve ovo govori da rešenje treba tražiti u oblasti mikrodozimetrije.

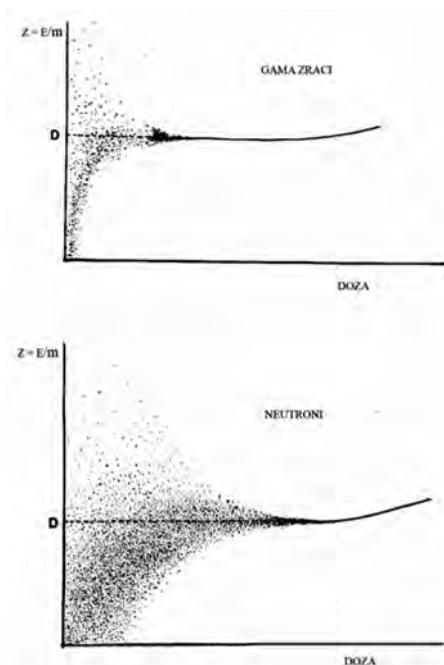
## SPECIFIČNA ENERGIJA

Sve do sada pomenute veličine imaju nestohastičku prirodu. One samo daju projekciju usrednjenih efekata zračenja. Međutim, pošto jonizujuće zračenje nosi stohastički karakter neophodno je uvođenje i stohastičke veličine. Tim problemom bavi se posebna grana dozimetrije – mikrodozimetrija. Ona ima teorijski i eksperimentalni deo. U okviru teorijskog

dela definisano je nekoliko veličina, a među njima najznačajnije su predata energija  $\epsilon$ , specifična energija  $z$  i linealna energija  $y$ .

Predata energija elementarnoj zapremini  $dV$  (ćeliji) predstavlja razliku kinetičke energije koje jonizujuće zračenje unese u  $dV$  i energije koje čestica koje su napustile  $dV$ . Specifična energija je odnos predate energije i mase elementarne čestice, a linealna energija je odnos predate energije i srednje tetive elementarne zapremine ( $dV$ ). Sve stohastičke veličine se karakterišu integralnom i diferencijalnom funkcijom raspodele verovatnoća. Na primer, za specifičnu energiju  $z$ , integralna distribucija verovatnoće  $F(z)$  predstavlja verovatnoću da specifična energija u ćeliji bude manja ili jednaka vrednosti  $z$ . Odgovarajuća funkcija gustine verovatnoće  $f(z)=dF(z)/dz$  predstavlja izvod integralne distribucije i normalizovana je.

Prilikom njihovog usrednjavanja one daju nestohastičke veličine apsorbovanu dozu, odnosno LET. Na slici 1 ilustrovan je potreba mikrodozimetrijskog proučavanja predaje energije na nivou ćelija za slučaj gama zračenja i neutrona. Vidi se da je u ćelijama dimenzija reda mikrona predaja energije sredini kao poledica izlaganja gama zracima (sekundarnim elektronima) ravnomernija nego u slučaju izlaganja neutronima (sekundarni protoni). Dakle, u slučaju neutronske izlaganja određen broj ćelija prima doze (specifične energije) i nekoliko puta veće od srednje doze, što se može dalje povezati sa vrednostima koeficijenta  $W_R$  iz tabele 1 za neutrone.



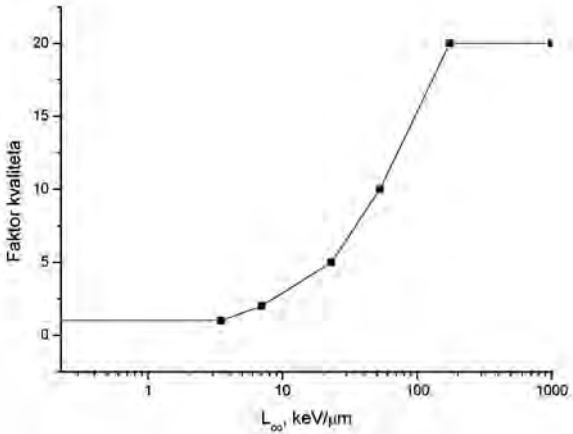
*Slika 1  
Ilustracija predaje energije  
neutronske i gama zračenja*

Osnovni zadatak teorijskog dela mikrodozimetrije jeste izračunavanje parametara distribucija specifične i linealne energije, a eksperimentalnog dela njihovo merenje [6,7,8].

# KVALITET ZRAČENJA

## ZAVISNOST OD LET

Kvalitet zračenja najčešće se vezuje za LET. Za potrebe zaštite od zračenja, ova korelacija [9] prikazana je na slici 2.



Slika 2  
Zavisnost kvaliteta  
zračenja od LET

## MIKRODOZIMETRIJSKI PRISTUP

Ukoliko je poznata distribucija specifične energije ( $z$  distribucija)  $f(z, D)$  u nekim mikrostrukturama, na primer u mekom tkivu čovečijeg tela, onda se kvalitet zračenja može odrediti na sledeći način. Uništenje jedne mikrostrukture je elementarni događaj. On zavisi od specifične energije  $z$  u toj mikrostrukтури i karakteriše se funkcijom  $\psi(z)$ , koja izražava verovatnoću da mikrostruktura sa specifičnom energijom  $z$  bude uništena (ili da se desi neki drugi efekat koga posmatramo [10,11]). Tada je broj uništenih mikrostruktura  $\eta$  na posmatranom skupu ćelija dat jednačinom

$$\eta(D) = \int_0^{\infty} \psi(z) f(z, D) dz \quad (6)$$

Ukupan radijacioni efekat ne mora biti jednak ili srazmeran broju uništenih mikrostruktura, sem u nekim jednostavnijim slučajevima, ali između njih postoji određena korelacija.

Funkcija  $\psi(z)$  nije poznata. Pošto nema potvrda da ona nije neprekidna funkcija, može se poći od njenog razvoja u red

$$\psi(z) = \sum_{n=1}^{\infty} a_n z^n \quad (7)$$

gde su  $a_n$  – koeficijenti razvoja u red ( $n=1, 2, \dots, \infty$ ). Koeficijent  $a_0$  ne postoji jer za  $z=0$  ne postoji radijacioni efekat.

Dalje se dobija

$$\eta(D) = \int_0^{\infty} \sum_{n=1}^{\infty} a_n z_n f(z, D) dz = \sum_{n=1}^{\infty} a_n \mu_n \quad (8)$$

gde je  $\mu_n$  – n-ti početni moment z-distribucije.

Dakle, faktor kvaliteta određen je početnim momentima z-distribucije. Pošto oni nisu poznati, pristupa se aproksimacijama. Najprostija aproksimacija, koju je predložio Rosi [12], polazi od prag vrednosti specifične energije  $z_0$  u ćeliji. Ukoliko je specifična energija u nekoj ćeliji veća od  $z_0$ , ćelija će biti uništena, a u protivnom neće. Tada funkcija  $\psi(z)$  ima oblik

$$\psi(z) = \begin{cases} z & z \geq z_0 \\ z_0 & z < z_0 \end{cases} \quad (9)$$

pa se dobija

$$\eta(D) = \int_{z_0}^{\infty} f(z, D) dz = 1 - F(z_0, D) \quad (10)$$

gde je  $F(z, D)$  – integralna z-distribucija. Ovo rešenje može da nađe primenu u mnogim praktičnim problemima radiobiologije.

Trivijalno rešenje se dobija u slučaju da je efekat proporcionalan specifičnoj energiji

$$\psi(z) = k z \quad (11)$$

gde je  $k$ - konstanta. Tada se dobija

$$\eta = k \int_0^{\infty} z f(z, D) dz = k \cdot D \quad (10)$$

što znači da se mikrodozimetrijski pristup svodi na klasičnu dozimetriju. Dakle, mikrodozimetrijski pristup za određivanje kvaliteta zračenja, odnosno relativne biološke efikasnosti je najopštiji. Potrebno je utvrditi funkciju  $\psi(z)$ , odnosno verovatnoću pojave nekog efekta na nivou mikrostrukture (npr. ćelija) u funkciji specifične energije  $z$ .

## TEORIJA DUALNOG DEJSTVA ZRAČENJA

Teorija dualnog dejstva zračenja [13] daje vezu između bioloških efekata zračenja i mikrodozimetrijskih veličina. Ona je bazirana na sledećim pretpostavkama:

- jonizujuće zračenje izaziva u ćelijama sublezije i njihov broj srazmeran je apsorbovanoj energiji  $\varepsilon$  u ćeliji

- biološka oštećenja (lezije) nastaju kombinacijom sublezija

- svaka lezija ima određenu verovatnoću da dovede do biološkog efekta koji se posmatra

- svi parovi sublezija u ćeliji imaju jednaku verovatnoću kombinovanja, a van ćelije ta verovatnoća je jednaka nuli.

Iz ovih pretpostavki, a naročito iz činjenice da se sublezije uvek uparuju, sledi da je srednji broj lezija u osetljivoj zapremini kvadratna funkcija specifične energije  $z$ ,

$$\psi(z)=k z^2 \quad (13)$$

gde je  $k$  konstanta za dati biološki sistem.

Na osnovu ovog i izraza (10), za srednji broj lezija u funkciji doze, dobija se

$$\eta(D)=\int_0^{\infty} k z^2 f(z, D) dz = k \cdot \overline{z^2} (D) \quad (14)$$

gde je  $\overline{z^2} (D)$  očekivana vrednost kvadrata specifične energije. Ova veličina se lako svodi na prostije

$$\overline{z^2} (D) = \frac{\overline{z_1^2}}{z_1} D + D^2 \quad (15)$$

gde su  $\overline{z_1}$  i  $\overline{z_1^2}$  prvi i drugi početni moment  $z$ -distribucije (raspodele specifične energije  $z$  u ćelijama posmatranog tkiva). Za slučaj određene vrste i energije zračenja (npr. brzi neutroni) i za poznati biološki materijal, ove vrednosti su konstantne pa je i njihov odnos  $\zeta$  konstantan. Za srednji broj lezija dobija se

$$\eta(D)=k(\zeta \cdot D+D^2)=k_1 D+k_2 D^2 \quad (16)$$

Dakle, zavisnost biološkog efekta od doze je kombinacija linearnog i kvadratnog člana. Linearni član predstavlja pojedinačne lezije, a kvadratni njihove parove.

## RELATIVNA BIOLOŠKA EFIKASNOST

Na osnovu izraza (16) lako se određuje relativna biološka efikasnost nekog zračenja. Često je značajno to uraditi za neutrone. Relativna biološka efikasnost neutrona definisana je kao

$$RBE = \frac{D_x}{D_n} \quad (17)$$

gde su  $D_x$  i  $D_n$  apsorbovane doze gama (ili X) i neutronskog zračenja koje dovode do istih bioloških efekata, odnosno

$$\eta(D_x)=\eta(D_n) \quad (18)$$

Očekuje se da je doza neutrona manja (ili jednaka) od doze gama zračenja. Pored toga, važno je znati da za neutrone i gama zračenje važi:  $\zeta_n \approx 10Gy$  i  $\zeta_\gamma \approx 0,1Gy$ . Iz izraza (16) i (18) dobija se

$$k_x(\zeta_x \cdot D_x+D_x^2)=k_n(\zeta_n \cdot D_n+D_n^2) \quad (19)$$

pa konačno sledi

$$RBE = \frac{2(D_n+\zeta_n)}{\zeta_x + \sqrt{\zeta_x^2 + 4D_n(\zeta_n + D_n)}} \quad (20)$$

Vidi se da RBE (neutrons) zavisi od doze (neutrons) na složen način. Međutim, za tri slučaja koja su važna u praksi, ova zavisnost se uprošćava:

- pri vrlo malim dozama za koje je  $\zeta_n \gg \zeta_x \gg D_x$  (ili  $D_n$ ) dobija se

$$RBE = \frac{\zeta_n}{\zeta_x} = \text{const.} \gg 1 \quad (21)$$

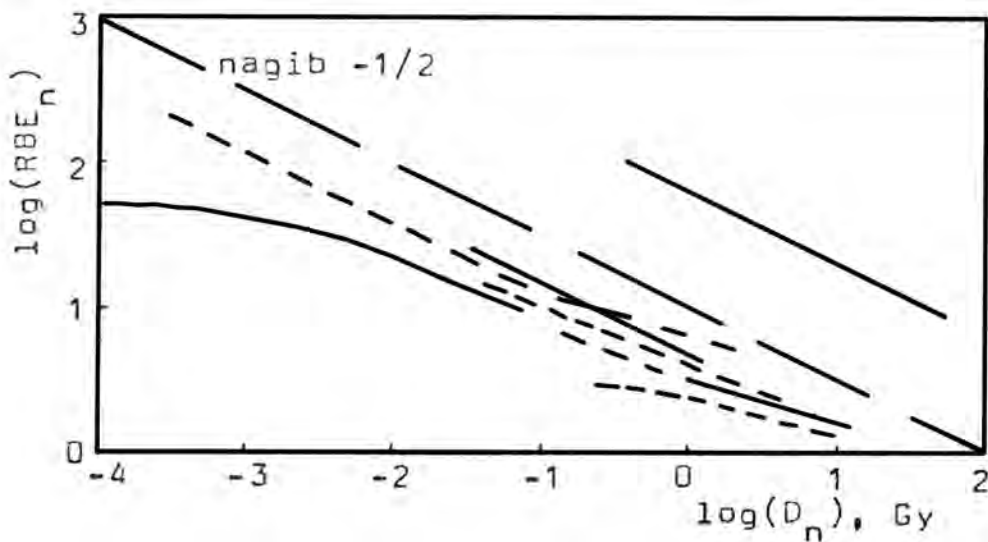
- pri malim dozama, za koje je  $\zeta_n \gg D_x \gg \zeta_x$ , RBE zavisi od doze neutrons i smanjuje se pri njenom povećanju

$$RBE = \frac{\zeta_n}{\zeta_x} = \sqrt{1 + \frac{\zeta_n}{D_n}} \quad (22)$$

- pri vrlo visokim dozama, za koje je  $D_x \gg \zeta_n \gg \zeta_x$ , dobija se

$$RBE = 1 \quad (23)$$

Na slici 3 prikazana je zavisnost RBE neutronskega zračenja od neutronske doze za više bioloških efekata.



Sl. 3 Zavisnost RBE neutronskega zračenja od doze

Ovi rezultati slažu se sa eksperimentalnim. Prvo se vidi da je nagib svih krivih (u logaritamskoj razmeri) blizak  $-1/2$  što se slaže sa izrazom (20). Pored toga, pri vrlo visokim dozama, kakve se očekuju pri nuklearnim udesima, uvek se uzima da je kvalitet neutronskega zračenja jednak jedinici. Tada nije nužno korišćenje efektivne doze, već se za procene posledica koristi apsorbirana doza.

## MERENJE JONIZUJUĆEG ZRAČENJA

Merenje jonizujućeg zračenja neophodno je kako zbog kontrole procesa korišćenja jonizujućeg zračenja, tako i zbog procene njegovog štetnog delovanja. Najvažniji elemenat pri ovim vrstama merenja predstavlja senzor (detektor) u kome pod dejstvom jonizujućeg zračenja dolazi do fizičkih, hemijskih ili bioloških promena. Najčešće su to električne promene koje se lako mere.

Detektori koji generišu signal u toku izlaganja jonizujućem zračenju zovu se brojači, a senzori kod kojih se promena nastala usled izlaganja jonizujućem zračenju zadržava duže vreme, najčešće se zovu dozimetri. Ipak, ova podela je uslovna.

U brojače spadaju gasni, scintilacioni i poluprovodnički brojači. Gasni brojači mogu da rade u režimu jonizacione komore, proporcionalnog brojača i Gajger-Milerovog brojača. Jonizacione komore su najčešće etalonski instrumenti, proporcionalni brojači se koriste za monitoring polja, a Gajger-Milerovi, zbog svoje robusnosti, nalaze široku primenu. Scintilacioni brojači imaju visoku efikasnost [14], a poluprovodnički brojači su najperspektivniji. Brojači se najčešće koriste u instrumentima koji služe za nadgledanje (izviđanje) polja jonizujućeg zračenja, za utvrđivanje kontaminacije i efikasnosti dekontaminacije i za kontrolu procesa rada (industrijska primena, proizvodnja i primena radiofarmaceutika) [15,16,17,18]. Na slici 3 prikazan je jedan takav instrument.



*Slika 4*  
*Merač radioaktivne kontaminacije*  
*sa GM brojačem kao senzorom*

Brojači kod kojih izlazni signal nosi informaciju o vrsti i energiji zračenja koje se meri ponekad se nazivaju i spektrometri. Oni se koriste u savremenim gama spektrometrijskim sistemima za utvrđivanje vrste i količine pojedinih radionuklida u zemljištu, vodi i hrani, ali i u drugim primenama. Najvažniji spektrometri su scintilacioni detektor i poluprovodnički detektor. Ovi drugi imaju znatno bolju rezoluciju, ali su i znatno skuplji.

Dozimetri su takva vrsta senzora u kojima je akumulirani signal proporcionalan apsorbovanoj energiji u samom senzoru za određeni period vremena. Oni se najčešće koriste kao lični dozimetri pri svim primenama jonizujućeg zračenja. Najvažniji tipovi dozimetara su: film dozimetar koji se sve manje koristi i termoluminescentni dozimetar koji danas ima najširu primenu. U novije vreme se proizvode i tzv. elektronski dozimetri

koji kao senzor koriste mali poluprovodnički detektor, scintilacioni detektor ili pak Gajger-Milerov brojač. Njihova prednost ogleda se u činjenici da mogu odmah da očitavaju izmerenu dozu.

Merenje z-distribucije nije moguće. Međutim, moguće je meriti y-distribuciju (y-linearna energija), a zatim izvršiti odgovarajuće transformacije. y-distribucija meri se tradicionalno pomoću Rosijevoeg brojača [19]. Alternativa je primena poluprovodničkih brojača [6,7,8]

## LITERATURA

1. International Commission on Radiological Units, ICRU Report 11, Washington, 1964
2. International Basic Safety Standards for Protection against Ionizing Radiation and for the Safety of Radiation Sources, IAEA, Safety Series No.115, Vienna, 1996.
3. Orlić, M., Kumrić, K., Jovanović, M., Janković, D., Patient risk of <sup>14</sup>C-urea breath test, Proceedings of the 4rd International Yugoslav Nuclear Society Conference (YUNSC-2002), Belgrade, Yugoslavia, September 30 -October 4, 2002; Supplement:593-596
4. Orlić, M., Spasić-Jokić, V., Risk of potential radiation accidental situations at tesla accelerator installation, Proceedings of the 5rd International Yugoslav Nuclear Society Conference (YUNSC-2004), Belgrade, Yugoslavia, September 27-30, 2004; Book of abstracts:38
5. International Commission on Radiological Units, ICRU Report 19, Washington, 1964
6. Orlić, M., Boreli, F., Lazarević, V., Microdosimetric semiconductor counter, Tenth Symposium on Microdosimetry, Rome, May 21-26, 1989.
7. Pavlović, S., Pavlović, R., Orlić, M., Boreli, F., Microdosimetry characterisation of radiation fields on tesla accelerator facility, YUNSC 96, Proc., Yugoslav Nuclear Societe Conference, Belgrade, 7-9 Oct 1996, Supplement:410
8. Orlić, M., Lazarević, V., Boreli, F., Microdosimetric counters based on semiconductor detectors, Radiation Protection Dosimetry, Vol.29, No.1/2, pp 21-22, 1990.
9. Recommendation of the International Commission of Radiological Protection, Publication 26, Pergamon Press, Oxford, 1977.
10. Janković, D., Lj., Orlić, M.P., Đokić, D.Đ., Effect of gamma irradiation in the <sup>99m</sup>Tc-eluates on tested microorganisms, Proceedings of the 4rd International Yugoslav Nuclear Society Conference (YUNSC-2002), Belgrade, Yugoslavia, September 30 -October 4, 2002; Supplement:571-574
11. Orlić, M., Kaljević, J., Mikrodozimetrijski aspekt radijacione otpornosti integrisanih kola, XIII simpozijum Jugoslovenskog društva za zaštitu od zračenja, Pula, 10-13 jun, 1985., str.691-694.
12. Rossi H.H., Biavati M.H., Gross W., Local Energy Density in Irradiated tissues, I. radiobiological Significance, Radiation Research 15:431-439, 1961
13. Kellerer A.M., Rossi H.H., RBE and the primary mechanism of radiation action, Radiation Research 147:14-34, 1971
14. Čuknić, O., Orlić, M., Ilić, Ž., Prikaz mogućnosti sadašnje instalacije brojača za celo telo u zavodu za radiološku zdravstvenu zaštitu inn «VINČA», XXII Simpozijum Jugoslovenskog društva za zaštitu od zračenja, Petrovac, 2003, Zbornik radova, str.115-118



15. Orlić,M., Spasić-Jokić,V., Jovanović,M., Vranješ,S., Calibration of nuclear medicine gamma counters, Proceedings of the 5rd International Yugoslav Nuclear Society Conference (YUNSC-2004), Belgrade, Yugoslavia, September 27-30, 2004; Book of abstracts:43
16. Jovanović,M., Orlić,M., Vranješ,S., Stamenković,Lj., The estimation of uncertainty of radioactivity measurement on gamma counters in radiopharmacy, Proceedings of the 5rd International Yugoslav Nuclear Society Conference (YUNSC-2004), Belgrade, Yugoslavia, September 27-30, 2004; Book of abstracts:32
17. Vranješ,S., Jovanović,M., Orlić,M., Lazić,E., Validation of the method for investigation of radiopharmaceuticals for in vitro use, Proceedings of the 5rd International Yugoslav Nuclear Society Conference (YUNSC-2004), Belgrade, Yugoslavia, September 27-30, 2004; Book of abstracts:32
18. Orlić,M., Janković,D., Zaštita od zračenja u proizvodnji, kontroli i primeni Mo-99/Tc-99m generatora i eluata Tc-99m, U monografiji Tehnecijum-99m generator na bazi molibdena-99 visoke specifične aktivnosti – Proizvodnja, kontrola i vidovi primene, urednik J.Vučina, INN “Vinča”, Beograd, 2003., p.117-131
19. Rossi,H.H., Rozenzweig,W., A device for measuring of dose as a function of specific ionisation, Radiology 64:401-411, 1955.

## BIOLOŠKI EFEKTI ZRAČENJA NA ĆELIJU

**Sanja Vranješ, Milan Orlić, Jurij Vučina**

*Laboratorija za radioizotope, Institut za Nuklearne nauke Vinča,  
P.O.Box 522, 11000 Beograd  
e-mail: sanjav@vin.bg.ac.yu*

## BIOLOGICAL EFFECTS OF RADIATION ON CELL

**Sanja Vranješ, Milan Orlić, Jurij Vučina**

*Laboratory for radioisotopes, Institut of Nuclear Sciences Vinča,  
P.O.Box 522, 11000 Belgrade, Serbia and Montenegro*

### SAŽETAK

Pošto je ćelija osnovna gradivna i funkcionalna jedinica živih organizama, interakcija jonizujućih zračenja sa živom materijom je u osnovi interakcija sa ćelijom, ili konkretnije sa strukturama i molekulima u ćeliji. U ovom poglavlju razmatraće se kakve posledice po ćeliju imaju oštećenja u biomolekulima nastala dejstvom jonizujućih zračenja. Direktnim dejstvom zračenja biomolekuli u ćeliji mogu biti oštećeni usled raskidanja hemijskih veza i strukturnih promena molekula. Osim toga, oštećenje može nastati indirektnim dejstvom zračenja, predajom energije molekulima u okruženju ciljnog molekula, pri čemu nastaju slobodni radikali i drugi oksidujućim agensi koji reaguju sa biomolekulima. Više faktora utiče na oblik krive preživljavanja ćelija, ali pre svih: tip jonizujućeg zračenja i njegova energija, i radiosenzitivnost ćelija i tkiva.

**Cljučne reči:** jonizujuće zračenje, ćelija, biološki efekti zračenja.

### ABSTRACT

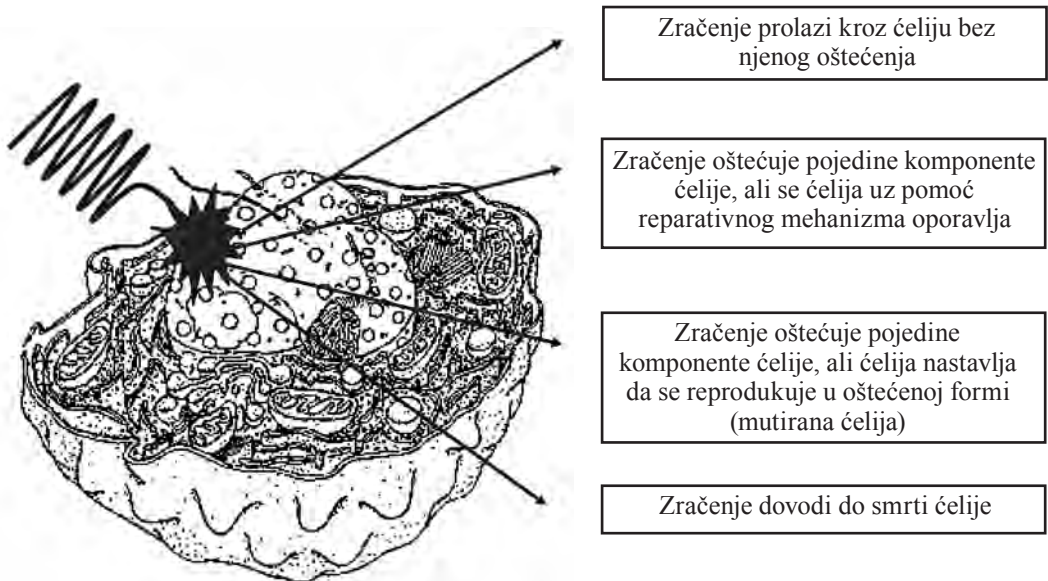
Since the basic structure of living matter is the cell, the interaction of ionizing radiation with living matter is basically an interaction with the cell or more specifically with structures and molecules in the cell. In this chapter it will be discussed how the damage produced mainly by ionising radiation in biomolecules affects the body cells. The biomolecules in the cell can be damaged by direct energy deposition in the molecule leading to breakage of chemical bonds and to structural changes of the molecule. Damage can, however, also be rendered by indirect action of the radiation when the energy deposited in the surroundings of the molecule leads to the production of free radicals and other highly oxidizing agents which react with biomolecules. Several factors will affect the shape of the cell survival curves, above all: type of ionizing radiation and its energy and the radiosensitivity of cells and tissues.

**Key words:** ionizing radiation, cell, biological effect of radiation.

## UVOD

Ljudski organizam je svakodnevno izložen različitim vrstama jonizujućih i nejonizujućih zračenja. Milijardu godina pre otkrića radioaktivnosti priroda je preduhitrila čoveka u njenoj primeni, ali u kojoj meri je prirodna radioaktivnost odigrala ulogu u evoluciji i razvoju života na zemlji možda nikada neće biti potpuno razjašnjeno. Sa otkrićem rentgenskih zraka i radioaktivnosti kasnih godina 19-tog veka započelo je i ispitivanje njihovog biološkog efekta. Efekat jonizujućeg zračenja zavisi od apsorbirane energije i tipa zračenja, ali i od tipa i broja ćelija izloženih zračenju.

Ljudski organizam čini oko 1014 ćelija od kojih svaka za sebe predstavlja visoko organizovani i aktivno metabolišući sistem. Pošto je ćelija osnovna gradivna i funkcionalna jedinica živih organizama, efekti zračenja pripisuju se pre svega citološkim promenama. Posledice dejstva jonizujućih zračenja na ćeliju prikazane su na slici 1.



Slika 1. Posledice dejstva jonizujućih zračenja na ćeliju

Radijaciona oštećenja u ćeliji mogu nastati direktnim dejstvom zračenja na određene organske molekule (kritičnu metu) u ćeliji ili indirektnim dejstvom slobodnih radikala nastalih zračenjem, pri čemu se ne isključuje istovremena pojava oba dejstva.

*Direktno dejstvo zračenja na ćeliju:*

Zračenje → Organski molekuli (kritična meta)

*Indirektno dejstvo zračenja na ćeliju:*

Zračenje → H<sub>2</sub>O → Slobodni radikali → Organski molekuli (kritična meta)

Relativni udeo ovih mehanizama na ukupan efekat zračenja na ćeliju određen je uslovima zračenja, veličinom apsorbovane doze zračenja, karakteristikama građe i metabolizmom ćelija.

### Direktno dejstvo zračenja na ćeliju

Jonizujuće čestice prodirući kroz visokoorganizovanu heterogenu strukturu žive ćelije sa određenom verovatnoćom predaju deo svoje energije pojedinim molekulama raspoređenim duž putanje čestice. Pri tome molekuli prelaze u različita pobuđena stanja ili bivaju jonizovani. U stanje pobuđenosti mogu dospeti proteini, nukleinske kiseline, lipidi, ugljeni hidrati, molekuli vode i ostala jedinjenja prisutna u ćeliji. Kako su jonizovani i pobuđeni molekuli nestabilni, prelazak u stabilno stanje nastaje verovatno kao rezultat migracije pozitivno naelektrisanih čestica i slobodnih radikala, a najčešće atoma vodonika, među molekulima.

Ćelijsko jedro je najosetljiviji deo ćelije pa su tako i biološki efekti zračenja primarno i najčešće rezultat direktnog dejstva zračenja na molekul dezoksiribonukleinske kiseline (DNK). Direktan efekat zračenja na DNK dominantan je pri dejstvu čestica sa visokim LET-om, kao što su protoni, deuteroni, alfa čestice i neutroni, a manje verovatan sa fotonima i beta česticama malog LET-a. Direktno oštećenje specifične mete u ćeliji, kao posledica primljene energije, može dovesti do različitih promena pa i smrti ćelije. Verovatnoća smrti ćelije određena je verovatnoćom prenosa energije zračenja na odgovarajuću metu. Međutim, direktno oštećenje specifične mete ne mora biti letalno samo po sebi, ali se posledice mogu javiti kada se sakupi dovoljno kvalitativno defektnih proizvoda lanaca povezanih bioloških reakcija koje se odvijaju sa učešćem oštećenih meta.

### Indirektno dejstvo zračenja na ćeliju

Do oštećenja i smrti ćelije može doći, osim direktnim dejstvom zračenja na specifične strukture–mete, i indirektnim dejstvom na račun fizičko-hemijskih reakcija, pa je i verovatnoća smrti ćelije objašnjena verovatnoćom nastajanja odgovarajućih fizičko-hemijskih procesa pogoršanja. Dejstvom zračenja na atome ili molekule u ćeliji mogu nastati slobodni radikali sposobni da difuzijom dosegnu kritičnu metu i oštete je. Ovi tzv. indirektni efekti su glavni nosioci biološkog odgovora na zračenje x i gama zracima koji imaju mali LET.

### VREMENSKI REDOSLED FAZA U ĆELIJI NAKON DEJSTVA ZRAČENJA

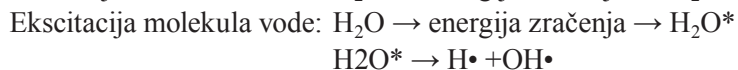
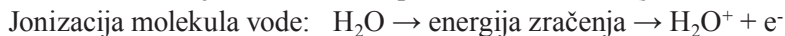
Da bi se moglo uticati na tok i mogući ishod dejstva jonizujućih zračenja neophodno je poznavati karakter, vremenski redosled i uzročnu uslovljenost osnovnih procesa koji se odvijaju u ozračenom ćeliji (1). Nakon izlaganja organizma jonizujućem zračenju slede 4 faze različite dužine trajanja koje uključuju međusobno povezane procese: fizički procesi u ćeliji reda su pikosekunde, fizičko-hemijski i hemijski procesi traju približno jednu milisekundu, biološki procesi traju časovima, danima ili mesecima ukoliko je posledica smrt ćelije, godine su neophodne za kancerogenezu, a generacije za pojavu naslednih efekata (Slika 2).



Slika 2. Vremenski redosled osnovnih procesa koji se odvijaju u ozračenom organizmu

## Faza fizičkih procesa

U prvoj fazi fizičkih procesa kao rezultat dejstva zračenja i predaje energije nastaju molekuli “bogati energijom” (ekscitovani ili jonizovani molekuli). Kako voda čini više od 60% sadržaja ćelije, dejstvom zračenja na ćeliju dolazi pre svega do radiolize vode, što za posledicu ima stvaranje više različitih proizvoda radiolize (jona i slobodnih radikala):



## FAZA FIZIČKO-HEMIJSKIH I HEMIJSKIH PROCESA

U drugoj fazi fizičko-hemijskih i hemijskih procesa, nestabilni primarni produkti, odnosno slobodni radikali, joni i molekuli, nastali kao krajnji produkti ekscitacije i jonizacije, veoma brzo difunduju sa mesta nastanka i međusobnom reakcijom i reakcijom sa ostalim molekulama u ćeliji proizvode sekundarne produkte: stabilne molekule, ali i hemijski reaktivne atome i slobodne radikale ( $\text{H}\cdot$ ,  $\text{OH}\cdot$ ,  $\text{HO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Slobodni radikali koji se u malom broju proizvode u toku svakodnevne metaboličke aktivnosti ćelije ili dejstvom spoljnih agenasa, međusobnom reakcijom ili dejstvom enzima se brzo inaktiviraju. Međutim, dejstvom jonizujućih zračenja nastaju slobodni radikali u znatno većem broju, pa je potpuno inaktivirajuće dejstvo enzima onemogućeno. U dijapazonu niskih doza zračenja, broj radikala brzo raste sa uvećanjem doze zračenja, a u oblasti visokih doza zračenja, znatno sporije, verovatno kao posledica rekombinacije radikala koji se javljaju u velikom broju pri većim dozama zračenja (2). Sekundarni produkti brzo reaguju sa ostalim molekulima u ćeliji dovodeći do strukturnih izmena u njima. Međutim, neki biomolekuli mogu biti tako lokalizovani u ćeliji da ostaju nedostupni dejstvu slobodnih radikala, posebno onih koji su proizvod dejstva čestica visokog LET-a. Slobodni radikali obrazovani u delovima ćelije udaljenim od mete, mogu biti inaktivirani različitim reakcijama dok ne dospeju do mete, ili procesom difuzije ne mogu stići do odgovarajuće mete u ćeliji.

Neorganski molekuli, kao što su minerali, redukuju se u reakciji sa  $\text{H}\cdot$  ili oksiduju u reakciji sa  $\text{OH}\cdot$ ,  $\text{HO}_2$  i  $\text{H}_2\text{O}_2$ . U prisustvu molekulskog kiseonika radikali  $\text{H}\cdot$  prelaze u radikale  $\text{HO}_2$  koji će vršiti oksidaciju, tako da je ukupan efekat zračenja na neorganske molekule njihova oksidacija.

## Fizičko-hemijski procesi u organskim molekulima

Nastali slobodni radikali mogu reagovati sa organskim molekulima vezujući atome H ili druge atome, što rezultuje u kidanju molekulskih veza i stvaranju novih organskih radikala koji nastavljaju lanac razaranja molekula prisutnih u ćeliji.

## Dejstvo zračenja na proteine

Proteini dejstvom zračenja postaju nefunkcionalni pre svega usled promena na bočnim lancima (vezivanjem atoma H od strane slobodnih radikala, i prekidom vodoničnih i

disulfidnih veza) nakon čega može doći do delimičnog ili potpunog odvijanja polipeptidnih lanaca i izmene tercijarne strukture proteina. Ovo je naročito važno kada se zna da proteini ne predstavljaju samo gradivne elemente ćelija, već u vidu enzima učestvuju u svim hemijskim reakcijama u ćelijama, regulišu aktivnost organa u obliku hormona ili su deo imunološkog sistema u obliku antitela. Neki enzimi gubeći katalitička svojstva, supstratnu specifičnost ili sposobnost regulacije odgovarajućim efektorima mogu biti isključni iz lanca metaboličkih reakcija čime se dalje utiče na promenu ostalih procesa u ćeliji. Međutim, u letalno ozračenoj ćeliji 99,9 % enzima ostaje neoštećeno i sposobno da vrši svoju funkciju jer vrednost inaktivišuće doze za većinu enzima iznosi od nekoliko hiljada do milijarde Gy dok je ta doza za ćeliju od 1–100 Gy.

### **Dejstvo zračenja na lipide**

Lipidi su sastavni deo membrana ćelija i predstavljaju važan izvor energije. Zračenjem nastali slobodni radikali uklanjaju vodonikov atom iz molekula masnih kiselina (koje ulaze u sastav lipida) i pri tome nastali organski radikal reaguje sa molekulskim kiseonikom dajući veoma reaktivne peroksi radikale. Međusobnom reakcijom i reakcijom sa drugim organskim molekulima oni stvaraju organske perokside (lipidne hidroperokside, konjugovane diene, malondialdehide) čime se nastavlja lančana reakcija razaranja organskih molekula.

### **Dejstvo zračenja na ugljene hidrate**

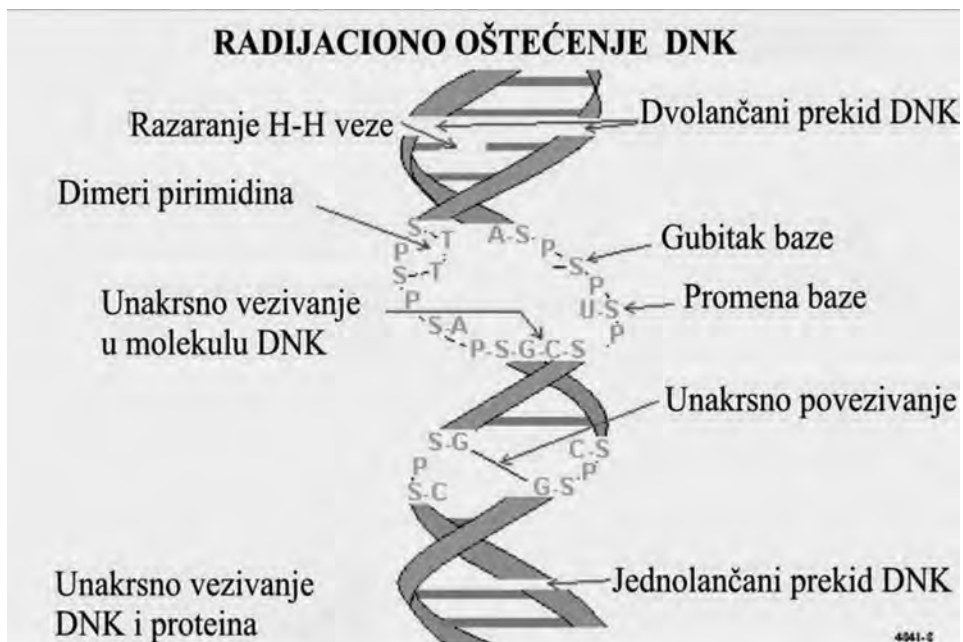
Ugljeni hidrati imaju različitu ulogu u ćeliji. Oni mogu biti u obliku monosaharida sastavni deo nukleinskih kiselina, kao celuloza gradivni deo ćelija, u obliku skroba i glikogena rezerve hrane za ćeliju. Molekuli ugljenih hidrata se dejstvom zračenja najčešće razlažu na manje subjedinice.

### **Dejstvo zračenja na DNK**

DNK je nosilac genetskih informacija o strukturi i funkciji ćelije. Smešteni u jedru, molekuli DNK zajedno sa histonima i drugim strukturnim proteinima grade hromatin koji se pri deobi ćelije organizuje u hromozome. Molekul DNK se sastoji iz dva lanca nukleotida (u čiji sastav ulaze monosaharid dezoksiriboza, fosfati i purinske i pirimidinske baze) međusobno spojena vodoničnim vezama između naspramnih baza. Genetske informacije potiču iz redosleda baza u molekulu DNK koji se u procesima transkripcije i translacije prenosi na redosled aminokiselina u peptidnom lancu, što diktira funkciju proizvedenog proteina.

Dejstvom zračenja može doći do: promena u redosledu i broju baza u molekulu DNK, prekida jednog ili oba lanca DNK na jednom ili više mesta nakon čega može doći do delecije (gubitak većih ili manjih segmenata DNK), “cross-links” (kovalentnog unakrsnog hemijskog vezivanja) unutar lanaca dvostrukih spirala i između njih, kao i kovalentnog unakrsnog hemijskog vezivanja molekula DNK sa proteinima (Slika 3). Obrazovanje unakrsnih veza nastaje kao posledica indirektnog dejstva zračenja, pri čemu se formiraju

reaktivna mesta na kraju preloma lanaca. Ove promene u molekulu DNK dovode do izmenjenog genetskog programa što može prouzrokovati značajne biohemijske i fiziološke



Slika 3. Promene u molekulu DNK nastale dejstvom zračenja

promene u ćeliji, smrt ćelije ili dovesti do genetskih izmena u nekoj od sledećih generacija ukoliko je do promena došlo u reproduktivnim ćelijama. Eksperimentalno procenjen prinos različitih oštećenja molekula DNK po ćeliji prouzrokovan zračenjem malog LET-a prikazan je u tabeli 1.

Tip oštećenja	Prinos (broj defekata po ćeliji / Gy-3)
Jednolančani prekid	1000
Oštećenje baze	500
Dvolančani prekid	150
Kovalentno unakrsno hemijsko vezivanje DNK i proteina	40

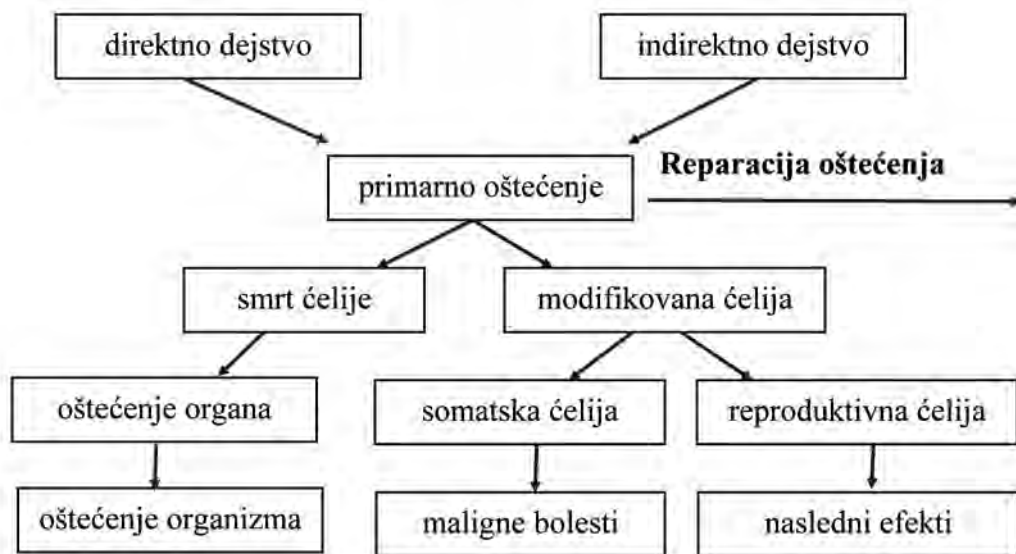
Tabela 1. Prinos oštećenja DNK prouzrokovan zračenjem malog LET-a (3)

Međutim, svaka izmena DNK ili drugih molekula u ćeliji ne mora rezultovati ireverzibilnom oštećenju ćelije zbog postojanja reparativnih enzima koji su, ukoliko i sami nisu oštećeni, vrlo efikasni u reparaciji oštećenja nastalih zračenjem.



## Faza bioloških procesa

Reakcija kojom ćelija odgovara na dejstvo zračenja zavisi od njenog fiziološkog stanja i same prirode ćelije.



Slika 4. Biološki efekti jonizujućih zračenja

Organi koji se sastoje iz ćelija koje se brzo dele (kostna srž, reproduktivne ćelije, ćelije gastrointestinalnog sistema) su znatno senzitivniji na dejstvo zračenja od tkiva i organa u kojima se ćelije sporo dele (bubrezi, jetra, mozak). Ukoliko reparativni mehanizmi ne deluju ili dovedu do pogrešne ispravke oštećenja, kao posledica zračenja nastaju modifikacije u ćeliji ili dolazi do smrti ćelije. Promene u somatskim ćelijama nastale dejstvom zračenja mogu dovesti do transformacije zdrave ćelije u malignu, dok modifikacije nastale u reproduktivnim ćelijama vode naslednim ili genetskim efektima, koji za razliku od prethodnih, nisu prisutni u ozračenom organizmu, već u njegovom potomku (Slika 4).

Male doze zračenja najčešće su uzrok smrti ćelije nakon direktnog dejstva zračenja na jedro odnosno molekul DNK, dok je pri većim dozama prisutno, osim direktnog dejstva na jedro, i dejstvo na citoplazmu. Smrt pojedinačne ćelije ne mora imati štetne posledice po organizam u kome u toku svakodnevnog metabolizma umiru milioni ćelija. Međutim, problemi mogu nastati ukoliko je razoren veći broj ćelija u pojedinom organu, tako da organ ne može dalje normalno funkcionisati, a samim tim osećaju se efekti i na nivou organizma (Slika 4).

### Mitotska (reproduktivna) smrt

Somatske ćelije od kojih je izgrađen organizam dele se indirektnom deobom ili mitozom, dok se redukciona deoba ili mejoza javlja prilikom razmnožavanja polnim ćelijama. Mitotička deoba ćelije (M) odvija se u vidu neprekidnog procesa koji obično opisujemo u četiri faze:



profaza, metafaza, anafaza i telofaza. Period između dve uzastopne mitotičke deobe naziva se interfaza (faza mirovanja): G1 je interval koji prati ćelijsku deobu, S je period replikacije DNK, G2 je period između replikacije DNK i početka mitoze.

Nakon ozračivanja, veliki broj ćelija prolazi mitozu i deli se, ali se već posle prve deobe javljaju uginule ćelije kojih sve više ima nakon svake naredne mitoze. Ovaj način smrti ćelije povezan je sa procesom mitoze i karakteristika je ćelija koje se dele pa se zbog toga i naziva mitotska ili reproduktivna smrt. Bitna karakteristika ovog procesa je u tome što je kod ozračenih ćelija od momenta ozračivanja do deobe očuvana metabolička aktivnost, ali one ne mogu dati potomstvo sposobno da se dalje deli. Reproductivna smrt ćelije najčešće nastaje kao posledica (prethodno opisanih) oštećenja molekula DNK.

### **Odlaganje i inhibicija mitotičke deobe ćelije**

Odlaganje stupanja u mitozu je prva vidljiva reakcija ćelije na zračenje. Izraženost odlaganja deobe najviše zavisi od stadijuma ćelijskog ciklusa u kome je ćelija bila pri dejstvu zračenja. Većina ćelija ozračenih u procesu deobe, proći će kroz taj proces, odnosno podeliće se. Međutim, ako su ćelije ozračene neposredno pred deobu, one se mogu privremeno ili trajno zaustaviti u G2 fazi. Ćelije su najosetljivije na dejstvo zračenja upravo u G2 fazi, a odlaganje deobe zavisi od veličine doze zračenja (odlaganje je duže ukoliko je doza zračenja veća). Dozno zavisani efekat odlaganja ili inhibicije mitoze posebno je prisutan kod ćelijskih sistema koji se aktivno dele. Inhibicija nastaje približno 40 min pre profaze, u mitotičkoj deobi, kada su hromozomi još uvek diskretni, ali pre degradacije jedarne membrane. Naknadno ozračivanje nakon ove radijacione promene ne utiče na odlaganje mitoze. Odlaganje mitotičke deobe uzrokuje dublje promene u kinetici ćelije, što dalje rezultuje iscrpljivanju cele populacije ćelija. Ovo je mehanizam koji je u osnovi kasnih kliničkih promena prisutnih u vidu hematopoetskog i gastrointestinalnog sindroma pri ozračivanju čitavog organizma. Iako su ćelije najmanje osetljive u S fazi, zračenje može delimično ili kompletno da inhibira sintezu DNK ukoliko se ćelije ozrače u ovoj fazi, dok ćelije koje su u vreme ozračivanja zatečene u G1 stadijumu mogu biti privremeno ili trajno sprečene da uđu u S fazu.

Deo ozračene populacije ćelija stupa u mitozu, ali ne uspeva da se podeli. Kao rezultat ukupnog povećanja sinteze ćelijskih elemenata (DNK, RNK i proteina) stvaraju se "gigantske" ćelije koje mogu biti i do stotinu puta veće od neozračenih ćelija. Poremećaj mehaničke čvrstine membrane i promene optimalnog odnosa njihove površine i zapremine u odnosu na primanje hrane najčešće dovode do smrti ćelije.

### **Interfazna smrt ćelije**

Smrt ćelija koje se ne dele (diferencirane nervne, mišićne ćelije itd.) ili se sporo dele (ćelije jetre) nije povezana sa procesima ćelijske deobe, već ćelije uginu u interfazi, pa je ovaj način uginuća ćelija nazvan interfazna smrt. Limfopenija, involucija organa bogatih limfoidnim elementima, smrt matičnih ćelija kostne srži i epitela kripti tankog creva, oštećenje centralnog nervnog sistema i druge manifestacije radijacione bolesti, javljaju se kao posledica interfazne smrti odgovarajućih ćelija. Dozna zavisnost interfazne smrti razlikuje

se od dozne zavisnosti reproduktivne smrti ćelije kod koje je kriva doza-efekat sigmoidalna. Na prelasku od malih ka velikim dozama (pri interfaznoj smrti) nalaze se jaki prelomi krive, tako da u oblasti malih doza, preživljavanje ćelija jako opada sa rastom doza, dok u oblasti visokih doza, sa uvećanjem doze zračenja preživljavanje se smanjuje znatno sporije.

### Biohemijske promene u ozračenim ćelijama

Biohemijske promene koje nastaju u ozračenim ćelijama mogu biti povezane sa promenom propustljivosti membrane, dezorganizacijom strukture jedra i poremećajem u stvaranju adenozin-trifosfata (ATP) (Tabela 2). Poremećaj sinteze ATP-a, odnosno promena u snabdevanju ćelije energijom, predstavlja jednu od najranijih biohemijskih promena u ozračenim ćelijama i može biti primarni razlog njene smrti.

		Biohemijski procesi povezani sa promenom propustljivosti membrane i dezorganizacijom jedra	Biohemijski procesi povezani samo sa dezorganizacijom jedra
Vreme posle ozračivanja	0-1 h	Gubitak ćelijskog i jedarnog K Smanjenje ćelijskog i jedarnog NAD Smanjenje ATP u ćelijama i jedru Povećanje rastvorene DNK	Gubitak histona iz jedra Povećanje viskoznosti proteina u hromatinu Smanjenje jedarne fosforilacije Povećanje broja jedarnih SH grupa Smanjenje viskoznosti DNK Povećanje sinteze proteina Pojava piknotičkih jedara
	1-2 h	Smanjenje unutarćelijskih ribonukleozida Smanjenje citoplazmatičnih i jedarnih enzima	Smanjenje jedarne sinteze proteina

*Tabela 2. Osnovni biohemijski procesi u ćeliji nakon njenog ozračivanja*

Ove biohemijske promene predstavljaju deo složenog lanca procesa koji počinje sa momentom ozračivanja, ali se još uvek sa sigurnošću ne zna koje od ovih promena su uzrok a koje posledica interfazne smrti ćelija.

### Promene permeabilnosti membrane

Poremećaj propustljivosti (permeabilnosti) membrane jedan je od uzroka interfazne smrti ćelije. Zračenje i u relativno malim dozama, može u mnogim delovima membrane inicirati lanac peroksidne oksidacije lipida. Nagomilani proizvodi peroksidne oksidacije

fosfolipida membrane mogu dovesti do oštećenja proteina vezanih za membranu i raznih destruktivnih izmena u membranama: narušava se propustljivost (smanjuje ili povećava), pomera se jonski gradijent, enzimi odlaze sa mesta specifične lokalizacije, narušava se oksidativna fosforilacija. Promene u viskozitetu unutarćelijske tečnosti nastale kao posledica promene odnosa vezane i nevezane vode, mogu uticati na metaboličku ravnotežu u ćeliji i izazvati različite promene u jonskim pumpama koje se nalaze u membrani. Svaka, pa i najmanja promena u ravnoteži može biti fatalna po ćeliju.

### **Dezorganizacija jedarne strukture**

Postoji više mehanizama koji vode razaranju jedra i kao konačnu posledicu imaju smrt ćelije. Dok se u procesu piknoze jedro skuplja, postaje sferoidno, ispunjeno kondenzovanim hromatinom, u procesu kariolize jedro bubri i gubi hromatin. Poremećaj jedarne fosforilacije, kao posledica ozračenja, konstatuje se pre drugih biohemijskih promena karakterističnih za interfaznu smrt ćelije. Ona je posebno smanjena u radiosenzitivnim tkivima (timus, slezina), dok u tkivima "otpornijim" na zračenje skoro da nema promene. Degradacija jedarne membrane može imati posledice po genetski aparat usled prodiranja različitih hidrolitičkih enzima (kiselih fosfataza i dr.) iz citoplazme.

### **Ostale promene u ćeliji**

Promene u ćelijskoj funkciji koje ne vode smrtnom ishodu ćelije rezultat su pre svega malih doza zračenja. Tako ćelijski rast može biti usporen obično posle latentnog perioda usled progresivnog formiranja inhibitornih metaboličkih produkata i/ili promene ćelijske mikrosredine.

Kao posledica zračenja može doći do promena ćelijske pokretljivosti. Iako je najčešće prisutno smanjenje pokretljivosti ćelije nakon ozračivanja, prisustvo normalne pokretljivosti ne ukazuje na sigurno odsustvo oštećenja nakon ozračivanja. Ozračen spermatozoid može zadržati normalnu pokretljivost i sposobnost oplodjenja, ali će zračenjem uzrokovane promene genetskog materijala uticati na promene u embriogenezi koja dalje sledi.

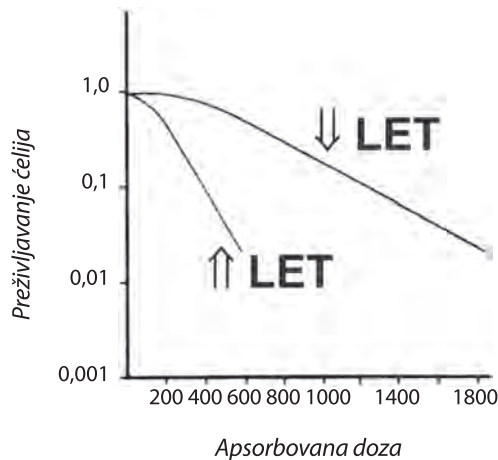
## **REPARATIVNI MEHANIZMI U ĆELIJI NAKON DEJSTVA ZRAČENJA**

Biološki efekat zračenja rezultat je interferencije dva suprotno usmerena procesa: razvoju primarnog radijacionog oštećenja i njegove eliminacije na račun delovanja reparativnih mehanizama. Postradijaciona reparacija može biti na molekularnom, ćelijskom i populacionom nivou. Posebno značajnu ulogu imaju reparativni enzimi sposobni da repariraju primarne radijacione povrede molekula DNK. Većina spontanijih promena na molekulu DNK (termalna nestabilnost lanca DNK, endogeni oksidativni i enzimski procesi) koje je teško razdvojiti od promena nastalih dejstvom niskih doza zračenja, brzo se ispravi dejstvom reparativnih enzima: različite glikozilaze katalizuju stvaranje kovalentne veze šećer-baza dejstvom samo na oštećenim bazama; enzimi koji učestvuju u svakodnevnom metabolizmu DNK takođe su deo reparativnog mehanizma (DNK polimeraze i DNK ligaze). Već kod nižih eukariotskih organizama postoji oko 50 enzima koji učestvuju u reparativnim

procesima na molekulu DNK. Ukoliko je reparacija neuspešna, nekompletna ili pogrešna može doći do smrti ćelije, promene u strukturi ćelije ili promene u genetskoj informaciji koje su prisutne kao mutacije i hromozomske aberacije. Pri visokim dozama neka oštećenja mogu biti uklonjena, ali zaostala oštećenja dovode do smrti ćelije koje, pošto ne mogu biti dovoljno brzo zamenjene, mogu dovesti do oštećenja tkiva ili organa. Kada se populacija ćelija višekratno zrači tako da reparativni mehanizmi do trenutka ponovnog ozračenja imaju dovoljno vremena da potpuno završe reparaciju, moguće je sprečiti letalni efekat ćelije od dodatne radijacione povrede nastale drugom dozom zračenja (4).

## UTICAJ RAZLIČITIH VRSTA I DOZA ZRAČENJA NA ĆELIJU

Jonizujući efekat pojedinih vrsta zračenja duž njihovih putanja nije isti, i može se međusobno uporediti na osnovu fizičke veličine LET-a (linerna predaja energije). Alfa čestice, protoni, deuteroni i neutroni (preko sekundarnog protonskog zračenja), zahvaljujući velikim energijama i malom dometu emitovanih čestica imaju visok LET. Dejstvom na ćeliju ove čestice proizvode gustu jonizaciju na kratkoj putanji što izaziva brojne dvostruke prekide DNK lanca u ćelijama, čime se umanjuje mogućnost njene reparacije i dolazi do smrti ćelije (Slika 5.). Osim direktnog dejstva, čestice visokog LET-a indirektno deluju na molekule u ćeliji preko slobodnih radikala koji nastaju u velikom broju na mestu dejstva čestica.



Slika 5. Efekat dejstva radionuklida različitog LET-a na preživljavanje ćelija

LET beta-čestica iznosi od 0.2 do 1.0 keV/ $\mu$ m, sa većim vrednostima za manje energije. Većina beta-emitujućih radionuklida sposobna je da indukuje razaranje DNK u ćelijama u okviru radijusa od 0.8 mm (za  $^{131}\text{I}$ ) do 5 mm (za  $^{90}\text{Y}$ ). Međutim, ovako veliki domet, koji je stotinama puta veći od prečnika ćelije, ujedno je i najveći nedostatak beta-emitujućih radionuklida u radioimunoterapiji pojedinačnih malignih ćelija u cirkulaciji, difuznih tumora i mikrometastaza, jer dovodi do razaranja okolnih ćelija zdravog tkiva (5). Ukoliko je obližnje tkivo radiosenzitivno (kao što je npr. kostna srž) ovakav efekat limitira primenu radionuklida većeg dometa.

Alfa čestice imaju znatno veću energiju od većine beta-čestica, dok je njihov domet reda mikrometra, u odnosu na milimetarski domet beta-čestica (6). LET alfa čestica u tkivu je 100–400 puta veći u odnosu na beta-čestice. Samo jedan pogodak alfa-čestice, koji potiče sa površine ciljane ćelije i prolazi kroz jedro, u stanju je da izazove dvostruki prekid lanca DNK i time spreči mogućnost reparacije, dok je za beta-čestice neophodno 2000-3000 pogodaka da bi proizvele isti efekat (7). Kao rezultat toga, citotoksični efekat vezan je isključivo za ciljane ćelije čija jedra primaju znatno veću radijacionu dozu (8, 9). Zbog toga radionuklidi alfa emiteri najviše obećavaju za primenu u radioimunoterapiji hematoloških maligniteta i mikrometastaza, jer sa dometom od nekoliko ćelijskih prečnika alfa-čestice selektivno deluju na ciljane tumorske ćelije (10), dok zdravo tkivo ostaje neoštećeno, za razliku od standardne radioterapije i primene beta-čestica (11). Alfa čestice ne moraju da deluju direktno na molekul DNK da bi ga razorile. Zbog visokog LET-a pogodak alfa čestice u blizini proizvešće isti rezultat kao direktan pogodan što ukazuje na indirektan efekat zračenja (12). Zbog malog dometa, alfa i beta čestice (ukoliko se ne injiciraju u organizam kao pri radioimunoterapiji) i protoni i neutroni oštećuju kožu i spoljašnje organe.

Dejstvom zračenja malog LET-a (beta, x- i gama- zraci) nastali primarni produkti tj. lako dostupni slobodni radikali bivaju široko rasuti duž putanje zračenja, i dodatno difuzijom kroz ćelije mogu reagovati sa ostalim rastvorenim molekulima u ćeliji. Indirektno dejstvo x i gama zraka na ćeliju je primarno u oštećenju ćelije (13, 14). Ukoliko se koristi pri spoljašnjem ozračivanju organizma ono znatno dublje prodire u organizam čime može delovati na unutrašnje organe. Prisustvo kiseonika u ćeliji značajno doprinosi povećanju indirektnog dejstva zračenja posebno pri dejstvu zračenja niskog LET-a, a gotovo da nema efekat pri dejstvu neutrona i alfa čestica (15). Ako se ćelije posle zračenja stave u atmosferu čistog kiseonika slobodni radikali vezuju kiseonik i stvaraju se novi radikali koji vrše dalju oksidaciju organskih molekula i izmenu njihove strukture.

Iako se danas najviše govori o dejstvu jonizujućih zračenja koji potiču od medicinskih ispitivanja, neophodno je pomenuti i manje efikasno, ali ne i zanemarljivo dejstvo ostalih izvora zračenja. Prirodna radioaktivnost kojoj su ljudi od najranijih evolutivnih faza pa sve do danas bili izloženi potiče od kosmičkih zraka, radioaktivnih izvora iz zemljine kore i radioaktivnosti prisutne u tragovima u organizmu. Apsorbovana doza od 1 mGy/god. koja potiče od prirodne radioaktivnosti proizvodi oko  $10^{16}$  jonizacija, što predstavlja oko 100 jonizacija po ćeliji u ljudskom organizmu. Ukoliko se pretpostavi da DNK čini oko 1 % mase ćelije to rezultuje u jednoj jonizaciji DNK molekula u svakoj ćeliji u telu u toku jedne godine.

<i>Vrsta zračenja</i>	<i>RBE</i>
X i gama zraci	1
Elektroni	1
Neutroni (zavisno od energije)	5-20
Protoni	5
Alfa čestice	20

**Tabela 3. Vrednosti RBE u zavisnosti od vrste zračenja**

Da bi se uporedila relativna biološka efikasnost (kvantitativni indeks indukcije promene na ćeliji ili organu po jedinici apsorbovane doze) različitih vrsta jonizujućih zračenja (16,17) tu vrednost normalizujemo prema x ili gama zračenju za koje uzimamo vrednost RBE=1 (Tabela 3).

Na osnovu ovih vrednosti možemo lako zaključiti da je biološki efekat alfa čestica na ćeliju znatno veći od efekta x i gama zračenja. Ovi podaci, kao i ostali rezultati dobijeni eksperimentalnim putem pri praćenju biološkog efekta različitih vrsta jonizujućih zračenja na ćeliju, mogu se primeniti u radioterapiji malignih tumora i time značajno povećati terapijski učinak, uz smanjenje negativnog efekta zračenja na zdravo tkivo (18).

## LITERATURA

1. World Health Organization and International Atomic Agency, Manual on Radiation Protection in Hospital and General Practice. Vol. 1. Basic requirements, 2002 (192-201).
2. Alpen, E.L., Radiation Biophysics. Academic Press, 1998
3. Le, X. C., J. Z. Xing, J. Lee et al., INDUCIBLE REPAIR OF THYMINE GLYCOL DETECTED BY ULTRASENSITIVE ASSAY FOR DNA DAMAGE, Science 80: 1066-1069, 1998.
4. Mullaart, E. P. H., M. Lohman, F. Berends, et al., DNA DAMAGE METABOLISM AND AGING, Mutat. Res. 237: 89-210, 1990.
5. M. Fani, S. Vranješ, S. C. Archimandritis, et al: LABELLING OF MONOCLONAL ANTIBODIES WITH SAMARIUM-153 FOR POTENTIAL USE IN RADIOIMMUNOTHERAPY, Applied radiation and isotopes, 57, 665-674, 2002.
6. Beyer, G. J., Čomor, J. J., Daković, M., Soloviev, M., Tamburella, C., Hageb, E., Allan, B., Dmitriev, S. N., Zaitseva, N. G., Starodub, G. Ya., Molokanova, L. G., Vranješ, S., Miederer, M., and the ISOLDE Collaboration: PRODUCTION ROUTES OF THE ALPHA EMITTING 149-Tb FOR MEDICAL APPLICATION, Radiochim. Acta, 90, 1-6, 2002.
7. M. Miederer, G. J. Beyer, C. H. Heidl, S. Vranješ, J. J. Čomor, et al: 149-Tb AND 213-Bi: IMPACT OF PARTICLE ENERGY FOR ALPHA RADIOIMMUNOTHERAPY, Abstract of the 48th Annual Meeting of the World Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada, A Supplement to The Journal of Nuclear Medicine, Volume 42, Number 5, 315P, May 2001.
8. S.D.Vranješ, M.Miederer, J.J. Čomor, D. Soloviev, G.J. Beyer: LABELLING OF ANTIBODIES WITH 149Tb FOR TARGETED ALPHA THERAPY, Journal of labelled compounds and radiopharmaceuticals, May, 2001., Vol 44: 718-720.
9. G.-J. Beyer, M. Miederer, S. Vranješ-Đurić, J. J. Čomor, the ISOLDE Collaboration et al: TARGETED ALPHA THERAPY IN VIVO: DIRECT EVIDENCE FOR SINGLE CANCER CELL KILL USING 149Tb-RITUXIMAB, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Vol. 1, No. 4, April 2004, 547-554.
10. Miederer, M., Seidl, C., Beyer, G., Charlton, D.E., Vranješ-Đurić, S., Čomor, J., et al.: COMPARISON OF THE RADIOTOXICITY OF TWO ALPHA-PARTICLE-EMITTING

- ING IMMUNOCONJUGATES, TERBIUM-149 AND BISMUTH-213, DIRECTED AGAINST A TUMOR-SPECIFIC, EXON 9 DELETED(d9) E-CADHERIN ADHESION PROTEIN, Radiation Research, Vol. 159, Issue 5, May 2003, 612-620.
11. Vranješ-Đurić, S., Fani, M., Xanthopoulos, S., Varvarigou, A. D: CELL DIRECTED RADIATION THERAPY WITH <sup>153</sup>Sm-LABELED ANTIBODIES, Proceeding Book from Congress of Nuclear Medicine Serbia and Montenegro with International participation p: 56, September, 24-27, 2003, Vrnjačka Banja.
  12. S. Vranješ, J. J. Čomor, M. Miederer, R. Senekovich-Schmidtke, ISOLDE Collaboration, et al: MOGUĆNOST KORIŠĆENJA ANTITELA OBELEŽENIH ALFA EMITERIMA U TERAPIJI KANCERA, VIII Jugoslovenski kongres Nuklearne medicine sa internacionalnim učešćem Septembar, 2000, Kragujevac.
  13. S.D.Vranješ, T.M. Trtić, M. Fani, A.D. Varvarigou, S. C. Archimandritis, S. Potamianos, et al: INVESTIGATION OF TRIVALENT <sup>201</sup>Tl AS A POSSIBLE RADIONUCLIDE FOR LABELLING OF MoAbs, Journal of labelled compounds and radiopharmaceuticals, May, 2001., Vol 44: 700-702.
  14. S.Vranješ, M.S.Jovanović, M. Prvulović : CHEMICAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF VERAPAMIL LABELLED WITH TECHNETIUM-99m-POTENTIAL MYOCARDIAL IMAGING AGENTS, J. Radioanal. Nuclear Chemistry. Vol. 253, No.1, 81-86, 2002.
  15. S. Vranješ-Đurić, M. Orlić, M. Jovanović, E. Lazić, M. Fani, S. Xantopoulos, A. Varvarigou: PRIMENA <sup>153</sup>Sm-OBELEŽENIH ANTITELA U RADIOIMUNOTERAPIJI TUMORA, Zbornik XXII Simpozijuma Jugoslovenskog društva za zaštitu od zračenja, str. 319-322, Petrovac, 2003.
  16. S.Vranješ, M.Orlić, M.S.Jovanović, T.Trtić, Lj.Vuksanović: POREDZENJE <sup>201</sup>Tl i KATJONSKIH <sup>99m</sup>Tc KOMPLEKSA - ASPEKT ZAŠTITE i DIJAGNOSTIČKE PRIMENE, Zbornik XIX Jugoslovenskog simpozijuma zaštite od zračenja, str. 39-42, Golubac, 1997.
  17. Vučina J, Vuksanović Lj. DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC RADIOISOTOPES: SELECTION AND PRODUCTION, : Proceedings of the Third International Yugoslav Nuclear Society Conference: 2000 Oct 2-5; Belgrade, 2000: 509-12.
  18. S.Vranješ-Đurić, J.J. Čomor, M.Orlić: PRIMENA  $\alpha$  i  $\beta$  EMITERA U RADIOIMUNOTERAPIJI TUMORA, Zbornik XXI Simpozijuma Jugoslovenskog društva za zaštitu od zračenja, str. 239-242, Kladovo, 2001.



## HROMOZOMSKE ABERACIJE KAO BIOMARKERI EKSPozICIJE JONIZUJUĆIM ZRAČENJIMA

*Snežana Milačić*

*KCS - Institut za medicinu rada i radiološku zaštitu, Medicinski fakultet, Beograd*

## CHROMOSOME ABERRATIONS AS BIOMARKER TO EXPOSURE OF IONISING RADIATION

*Snežana Milačić*

*Institute of occupational medicine and radiological protection, Medical Faculty, Belgrade*

### ABSTRACT

All human beings are constantly exposed to ionizing radiation. Environmental sources include: the cosmic radiation from space, radiation from the ground, radiation from inhaled and ingested materials, airlines travel, mining. Artificial sources of radiation include x-ray equipment, nuclear weapons and radioactive isotope. The ionizing radiation is the most powerful mutagen in environmental and working conditions. The result of genotoxic effect of radiation is the development of chromosome aberrations. Another biologic effect is the induction of cancerous growth by mutation many years after radiation exposure.

The structural chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes are dicentric, ring, acentric fragment, deletions, translocations and inversions. The observation of chromosome aberration frequency in lymphocyte karyotype is the conclusive method to assess the absorbed dose of ionizing radiation.

Occupational exposure to ionizing radiation causes chromosomal damage. Modified Moorhead's micro method for peripheral blood lymphocytes are used for analysis of chromosome aberrations and lesions. The karyotype of 200 lymphocytes in metaphase has been analysed by light microscope. Chromosome breaks can occur when cells are irradiated. The broken ends of chromosomes can combine with broken ends of different chromosomes. These abnormal combinations are seen during mitosis. A biologic effect depends on the linear energy transfer (LET). The frequency of chromosomal aberrations in peripheral circulating lymphocyte correlates with the dose received. The minimum dose that can be detected by peripheral lymphocyte analysis is about 150 mSv. Frequency of chromosomal aberrations has linear correlation to the absorbed dose X and gamma radiation, bigger than 0,5Gy. Under the impacts of small doses in controlled conditions (<0,1 Gy), chromosomal aberrations are biomarkers of expositions, sensitivities and effects of ionizing radiation. In the interval from 0,1 Gy to 0,5Gy they are consequences of cumulative effects of increased absorbed doses. Under the low-level impact of ionizing radiation there is higher risk for radiosensitive persons on the average 10 -15 %. There is need to include radio sensitivity test for each examined worker before they start to work with ionizing radiation.

**Key words:** ionizing radiation, chromosome aberrations

### SAŽETAK

Sva ljudska bića neprekidno su izložena jonizujućem zračenju. Izvori iz okoline uključuju kosmičko zračenje iz svemira, zračenje iz zemljišta i iz udahnutih ili progutanih materijala, putovanje avionom i rudarstvo. Veštački izvori obuhvataju rendgensku opremu, nuklearno oružje i radioaktivne izotope.

Jonizujuće zračenje je naj jači mutagen u životnoj i radnoj okolini. Rezultat genotoksičnog efekta radijacije je nastanak hromozomskih aberacija. Drugi biološki efekat je indukcija kancerogeneze zbog tnutacija, mnogo godina posle ekspozicije zračenju.



Struktume hromozomske aberacije u limfocitima periferne krvi su: dicentrik, ring, acentrični fragment, delecije, translokacije i inverzije. Posmatranje učestalosti hromozomskih aberacija u kariotipu limfocita je prihvaćeni metod za procenu absorbovane doze

Profesionalna ekspozicije jonizujućem zračenju izaziva hromozomska oštećenja. Modifikovan Murhedov metod koristi se za analizu hromozomskih aberacija i lezija. Kariotip 200 limfocita u metafazi analizira se pod svetlosnim mikroskopom Hromozomski prekid se uočava kada je ćelija ozračena. Prekinuti kraj jednog hromozoma se kombinuje sa prekinutim krajem drugog hromozoma, a ove se nenormalne rekombinacije vide u mitozu.

Biološki efekat zavisi od linearnog energetskog transfera (LET). Frekvencija hromozomskih aberacija u perifernim limfocitima korelira sa primljenom dozom. Minimalna doza koja se može detektovati analizom limfocita je oko 150mSv. Frekvencija hromozomskih aberacija linearno korelira sa apsorbovanom dozom X i gama zračenja većom od 0,5Gy U okviru malih doza u kontrolisanim uslovima (<0,1Gy), hromozomske aberacije su biomarkeri ekspozicije, osetljivosti i efekta jonizujućeg zračenja.

U intervalu od 0,1 Gy do 0,5Gy one su posledica kumulativnog efekta povećane apsorbovane doze. Pod uticajem malih doza jonizujućih zračenja povećan rizik postoji za radioosetljive osobe u proseku 10-15%. Zato je potrebno uvesti test radioosetljivosti za svakog izloženog radnika pre početka rada sa jonizujućim zračenjima.

**Cljučne reči:** jonizujuće zračenje, hromozomske aberacije

Sva ljudska bića neprekidno su izložena jonizujućem zračenju. Izvori iz okoline uključuju kosmičko zračenje iz svemira, zračenje iz zemljišta i iz udahnutih ili progutanih materijala. Putovanje avionom i rudarstvo povećavaju izloženost navedenom zračenju.

Najistaknutiji izvori radijacije koje prouzrokuje čovek obuhvataju rendgensku opremu, nuklearno oružje i radioaktivne lekove.

Jedinica koja odražava biološki odgovor i koja se može koristiti za poredjenje efekata različitih tipova radijacije je jedinica za ekvivalent doze, sivert (Sv) u Sistemu internacionalnih (SI) jedinica, i predstavlja apsorbovanu dozu pomnoženu biološkim faktorom koji predstavlja biološku delotvornost specifičnih tipova zračenja

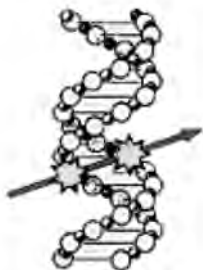
Apsorpcija energije od radijacije u tkivu često vodi u ekscitaciju ili jonizaciju. X-zraci i gama zraci su primeri elektromagnetnog fotonskog zračenja, značajne prodornosti.

Vrste čestičnog zračenja obuhvataju: elektrone ili beta čestice, protone, alfa čestice, neutrone, negativne pi-mezone i teško naelektrisane jone. Masa i naelektrisanje su dovoljno veliki da ove čestice ne probijaju daleko kroz materiju, ali, u njoj, zato, izazivaju gušću jonizaciju. Linearni energetski transfer (LET) je iznos jonizacije po jedinici dužine jonizacionog puta. Zračenja visokog LET –a (npr., alfa, beta) se biološki razlikuju od zračenja niskog LET-a (npr., x i gama). Misli se da zračenje niskog LET-a mora da izazove višestruke pogotke na DNK da uništi ćeliju, dok zračenju visokog LET-a treba samo jedan pogodak na DNK da ubije ćeliju. Mehanizam dejstva zračenja na DNK je direktan, u vidu jonizacije hromatina i stvaranja radijacionih grozdova na hromozomima. Radijacija mora proizvesti dvostruki prekid vlakna DNK da bi ubila ćeliju, delimično zbog visokog kapaciteta ćelija za reparaciju jednostrukog oštećenja vlakna. Zračenje, takodje, može proizvesti efekat indirektno, interakcijom sa vodom (koja ispunjava 80 % ćelijske zapremine) stvarajući slobodne radikale, koji mogu oštetiti ćeliju.

Jedro ćelije je okruženo vodom, čiji molekuli predstavljaju prirodni štit koji smanjuje verovatnoću direktnog pogotka jedra ćelije emitovanom nuklearnom česticom. Karakteristično je to da slobodni radikali malo difunduju kroz ćeliju u jedro, što praktično znači da je

mala verovatnoća da će preko ovog mehanizma doći do oštećenja jedra. Direktno dejstvo jonizujućeg zračenja na DNK dešava se kao posledica direktne kolizije sa emitovanim nuklearnim česticama. Kolizija izaziva jonizaciju i ekscitaciju materijala DNK što za posledicu ima pojavu različitih oštećenja genetičkog materijala. Ovde se mogu prepoznati prekidi i mutacije, sa različitim posledicama. Jednolančani prekidi se repariraju a dvolančani prekidi se dalje transformišu u različite morfološke forme koje nazivamo hromozomskim aberacijama.

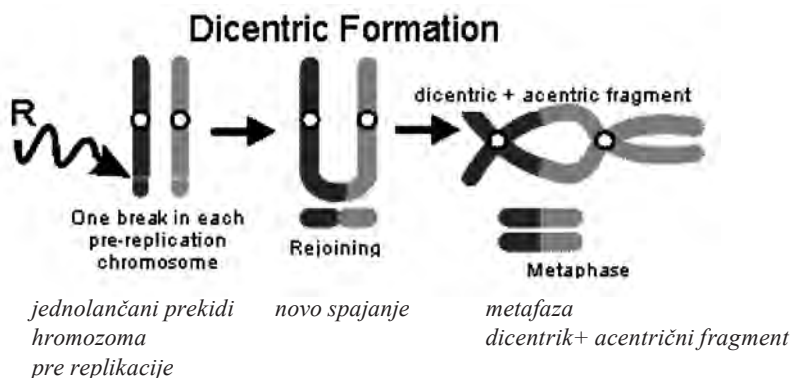
Hromozomski prekidi mogu nastati kada je ćelija ozračena.



*Slika 1.*  
*Dvostruki prekid DNK*

Prekinuti krajevi hromozoma mogu se spojiti sa prekinutim krajevima drugih hromozoma. Ove abnormalne kombinacije su lako vidljive pod mikroskopom tokom mitoze. Hromozomske abnormalnosti tipično se dešavaju u ćelijama ozračenim u G1 fazi ćelijskog ciklusa, pre dupliranja genetskog materijala. Ako su ćelije ozračene u G2 fazi, mogu nastati hromatidne aberacije.

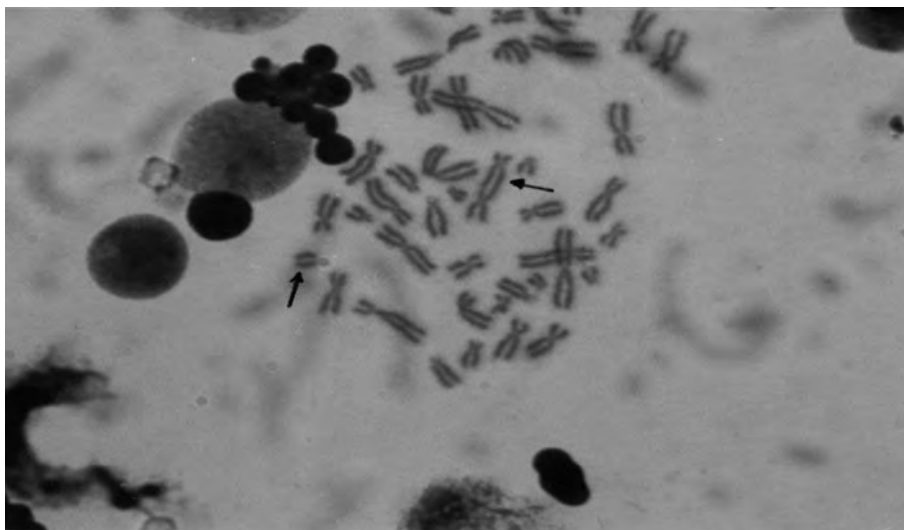
Učestalost hromozomskih aberacija u perifernim cirkulišućim limfocitima korelira sa primljenom dozom. Doza može biti procenjena poredjenjem hromozomskih promena u limfocitima sa onima u in vitro kulturama prethodno izloženim kontrolisanim dozama zračenja. Minimalna doza koja može biti detektovana analizom perifernih limfocota je oko 0,1 do 0,2 Sv (100 do 200 mSv ili mGy). Analiza limfocota može obezbediti dokaz o skorašnjoj izloženosti (ekspoziciji) celog tela.



*Slika 2. Hromozomska aberacija: mehanizam formiranja dicentrika direktnim dejstvom jonizujućeg zračenja na DNK (IRPA 2004)*

Za procenu ekspozicije su značajne nestabilne hromozomske aberacije koje su pokazatelji svežeg ozračivanja. Zajednički pokazatelj ovog tipa hromozomskih aberacija je

prisustvo acentričnog fragmenta. Na slici je prikazan mehanizam formiranja dicentričnog hromozoma koji nastaje kada kolizijom DNK i nuklearne čestice dodje do dvostrukog DNK prekida u G0/G1 fazi ćelijskog ciklusa kada je genetski materijal neudvojen. Dvostruki prekidi DNK lanaca na dva različita hromozoma se reorganizuju, pokušavajući da repariraju štetu, gradeći tako strukturu sa dve centromere, koja je nazvana dicentrik. Preostali hromozomski materijal formira acentrik. Oko 50% ćelija koje u svom kariotipu sadrže nestabilne hromozomske aberacije uginu već pri prvoj deobi. Aberantna ćelija može da preživi najviše 10 deoba. Iz tog razloga ovaj slučaj aberacija se naziva nestabilnim. U slučaju stabilnih aberacija, prisutne su translokacije i inverzije, ali se konvencionalnim metodama analize one teško uočavaju. Jonizujuće zračenje depozicijom svoje energije na genetičkom materijalu stvara u jednakim razmerama stabilne i nestabilne aberacije.



*Slika 3. Dicentrik i prateći acentrični fragment u kariotipu limfocita, posmatrano pod svetlosnim mikroskopom pod imerzijom, uveličanje 100x16000*

Pod aberacijama kao biomarkerima jonizujućeg zračenja se podrazumevaju nestabilne aberacije tipa dicentrika, ring hromozoma i acentričnog fragmenta. Profesionalna ekspozicija jonizujućem zračenju izaziva povećan broj nestabilnih aberacija. Hromozomske aberacije predstavljaju biomarkere ekspozicije i efekta malih doza jonizujućih zračenja a u akcidentalnim događajima (velike doze) su direktan biološki pokazatelj apsorbovane doze (biodozimetrija).

Dosadašnja istraživanja ukazuju na značajnu povezanost aberacija sa trogodišnjom akumuliranom dozom. Prema nekim istraživačima, broj oštećenih ćelija je i do pet puta veći nego u ne ekspanovanih lica. U većini slučajeva nije dokazana značajna veza između aberacija i pola i godina starosti, dok se pojava multipnih aberacija u istoj ćeliji dovodi u vezu sa mogućim uticajem prethodnih virusnih i bakterijskih infekcija. O uticaju pušenja, stavovi su različiti i uglavnom se odnose na stabilne hromozomske aberacije, posmatrane FISH tehnikom.

Lezijama se nazivaju sva ostala oštećenja kao što su translokacije, inverzije i hromatidni prekidi. Stabilne aberacije (translokacije) kao i druge ne specifične lezije (prekidi, hromatidne

izmene) mogu nastati i pod uticajem drugih faktora osim jonizujućih zračenja (hemijske štetnosti, virusi).

Nestabilne hromozomske aberacije su značajne za biodozimetriju. Ovde je značajno navesti da se pouzdana identifikacija može ostvariti samo u slučaju iradijacije uniformnog polja. U slučaju interne kontaminacije mikroradijacionim izvorima deponovanim u telu, ova metoda je uslovno primenljiva. Interna kontaminacija tricijumom (radioaktivni vodonik, H-3) je možda jedini primer adekvatne primene hromozomskih aberacija za procenu apsorbovane doze posle interne kontaminacije, i to zbog njegove rastvorljivosti i ravnomerne distribucije u telu.

Pored hromozomskih aberacija, jonizujuće zračenje može da izazove i tačkaste mutacije genetskog materijala, koje su morfološki nevidljive. To su fine promene u strukturi genetičkog materijala koje se sastoje od specifičnih izmena hemijske strukture određenog dela molekula DNK. Bitno je da se genetske mutacije prenose na naredne generacije i tokom vremena može doći do njihove akumulacije. Dokazano je da i vrlo male doze jonizujućeg zračenja (10 do 20 mGy ili mSv), koje ne izazivaju vidljive promene na hromozomima, dovode do tačkastih mutacija. Ako se mutacije dese u gametima, dovode do pojave naslednih genskih bolesti, a u somatskim ćelijama do pojave poremećaje sinteze odgovarajuće belančevine. Takodje, prisustvo mutacija može da izazove pojavu kancerogeneze. Mutacije se ne mogu detektovati konvencionalnim metodama. Ovo treba imati u vidu u kontekstu istraživanja efekata malih radijacionih doza na ćelijskom nivou, posebno u kontekstu bioloških efekata vrlo malih doza radijacije, imajući uvek u vidu da su posledice nestohastički efekat i da se kod osetljivih osoba mogu ispoljiti i posle 20-30 godina.

### **Primena u dozimetriji**

Biodozimetrija je najosetljiviji metod merenja izloženosti jonizujućim zračenjima. To je postupak odredjivanja apsorbovane doze na osnovu učestalosti nestabilnih hromozomskih aberacija u limfocitima periferne krvi.

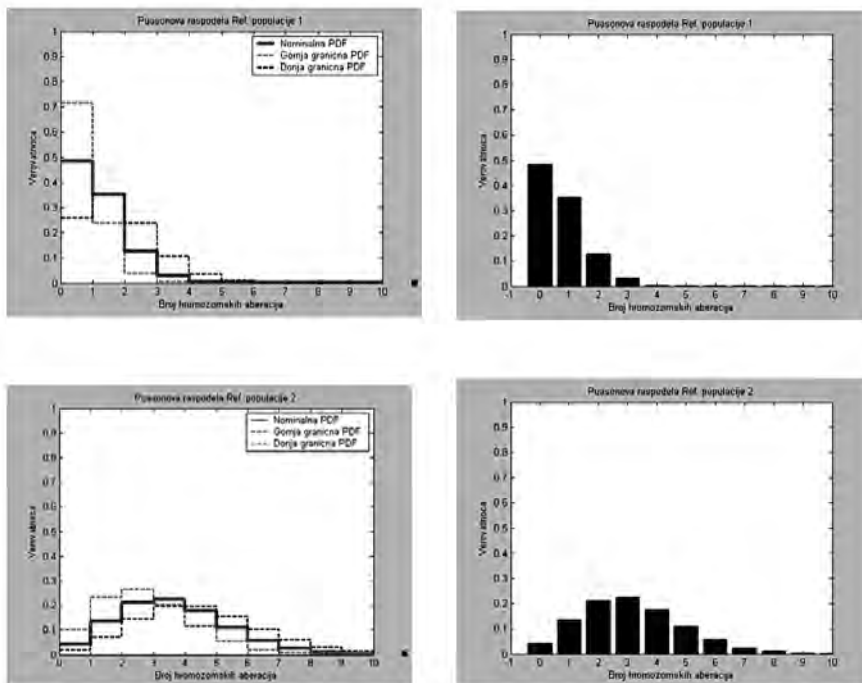
Jonizujuće zračenje indukuje hromozomske aberacije u kariotipu limfocita. Učestalost aberacija linearno korelira sa apsorbovanom dozom  $x$  i  $\gamma$  zračenja, većom od 0,5Gy.

Pod uticajem malih doza, u kontrolisanim uslovima ( $<0,1$ Gy), aberacije predstavljaju biomarkere ekspozicije, osetljivosti i efekta jonizujućih zračenja.

U intervalu: 0,1Gy – 0,5Gy posledica su kumulativnog efekta povećanih apsorbovanih doza.

Za preparaciju limfocita koristi se Murhedova metoda i konvencionalna citogenetska tehnika. Ćelije u metafazi (200 limfocita) mikroskopiraju se u obojenim (M.G.Giemsma) razmazima pod imerzijom, kada su hromozomi postavljeni u ekvatorijalnu ravan. Najkarakterističnija aberacija je dicentrični hromozom, jer čini 75% svih nestabilnih hromozomskih aberacija koje se nakon ozračivanja mogu naći. Analizira se sa efikasnošću većom od 95%, a sa izuzetno niskom učestalošću sreće se u zdravoj populaciji koja profesionalno nije izložena dejstvu mutagenih agenasa. Prstenasti hromozom nastaje na sličan način rearanžmanom prekinutih krajeva DNK lanca, redje se uočava jer je zastupljen do 5%. Hromatidni i hromozomski prekid i hromatidne izmene takodje se mogu videti a označene

su kao nespecifične *hromozomske lezije*. Sudbina nestabilnih aberacija je poznata, jer se ne fiksiraju u deobi, te nemaju veći klinički značaj, osim ako frekvencija nije duže vreme značajno povećana, kada utiče na imunu kompetenciju limfocita i razvoj imunodeficientnih stanja. Međutim, sudbina *hromozomskih lezija* je neizvesna, jer opstaju u kariotipu i posle isčezavanja dicentrika, tj., posle (prosečno) 220 dana.



**Slika 4. Značaj analize hromozomskih aberacija u proceni relativnog rizika jonizujućih zračenja**  
 Učestalost hromozomskih aberacija u kontrolnoj i eksponovanoj populaciji (Relativni rizik u opštoj populaciji je 1% a u eksponovanoj 3%)

U profesionalnoj ekspoziciji, postojanje makar i jednog dicentrika na 200 ispitivanih metafaza limfocita je dokaz povećane ekspozicije jonizujućim zračenjima, a postojanje povećane učestalosti dicentrika (više od 1% ) je dokaz povećane absorbovane doze, tj., prekoračenja MDD – maksimalno dopuštene doze.

U profesionalnoj patologiji analiza hromozomskih aberacija se koristi kada medicinski parametri ukazuju na promene koje bi mogle da budu izazvane jonizujućim zračenjem, a ne postoje pouzdani podaci lične dozimetrije ili kada oni ukazuju na prekoračenje doze.

Analiza hromozomskih aberacija je nezamenljiva metoda u slučajevima akcidentalnih ozračivanja jer predstavlja najpouzdaniji pokazatelj absorbovane velike doze. U tu svrhu koriste se dozno-zavisne kalibracione krive projektovane za svaki tip radioaktivne emisije. Na osnovu broja dicentrika na 200 pregledanih ćelija, tj., frekvencije (broj aberacija na 100 ćelija – procenat dicentrika na ordinati), direktno se, korišćenjem unapred projektovane karakteristične krive, na x – osi koordinatnog sistema može pročitati odgovarajuća absorbovana doza u grejima (Gy). Dozno-zavisne kalibracione krive imaju linearno kvadratni

oblik ili eksponencijalni (zavisno od tipa emisije) i definisane su matematičkim modelima koji omogućavaju izračunavanje efektivne ekvivalentne doze.

Na osnovu analize razlike u raspodeli hromozomskih aberacija u izložene i ne izložene populacije, korišćenjem logaritamске funkcije Poissonove regresije, ustanovljena je, u epidemiološkim studijama, razlika u relativnom riziku oštećenja genetskog materijala zavisna od uticaja jonizujućeg zračenja. Obzirom da se radijacija ne može izbeći, svi imaju relativni rizik oštećenja genoma, ali ga lica, koja su dodatno ili povećano izložena ili kontaminirana imaju više.

Pod uticajem malih doza jonizujućih zračenja povećan relativni rizik postoji kod radioosetljivih osoba, kojih ima u svakoj populaciji 10-15 %, u nas 12%.

Zato je potrebno uvesti test radioosetljivosti pre početka rada svakog ispitanika u zoni zračenja, da bi se verovatnoća posledica svela na najmanju meru. Takođe, značajne su nove tehnologije aparata i mere zaštite, a pre svega, kontinuirano praćenje zdravlja, radne i životne okoline (monitoring), da ne bi došlo do prekoračenja doze. Na 1000 lica izloženih dozi od 100mSv/5 godina, osam će oboleti od maligne bolesti.

## LITERATURA

1. Joksić G, S.Milačić: Chromosomal dosimetry as an obliged part of health examination of occupationals exposed to ionizing radiation, International conference, Preventive engineering and living environment, Faculty of occupational safety, Scientific meeting, Niš, nov. 1995; J6:1-3
2. Jovicic D, Rajacic I, Milacic S, Kovacevic R, Tanaskovic I. Frequency of Micronuclei of Human Population Occupationally Exposed to Radionuclides. European IRPA Congress 2002. Proceedings. Editors F D Alberti and C. Osimani, European Commission Joint Research Centre.
3. Jovičić D, Milačić S, Kovačević R, Petrović I. Cytogenetic Analysis Chromosomal Status of Subjects from Regions in The Vicinity of Uranium-Contaminated Areas. 11th International Congress of the International Radiation Protection Association 22-28 May 2004, Madrid. Spain. Proceeding of the IRPA 11, published on CD (full papers) 2004; produced by SENDA, ISBN:84-87078-05-2. Available online at [www.irpa11.com](http://www.irpa11.com)
4. Jovičić D, Milačić S, Verbić V. Chromosome aberrations in persons that were in contact with Co-60. *Genetica* 1999;31(3):261-267.
5. Jovičić D, Milačić S, Kovačević R. Tipovi i učestalost humanih hromozomskih aberacija kod osoba profesionalno izloženih dejstvu jonizujućeg zračenja. *Glasnik Antropološkog Društva Jugoslavije*. Vol.35,s.149-154; 2000.
6. Jovičić D, Milačić S, Knežević I. Citogenetski efekti pri profesionalnoj ekspoziciji radionuklidima. *RAS* 1998;7(2): 223-225.
7. Jovičić D, Milačić S, Kovačević R, Vešović D. Hromozomske aberacije humanih limfocita u osoba profesijski izloženih dejstvu jonizujućeg zračenja. *RAS* 1999;8(2): 259-263.
8. Kovacevic R, Milacic S, Jovicic D, Pavlovic M, Marinkovic O, Tanaskovic I, Rajacic I. Results of targeted examinations of participants in the decontamination of uranium



- contaminated terrain. Appendix P: Discussion of Health Issues (reviewed by Repacholi MH et al. – WHO-Radiation and Environmental Health Unit). In: Depleted Uranium in Serbia and Montenegro-Post-Conflict Environmental Assessment in the Federal Republic of Yugoslavia. (ISBN 92-807-2146-1). Ed. Klaus Topfer. Published by the United Nations Environment Programme (UNEP) in Switzerland, Geneva 2002; 179-181.
9. Marinkovic O, Milacic S, Djovicic I, Tanaskovic: Quality control of diagnostic x-ray units. Radiation Safety Section. International Atomic Energy Agency publication IAEA 2 001: 104-105. Published by IAEA, March 2001; Vienna, Austria
  10. Milačić S. Analysis of workers in nuclear medicine. *Periodicum Biologorum* 1989; 91(4): 417-418.
  11. Milačić S. Changes in Leukocytes Caused by Tritium Contamination. *Health Physics* 2004; 86(5): 457-459. Published by Lippincott Williams & Wilkins. Printed in the U.S.A. by Capital City Press, Vermont.
  12. Milačić S, Petrović D, Jovičić D, Kovačević R, Simić J. Examination of Health Status of Population from Uranium Contaminated Regions. *Environmental Research* 2004; 95(1): 2-10. Published by Elsevier Inc. Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com) and [www.elsevier.com](http://www.elsevier.com)
  13. Milacic S, Jovičić D, Kovačević R. Cytogenetic and Clinical laboratory Investigation of Participants in the Decontamination of Depleted Uranium-Contaminated Terrain in Serbia and Montenegro. *Central European Journal of Occupational and Environmental medicine* 2002; 8(4): 270-276.
  14. Milačić S. Aberrations of genetic material as biomarkers of ionizing radiation effects. 11th International Congress of the International Radiation Protection Association 22-28 May 2004, Madrid. Spain. Proceeding of the IRPA 11, published on CD (full papers) 2004; produced by SENDA, ISBN: 84-87078-05-2. Available online at [www.irpa11.com](http://www.irpa11.com)
  15. Milačić S. The Incidence of Malignant Morbidity and Mortality in Individuals Professionally Exposed to Ionizing Irradiation. 11th International Congress of the International Radiation Protection Association 22-28 May 2004, Madrid. Spain. Proceeding of the IRPA 11, published on CD (full papers) 2004; produced by SENDA, ISBN: 84-87078-05-2. Available online at [www.irpa11.com](http://www.irpa11.com)
  16. Milačić S., Simic J. The Consequences of NATO Bombing on the Environment in Serbia. 11th International Congress of the International Radiation Protection Association 22-28 May 2004, Madrid. Spain. Proceeding of the IRPA 11, published on CD (full papers) 2004; produced by SENDA, ISBN: 84-87078-05-2. Available online at [www.irpa11.com](http://www.irpa11.com)
  17. Milačić S, Knežević I. Tritium induced radiotoxicologic changes in leucocytes. *Archives of toxicology* 1996; 4(3): 137-144.
  18. Milačić S: Oboljenja izazvana jonizujućim zračenjem, U *Medicina rada* II, A. Vidaković, ur. Monografija i udžbenik za posle diplomsku nastavu, Medicinski fakultet, Beograd, 1997.

### OSETLJIVOST TKIVA I ORGANA NA JONIZUJUĆE ZRAČENJE

**Emilija Jakšić**

*dr sc. med., specijalista nuklearne medicine, Institut za nuklearnu medicinu, Klinički centar Srbije, profesor na katedri za nuklearnu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za nuklearnu medicinu, Klinički centar Srbije, Višegradaska 26, 11000 Beograd, e-mail: jaksic@beotel.yu*

### SENSITIVITY OF TISSUES AND ORGANS TO RADIATION

**Emilija Jakšić**

*Institute of Nuclear medicine, Clinical center of Serbia, e-mail: jaksic@beotel.yu*

#### SAŽETAK

Biolška tkiva su veoma osetljiva na jonizujuće zračenje, a efekti radijacije zavise od osetljivosti određenih tkiva i organa. Oštećenje tkiva delovanjem radijacije svodi se na oštećenje pojedinačnih ćelija i može nastati ćelijskom smrću, prekidom mitoze, prekidom sinteze DNK i oštećenjem genetskog materijala. Radijaciono oštećenje se odvija u funkcionalnim ćelijama parenhima i u potpornim ćelijama strome. Radiosenzitivnost organa opredeljuju najosetljivije ćelije ili tkiva unutar organa. Aktivno proliferativne i nediferentovane ćelije su najosetljivije na zračenje, dok su zrele ćelije radiorezistentne. Radiosenzitivnost je u funkciji metaboličkog stanja ozračene ćelije, pri čemu je nivo metabolizma direktno proporcionalan brzini mitoze a indirektno diferencijaciji ćelija. Kod ćelija sa brzim mitotičkim ciklusima vreme za delovanje reparacionih mehanizama je skraćeno, zbog čega se povećava rizik za nastanak hromozomskih aberacija, smrt ćelije, genetske mutacije i poremećaj ćelijske funkcije. Najsenzitivnije su fetalne ćelije, limfociti, spermatogonije, hematopoetske matične ćelije, kriptogene intestinalne ćelije i bazalne ćelije epiderma, dok su relativno radiorezistentne nervne i mišićne ćelije. Najosetljiviji organi su limfoidni i hematopoetski organi, testisi, ovarijumi, creva i koža, dok su najrezistentniji mišići i mozak. Doze jonizujućeg zračenja primenjene u dijagnostičkoj nuklearnoj medicini su značajno niže od praga doze za nastanak determinističkih efekata.

**ključne reči:** jonizujuće zračenje, osetljivost, tkiva i organi

#### ABSTRACT

Biological tissues are extremely sensitive to ionising radiation. Damage to tissue is caused in 4 ways: death of cells, interruption of mitosis, interruption of synthesis of deoxyribonucleic acid, and by damage to genetic materials. In an organ damage occurs in both parenchyma and stroma cells. Radiosensitivity of the organ is defined by the most radiosensitive cells within that organ. Cells are more sensitive to radiation when they are actively proliferating and undifferentiated. Radiation sensitivity is a function of the metabolic state of the cell being irradiated. The level of metabolism is directly related to mitotic rate and indirectly related to the specialisation of cell. Those cells that undergo rapid mitotic cycles have less time for repair mechanisms to reverse the radiation damage, making chromosomal anomalies more likely to be present and increasing the chances for cell death, genetic mutations and abnormal cell functions. Cells with less frequent mitotic activity are conversely less radiosensitive. Cells are often ranked from most to least sensitive as follows: foetal cells, lymphocytes, spermatogonia, hematopoietic stem cells, endothelial cells, neurones and muscle cells. Similarly, tissues are not equally sensitive and radiosensitivity of organs varies. High sensitivity organs are lymphoid organs, bone marrow, gonads, skin and other organs with epithelial cell lining, and low radiosensitivity organs are muscle and brain. Threshold doses for production of deterministic effects are much greater than those employed in diagnostic nuclear medicine.

**Key words:** ionising radiation, radiosensitivity, radiation tolerance, tissue and organs



## EFEKTI JONIZUJUĆEG ZRAČENJA NA RAZLIČITA TKIVA

Biološka tkiva su veoma osetljiva na jonizujuće zračenje, a efekti radijacije variraju u zavisnosti od pojedinačne osetljivosti određenih tkiva i organa. Radiosenzitivnost je u funkciji vrste ćelija i primenjene doze. Ukoliko se ćelije neke populacije intenzivnije dele, utoliko je period interfaze kraći i broj ćelija u stadijumima osetljivim na zračenje veći, te iz takvih tkiva posledično brže iščezavaju ćelije sa deficitarnim genetskim materijalom [1]. Kod ćelija sa brzim mitotičkim ciklusima skraćeno je vreme za reparacione mehanizme radijacionog oštećenja, zbog čega se povećava rizik za nastanak hromozomskih anomalija, smrt ćelije, genetske mutacije i poremećaj ćelijske funkcije. Budući da su tkiva sačinjena od ćelija, tkivna radiosenzitivnost u osnovi zavisi od tipa ćelija koje čine tkivo. Stoga su promene na tkivima i organima pod dejstvom jonizujućeg zračenja uzrokovane oštećenjem ciljnih (“target”) ćelija u datom tkivu [2].

Poznato je da su tkiva sa intenzivnim i kontinuiranim ćelijskim deobama osetljivija na zračenje od tkiva koja se sporo dele. Po “zakonu” Bergonie i Tribondeau-a iz 1906. godine radiosenzitivnost je u funkciji metaboličkog stanja ozračene ćelije, pri čemu je nivo metabolizma direktno proporcionalan brzini mitoze a indirektno specijalizaciji ćelija [3]. To znači da su ćelije najosetljivije na zračenje kada su

- aktivno proliferativne i
- nediferentovane (nezrele).

Iz ovog opšteg zakona proizilazi da visoka metabolička aktivnost povećava radiosenzitivnost, a visoka ćelijska zrelost, odnosno diferentovanost povećava radiorezistentnost.

TIP ĆELIJA	KARAKTERISTIKE	PRIMERI	SENZITIVNOST
Vegetativne intermitotičke (VIM)	Brza deoba, nediferentovane, ne diferenciraju se između deoba	Tip A spermatozoid, eritroblasti, kriptogene ć. creva, bazalne ć. epiderma	Najviši stepen radiosenzitivnosti
Diferencirajuće intermitotičke (DIM)	Aktivna deoba, diferentovanije od VIM, diferenciraju se između deoba	Intermedijarne spermatozoidne, mijelociti	Relativno radiosenzitivne
Multipotencijalno konektivno tkivo (MCT)	Iregularna deoba, diferentovanije od VIM i DIM	Endotelijalne ć, fibroblasti	Srednji stepen radiosenzitivnosti
«Revertne» postmitotičke (RPM)	Normalno se ne dele ali zadržavaju sposobnost deobe, diferentovane	Parenhimske ćelije jetre	Relativno radiorezistentne
Fiksne postmitotičke (FPM)	Ne dele se, diferentovane	Izvesne nervne ćelije, mišićne ćelije, eritrociti, spermatozoidi	Najviši stepen radiorezistentnosti

**Tabela 1 Radiosenzitivnost ćelija**

Diferentovane ćelije su ćelije koje su funkcionalno i/ili morfološki (strukturno) specijalizovane. To znači da najvišu radiosenzitivnost imaju mlađe ćelije i tkiva sa brzim deobama i rastom, kao i matične ćelije (prekursori). Parenhim čine funkcionalne ćelije karakteristične za određeni organ, dok stromu sačinjavaju vezivno tkivo i vaskulatura koja podržava strukturu i funkciju parenhimskog organa. Tabela 1. prikazuje karakteristike različitih tipova ćelija i njihovu radiosenzitivnost. Najsenzitivnije su brzo proliferativne ćelije (fetalne ćelije, limfociti, spermatogonije, hematopoetske matične ćelije, kriptogene intestinalne ćelije i bazalne ćelije epiderma, dok su relativno radiorezistentne sporo proliferativne ćelije (nervne i mišićne ćelije).

Radijaciono oštećenje u organima odvija se u funkcionalnim ćelijama parenhima i potpornim ćelijama strome. Pritom je radiosenzitivnost organa određena najosetljivijim ćelijama ili tkivima unutar datog organa. Primer radiosenzitivnog organa je testis, sastavljen iz ćelija parenhima, osetljivih na jonizujuće zračenje i ćelija strome, čije oštećenje nije primarno tokom oštećenja celog organa. Primer radiorezistentnog organa je mišić, kod koga je radiosenzitivnost strome veća u odnosu na parenhim, a oštećenje parenhimskih ćelija nastaje indirektno preko kompromitovane vaskularizacije. Različiti organi pokazuju različitu radiosenzitivnost, koja se obično ispoljava hipoplazijom parenhima organa [4]. Na Tabeli 2 prikazani su osnovni mehanizmi hipoplazije, kao i raspodela različite osetljivosti organa na radijaciju. Najsenzitivniji na jonizujuće zračenje su limfoidni i hematopoetski organi, testisi, ovarijumi, creva i koža, dok su najrezistentniji mišići, mozak i kičmena moždina. Najosetljiviji organi za determinističke

ORGAN	RADIOSENZITIVNOST	OSNOVNI MEHANIZAM HIPOPLAZIJE
Limfoidni organi, kostna srž, krv, testis, ovarijum, creva	Visoka	Destrukcija radiosenzitivnih parenhimskih ćelija
Koža i organi obloženi epitelom (rožnjača, usna duplja, jednjak, rektum, mokraćna bešika, vagina, grlić materice, ureter)	Prilično visoka	Destrukcija radiosenzitivnih epitelnih ćelija
Očno sočivo, želudac, hrskavica u rastu, fina vaskulatura, kost u rastu	Srednja	Destrukcija mitotički aktivnih epitelnih ćelija, hondroblasta ili osteoblasta uz izvesno oštećenje fine vaskulature i vezivnog tkiva, oštećenje endotela
Zrela hrskavica ili kost, plj. žlezde, resp. organi, bubreg, jetra, pankreas, štit. žl., nadbubreg, hipofiza	Prilično niska	Hipoplazija parenhimskih ćelija zbog oštećenja vaskulature i vezivnog tkiva
Mišići, mozak, kičmena moždina	Niska	Hipoplaz. parenh. ć. zbog oštećenja vaskulature i vez.

**Tabela 2 Radiosenzitivnost organa**

efekte, relevantne za kliničku nuklearnu medicinu su kostna srž, testisi i oko, kao i koža, koja je od interesa za nuklearnu medicinu zbog mogućnosti akcidentalne kontaminacije [5].

## SPECIFIČNO REAGOVANJE NEKIH TKIVA NA ZRAČENJE

Oštećenje tkiva delovanjem jonizujućeg zračenja svodi se na oštećenje pojedinačnih ćelija i može nastati na 4 načina:

- ćelijskom smrću
- prekidom mitoza
- prekidom sinteze dezoksiribonukleinske kiseline (DNK)
- oštećenjem genetskog materijala.

Oštećenja mogu nastati direktnim delovanjem zračenja na tkiva i organe, kao i posledičnim delovanjem supstanci iz oštećenih organa.

Razlika u osetljivosti pojedinih vrsta ćelija na radijaciju, kao i individualna osetljivost pojedinih ćelija utiču na različito specifično reagovanje pojedinih tkiva na jonizujuće zračenje. Različiti biološki efekti zračenja, deterministički i stohastički, bilo da su izazvani na ozračenju osobi (akutni i hronični) ili na potomstvu, biće izraženiji na senzitivnijim tkivima koja se intenzivno dele i obnavljaju, dok će manje biti izraženi na rezistentnim tkivima koja se sporo dele. Kod opšteg ozračivanja celog organizma, iako sva tkiva primaju istu ekspanzionu dozu jonizujućeg zračenja, biološki efekti će biti različiti u pojedinim tkivima, jer radiosenzitivnost zavisi od vrste tkiva i u vezi je sa pomenutom povećanom osetljivošću ćelija u fazi deobe. Radiosenzitivna tkiva, kod kojih se u svakom trenutku veći deo ćelija nalazi u fazi deobe, su kostna srž, crevni i germinativni epitel. Nasuprot tome, radiorezistentna tkiva su koštano, mišićno i nervno tkivo. Različita radiosenzitivnost tkiva omogućava razumevanje patofiziološkog osnova poremećaja kod akutnog radijacionog sindroma.

### Hematopoetsko tkivo

Ćelije hematopoetskog tkiva koje je smešteno u kostnoj srži, slezini i limfoidnim organima su najosetljivije na zračenje. Stoga je radijaciono oštećenje ovog tkiva jedan od primarnih uzroka smrti organizma posle akutnog zračenja. Budući da kostna srž i ostala tkiva krvotvornog sistema imaju izrazitu sposobnost regeneracije, kada doza nije tako velika da eliminiše njihovu normalnu funkciju, ona se mogu potpuno oporaviti [6].

Eritrociti, leukociti i trombociti se zbog kratkog veka neprekidno obnavljaju, dok se limfociti retko dele. Osnovni mehanizam koji posle zračenja dovodi do opadanja broja zrelih krvnih ćelija u cirkulaciji je destrukcija njihovih prekursora u kostnoj srži. Od zrelih formi najosetljiviji su limfociti, a najrezistentniji eritrociti. Posle zračenja broj limfocita u cirkulaciji brzo opada, što je uzrokovano njihovim direktnim oštećenjem, dok broj trombocita i granulocita, a posebno eritrocita sporije opada, što je prvenstveno uslovljeno oštećenjem njihovih matičnih hematopoetskih ćelija. Zbog toga do anemičnog stanja dolazi tek nekoliko nedelja posle zračenja, usled destrukcije eritroblasta.

Osim akutnih somatskih efekata, veoma su značajni i kasni radijacioni efekti na kostnu srž, jer oni imaju važnu ulogu u indukciji leukemije, obično nekoliko godina nakon ozračivanja. Međutim, to se obično događa pri dozama zračenja koje su značajno više u odnosu na doze kojima se izlažu ispitanici ili osoblje u nuklearnomedicinskim procedurama.

### **Gonade**

Reproduktivni organi su takođe izuzetno radiosenzitivni. Dok su zrele polne ćelije relativno otporne na zračenje, polne ćelije u sazrevanju su vrlo osetljive, zbog čega je sterilitet jedan od čestih efekata zračenja. Sterilitet može da bude privremen ili trajan, što zavisi od broja preživelih prekursora polnih ćelija, spermatogonija i oogonija. Spermatogonije su testikularni elementi najosetljiviji na zračenje. Moguć je privremeni sterilitet muškarca i usled malih doza na nivou testisa, dok veće doze mogu da uzrokuju trajni sterilitet. Testisi su, inače, jedinstven organ koji trpi veća oštećenja ukoliko višekratno primi niz manjih doza nego čitavu dozu odjednom. Kod zrelih žena jajnici su nešto manje osetljivi. Radijacione lezije u polnim ćelijama mogu da indukuju kancerogenezu, za šta je verovatnoća relativno niska, abnormalan razvoj embriona, kao i nasledne promene.

### **Teratogeni efekti**

Jonizujuće zračenje može biti teratogeni faktor i izazvati kongenitalne malformacije ploda. U skladu sa opštim principom radiosenzitivnosti embrion i fetus su znatno osetljiviji na radijaciju od odraslog organizma. Smatra se da je primarni uzrok te povećane senzitivnosti inhibitorni efekat zračenja na metaboličke procese, sa posledičnom destrukcijom ćelija ili dezorganizacijom složenih procesa razvika. Efekti intrauterinog zračenja ploda zavise od stadijuma gestacije i nivoa ekspozicije.

Teratogene promene mogu biti letalne za fetus (prenatalna smrt), za novorođenče (neonatalna smrt) ili mogu da se ispolje pri rođenju kao kongenitalne malformacije. Prenatalna smrt je najčešće posledica zračenja u pre/implantacionom periodu (<14 dana posle začeća), dok do neonatalne smrti dolazi uglavnom kada se embrion izloži zračenju u periodu organogeneze. Efekti zračenja na fetus mogu biti somatski i genetski, a najveća radiosenzitivnost je između 2. i 8. nedelje gestacije [7]. Najčešće kongenitalne anomalije indukovane zračenjem su abnormalnosti skeleta (deformacije udova, mikrocefalija), očiju (mikroftalmija, anoftalmija) i centralnog nervnog sistema. Mikrocefalija je kod čoveka često udružena sa mentalnom zaostalošću. Čest efekat intrauterinog zračenja je opšta zaostalost u rastu, koja se javlja posle zračenja implantiranog ili starijeg embriona. Efekti intrauterinog zračenja ploda ne moraju biti vidljivi pri rođenju, već se mogu pojaviti znatno kasnije, kada imaju obeležja poznih efekata.

Za nastajanje teratogenih efekata su takođe potrebne znatno veće doze jonizujućeg zračenja nego što se koristi u dijagnostičkim procedurama. Ipak se, zbog delikatnosti problema, kod trudnica ne preduzimaju dijagnostičke procedure uz primenu jonizujućeg zračenja, osim kada je to jedina mogućnost za postavljanje tačne dijagnoze.

## **Genetski efekti**

Jonizujuće zračenje je poznati mutageni činilac. Mutacije somatskih ćelija nemaju značaja, jer se mutirane ćelije zamenjuju zdravim tokom obnavljanja tkiva. Da bi se mutacija prenela na potomstvo, mora se desiti u germinativnoj ćeliji koja će biti oplodena i iz koje će se razviti novi organizam. Genetske posledice radijacije dele se na aberacije hromozoma i mutacije samih gena (dominantne i recesivne). Najveći broj organizama kod kojih se to dogodi biva odstranjen spontanom pobačajem. Razmatranja o mogućem povećanom riziku nastanka genetskih bolesti zbog dijagnostičkog izlaganja jonizujućem zračenju nisu praktične, već samo teorijske prirode.

## **Digestivni sistem**

Ćelije mukoznih membrana koje oblažu digestivni sistem takođe su radiosenzitivne. Mnogi sindromi koji se javljaju kao odgovor organizma na zračenje potiču od oštećenja gastrointestinalnog sistema. Ubrzo posle zračenja mogu se uočiti histološke promene na tkivima ovog sistema (ulceracije i erozije mukoze), praćene funkcionalnim promenama.

## **Kožno tkivo**

Radijacioni efekti na koži zavise od absorbovane doze i ozračene regije. Germinativni sloj epitela, koji sadrži ćelije u deobi veoma je osetljiv na zračenje. Posle akutnog zračenja oštećena koža reaguje prolaznim crvenilom i ulcerativnim nekrotičnim promenama. Više meseci posle toga mogu perzistirati stanjenost kože, ožiljci u vezivnom tkivu i dilatacija površnih krvnih sudova. Ove promene se kasnije mogu razviti u karcinom kože. Folikuli dlake su takođe radiosenzitivni. Zračenje pokazuje epilatorni efekat, koji može biti privremenog ili trajnog karaktera, a uočava se nekoliko dana ili nedelja posle zračenja umerenim dozama. Ukoliko doza nije bila velika, regeneracija dlake se događa posle jednog do dva meseca.

## **Očno sočivo**

Efekti radijacije na oko uzrokuju kataraktu, jer je očno sočivo deo oka najosetljiviji na zračenje. Izumiranje ćelija sočiva dovodi do njegovog zamućenja, koje može završiti slepilom. Gubitak vida progredira sa veličinom doze. Pokazalo se da profesionalna izloženost zračenju tokom 10 do 20 godina povećava gustinu i zamućenost očnog sočiva.

## **Nervno tkivo**

Ćelije nervnog sistema odraslog organizma su potpuno diferentovane i izgubile su sposobnost deobe. Stoga se, uz mišićne ćelije, smatraju najmanje osetljivim na jonizujuće zračenje. Morfološke promene na nervnim ćelijama se uočavaju tek posle izlaganja visokim dozama zračenja.

## **Ostala tkiva**

Pozni efekti radijacije u pogledu indukcije karcinoma najčešće se ispoljavaju na tkivu dojke i štitaste žlezde. Rizik za razvoj karcinoma dojke je oko jedne polovine rizika za

nastanak leukemije. Radijacija takođe može indukovati karcinom štitaste žlezde, čija je smrtnost niska zbog uspešnog lečenja ovog tipa karcinoma. Većina tkiva kod odraslih ljudi (bubreg, jetra, hrskavica) je relativno otporna na jonizujuće zračenje. Mnogo su osetljivija pluća, kod kojih i niske doze mogu uzrokovati male, ali potencijalno značajne promene na krvnim sudovima. Zračenje može indukovati i karcinom pluća, koji je zapažen kod minera izloženih visokim koncentracijama radona. Spoljašnja iradijacija takođe može uticati na razvoj karcinoma pluća, sa rizikom koji je sličan kao i za razvoj leukemije. Radiosenzitivnost kostnog tkiva je manja u odnosu na tkiva dojke, pluća i štitaste žlezde, a radijaciono oštećenje kosti je posledica oštećenja vaskulature i samih kostnih ćelija.

Iako postoji visoka radiosenzitivnost pojedinih bioloških tkiva, prag doze za nastanak determinističkih efekata je značajno viši nego što su doze primenjene u dijagnostičkoj nuklearnoj medicini [8]. Sva razmatranja dosadašnje primene radioaktivnih izotopa pokazuju da u medicinskoj literaturi nisu saopšteni slučajevi oštećenja bilo kog tkiva ili organa, koji bi se mogli pripisati dijagnostičkoj primeni jonizujućeg zračenja.

## LITERATURA

1. Mettler FA, Upton AC. Medical effects of ionizing radiation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995: 330.
2. Sgouros G. Dosimetry of Internal Emitters. *J Nucl Med* 2005; 46 (1 Suppl): 18S-27S.
3. Borota R. Biološki efekti jonizujućeg zračenja. U: Borota R, Stefanović Lj, eds. *Nuklearna medicina*. Novi Sad: Medicinski fakultet, 1992: 139-148.
4. Rubin P, Casaret GW. A direction for clinical radiation pathology. The tolerance dose. *Front Radiat Ther Oncol* 1972; 6: 1-16.
5. Cormack J, Towsen JEC, Flower MA. Radiation protection and dosimetry in clinical practice. In: Murray IPC, Ell PJ, Strauss HW, eds. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1367-1388.
6. Siegel JA, Yeldell D, Goldenberg DM, Stabin MG, Sparks RB, Sharkey RM et al. Red Marrow Radiation Dose Adjustment Using Plasma FLT3-L Cytokine Levels: Improved Correlations Between Hematologic Toxicity and Bone Marrow Dose for Radioimmunotherapy Patients. *J Nucl Med* 2003; 44: 67-76.
7. Grover SB, Kumar J. A review of the current concepts of radiation measurement and its biological effects. *Ind J Rad Imag* 2002; 12: 21-32.
8. Gibbs J. Radiobiology. In: Sandler MP, Coleman RE, Patton JA, Wackers FJTh, Gottschalk A. *Diagnostic Nuclear Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins, 2003: 185-204.

### 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.

**Cljučne 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 radioktivnim 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 preživjele 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 proizvode 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 fertilitnosti. 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 Laydigove 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 Gy mogu dovesti do amenoreje kod svih žena starijih od 40 godina. Kod mladih žena, oogeneza je mnogo manje senzitivna na dejstvo radijacije.

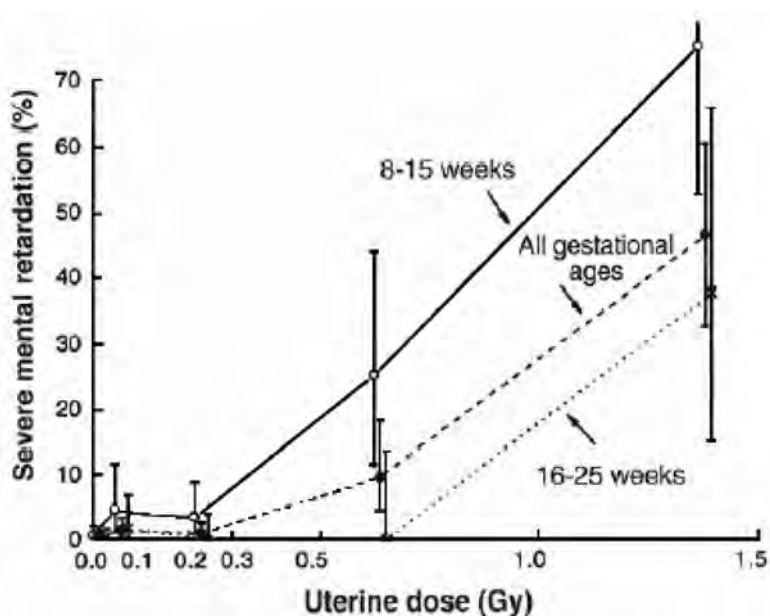
Prema najnovijim podacima iz literature, nema jasnih dokaza da deca ozračenih roditelja imaju genetičke promene koje se dalje mogu nasleđivati, ali svakako treba razlikovati genetičke posledice ozračivanja germinativnih ćelija jednog ili oba roditelja od ozračivanja fetusa.

## 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, mikroftalmius, 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 (0,0000007 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 ( <sup>99m</sup> 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 onkogenih (point mutacijama, hromozomskim rearanzmanima 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.

## AKUTNI RADIJACIONI SINDROM

**Ruben Han**

*Institut za nuklearnu medicinu Kliničkog Centra Srbije, Višegradska 26, Beograd*

## ACUTE RADIATION SYNDROME

**Ruben Han**

*Institute of Nuclear Medicine, Clinical Centre of Serbia*

### SAŽETAK

Akutni radijacioni sindrom je teško akutno oboljenje izazvano kratkotrajnim ozračivanjem većine delova ili celog tela čoveka velikim dozama prodornog jonizujućeg zračenja. Osnovu ovog sindroma čini smanjenje broja nezrelih matičnih ćelija u različitim tkivima. Puna klinička slika akutnog radijacionog sindroma se javlja kada je osoba bolesnik ozračen dozama većim od 0.5 Gy, najčešće spoljnim izvorima prodornih zračenja (x-zraci, gama-zraci, neutroni), da je ozračeno celo telo ili veći deo tela. Neke forme akutnog radijacionog sindroma mogu nastati i kod ozračivanja alfa i beta česticama, najčešće u slučaju unutrašnje kontaminacije. Tri kliničke celine čine akutni radijacioni sindrom; to su hematopoezni, gastrointestinalni i sindrom izazvan oštećenjima centralnog nervnog i kardiovaskularnog sistema. Promene na koži nastale pod dejstvom jonizujućeg zračenja po nekim autorima čine zaseban klinički entitet. Puna klinička slika akutnog radijacionog sindroma se razvija u četiri faze: prodromalna, latentna, manifestna, čemu sledi oporavak bolesnika ili smrt. Tačna i blagovremena dijagnoza akutnog radijacionog sindroma ponekad je teška, posebno ako se ne zna da je bolesnik bio izložen dejstvu jonizujućeg zračenja. Lečenje se sastoji iz blagovremene i dobre trijaže, intenzivne početne terapije, praćenja i objektivne dijagnostičke evaluacije. Stepem preživljavanja se smanjuje s povećanjem doze zračenja. Osnovni uzroci smrti ovih bolesnika su destrukcija kostne srži, infekcije, krvavljenja, kolaps cirkulacije, dehidracija, poremećaj elektrolitskog bilansa, edem mozga, vaskulitis i meningitis.

**Cljučne reči:** jonizujuće zračenje, akutni radijacioni sindrom,

### ABSTRACT

Acute Radiation Syndrome (ARS) (occasionally known as radiation toxicity or radiation sickness) is an acute illness caused by irradiation of the total body (or most of it) by a high dose of penetrating radiation in a very short period of time. The major cause of this syndrome is reduction of immature parenchymal stem cells in particular tissues. The required conditions for ARS are: large (> 0.5 Gy) and usually external radiation dose, penetrating radiation (i.e. x-rays, gamma rays and neutrons), entire body (or a significant portion of it) must receive the dose. Some symptoms of ARS may be caused likewise by non-penetrating radiation i.e. alpha or beta particles. Three characteristic ARS syndromes are: hematopoietic, gastrointestinal and central nervous system syndrome. Cutaneous radiation syndrome is often considered as a separate clinical entity. Four stages of ARS are: prodromal, latent, manifest illness stage and recovery or death. The correct and timely diagnosis of ARS can be sometimes demanding to make because it causes no single sickness. If no radiation exposure is initially suspected ARS should be considered in the differential diagnosis if there is a history of nausea and vomiting that is unexplained by other causes. Patient management consists of correct triage, intensive initial treatment, follow up and diagnostic evaluation. The survival rate of patients with ARS decreases with increasing radiation dose. The primary causes of death are the destruction of the bone marrow, resulting in infection and hemorrhage, collapse of the circulatory system, severe dehydration, electrolyte imbalance, edema of the brain, vasculitis, and meningitis.

**Key words:** ionizing radiation, acute radiation syndrome,



## UVOD

Akutni radijacioni sindrom (ARS, stariji naziv "akutna radijaciona bolest") je akutno teško oboljenje izazvano kratkotrajnim ozračivanjem većine delova ili celog tela čoveka velikim dozama prodornog jonizujućeg zračenja. Sva znanja o akutnoj radijacionoj bolesti sakupljena su posle eksperimentalnih ili vojnih primena nuklearnog oružja i nesreća u nuklearnim postrojenjima (elektranama, istraživačkim ili vojnim reaktorima)(1). Simptomi i znaci ARS-a opisanih u ovom radu nastaju zbog radijacionih oštećenja ćelija izazvanih alfa, beta, gama i x – zracima. Ozračivanje neutronima ili protonima izaziva znatno težu kliničku sliku od klasičnog ARS-a i ako je absorbovana znatno manja količina energije u tkivima (2).

Akutni radijacioni sindrom nastaje u ozračenih osoba ako su se stekle sledeće okolnosti:

- Apsoorbovana doza zračenja je veća od 0.7 Gy
- Izvor zračenja je izvan organizma
- Zračenje je prodorno<sup>1</sup> (da može da ozrači unutrašnje organe)
- Zračenju je izloženo celo telo ili njegov veći deo
- Izlaganje zračenju je kratkotrajno (velika brzina doze)

Patofiziološku osnovu akutnog radijacionog sindroma čine intezivne radijacione povrede velikog broja ćelija i postiradijacionih zbivanja u njima. Sve unutarćelijske radijacione povrede događaju se na molekulskom nivou, najčešće u molekulama vode a zatim u ostalim vrstama molekula (2). Posle akutnog i intenzivnog ozračivanja ćelije ona može : a) da preživi povredu jer su x-zruci ili gama fotoni prošli kroz ćeliju bez oslobađanja energije; b) da bude značajno oštećena ali da se aktiviranjem reparatornih mehanizama oštećenje otkloni i ćelija u potpunosti povrati svoju funkciju; c) da bude značajno oštećena i da reparatorni mehanizmi nisu u stanju da otklone oštećenje tako da takva ćelija izgubi ili izmeni svoje funkcije; d) da bude značajno oštećena i da reparatorni mehanizmi nisu u stanju da otklone oštećenje tako da se takva ćelija reprodukuje prenoseći izmenjene osobine na ćelije-potomke; d) da izgubi sve funkcije i mehanizmom apoptoze prestane da postoji.

Kliničku sliku akutnog radijacionog sindroma čine brojni simptomi i znaci koji se na osnovu sistema organa i tkiva od kojih pretežno potiču mogu podeliti na:

- a) simptome i znake poremećaja hematopoeznih organa
- b) simptome i znake poremećaja gastrointestinalnog sistema
- c) simptome i znake poremećaja centralnog nervnog sistema i kardiovaskularnih organa

U poslednjih nekoliko decenija, naročito posle nuklearne nesreće u Černobilu 1986 godine u kliničku sliku se uvodi relativno nov pojam: dermalni radijacioni sindrom.

Osnovni simptomi i znaci ARS-a dati su u tabeli broj 1.

### **Simptomi i znaci poremećaja hematopoeznih organa**

Simptomi i znaci poremećaja hematopoeznih organa nastaju kod ozračivanja sa 0.7 do 10 Gy mada se blagi simptomi mogu javiti i kod doza ne većih od 0.3 Gy. Tkiva i ćelije

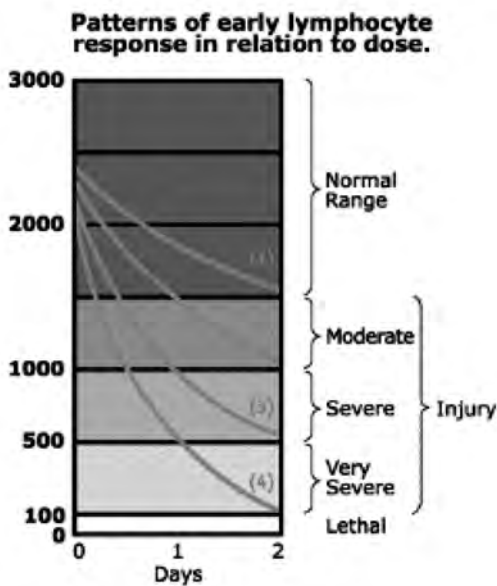
<sup>1</sup> Prodorna jonizujuća zračenja su visoko energetska X-zruci, gama fotoni i protoni

Sindrom	Doza Gy	Prodromalni stadijum	Latentni stadijum	Manifestni stadijum	Oporavak
Hematopoezni sindrom	0.7-10	Anoreksija, muka, povraćanje počinje posle nekoliko sati do 2 dana od ozračivanja	Izumiru matične ćelije kostne srži bolesnik je u relativno dobrom opštem stanju traje 1 – 6 nedelja	Pad broja svih krvnih ćelija Anoreksija, slabost, groznica Znatan broj ozračenih osoba umire zbog infekcija i krvavljenja	U većine ozračenih ćelije kostne srži se oporavljaju Pun oporavak nastaje za nekoliko nedelja do 2 godine od ozračenja Doza od 1.2 Gy dovodi do smrti većine ozračenih
Gastrointestinalni sindrom	10-100	Anoreksija, muka, povraćanje, grčevi, prolivi počinje posle nekoliko sati od ozračivanja, traje oko dva dana	Izumiru epitelne ćelije GI trakta bolesnik je u relativno dobrom opštem stanju traje oko nedelju dana	Slabost, anoreksija, jaki prolivi, groznica, disbalans elektrolita Ozračeni umire za oko 2 nedelje zbog dehidracije i metaboličkog disbalansa	Manjina ozračenih se oporavlja
CNS sindrom	>50	Uznemirenost, nervoza, konfuzija, gubitak svesti, osećaj pečenja na koži počinje nekoliko minuta od ozračivanja, traje nekoliko sati	Neke telesne funkcije se obnavljaju traje nekoliko sati	Vodne stolice, konvulzije, koma počinje 5 – 6 sati od ozračivanja Bolesnik umire za oko tri dana	Nema oporavka

**Tabela 1. Znaci i simptomi akutnog radijacionog sindroma**

hematopoeznih organa su najosetljivije u čovečjem organizmu i većina znakova i simptoma ARS-a potiču od oštećenja ćelija kostne srži. Jonizujuće zračenje stvara atrofiju kostne srži, slezine i limfnog tkiva. U ćelijama kostne srži nastaje inhibicija mitoze i izrazito smanjenje celularnosti. Ćelije – prekursori eritrocita su najosetljivije, zatim prekursori leukocita a najveću relativnu rezistenciju na dejstvo jonizujućeg zračenja imaju ćelije prekursori

trombocita. Zrele ćelije krvi koje se već nalaze u cirkulaciji su relativno otporne na dejstva jonizujućeg zračenja izuzev limfocita. Na brzinu pada broja krvnih ćelija utiče njihova zrelost u trenutku ozračivanja i njihov normalni vek trajanja tako da se broj eritrocita, s obzirom da je njihov vek duži od veka ostalih ćelija, najsporije smanjuje. U osoba ozračenih tokom nesreće u Černobilu uočeno je da se broj eritrocita smanjuje za 0.8 % dnevno. Limfociti su veoma osetljivi bez obzira na fazu sazrevanja tako da se njihov broj u cirkulaciji vrlo brzo smanjuje. Za 48 sati od ozračivanja broj limfocita u cirkulaciji pada na polovinu. Grafički prikaz odnosa broja limfocita i veličine apsorbovane doze jonizujućeg zračenja nalazi se na slici broj 1. Uočena je paradoksalna pojava inicijalnog rasta broja neutrofila čemu sledi brzo smanjenje njihovog broja u cirkulaciji. Slična pojava uočena je i sa brojem trombocita mada broj trombocita u cirkulaciji počinje da opada nekoliko dana kasnije od neutrofila. Na smanjenje broja krvnih ćelija utiču i drugi faktori kao što su stanje kliničkog šoka, iskrvavljenje, infekcije kao i opšte zdravstveno stanje osobe pre ozračivanja. Preživljavanje bolesnika s kliničkom slikom u kojoj dominiraju promene hematopoeznih organa je obrnuto proporcionalno apsorbovanoj dozi jonizujućeg zračenja. Osnovni uzroci smrti ovih bolesnika su iskrvavljenja i masivne infekcije.



*Slika 1.  
Grafički prikaz odnosa broja limfocita i veličine apsorbovane doze jonizujućeg zračenja (preuzeto uz saglasnost iz ref. 6)*

### **Simptomi i znaci poremećaja funkcije gastrointestinalnih organa**

Osetljivost epitelnih ćelija tankog creva je slična osetljivosti ćelija kostne srži. Step en oštećenja ćelija tankog creva određuje step en preživljavanja većine ozračenih bolesnika. Epitelne ćelije želudca i debelog creva su znatno otpornije na istu dozu jonizujućeg zračenja. Diskretne gastrointestinalne tegobe se javljaju već kod apsorbovane doze od 0.5 Gy zbog gubitka sposobnosti deobe ćelija u kriptama tankog creva prećenog smanjenjem broja ćelija koje oblažu crevne čupice. Posledica ovog procesa je da crevne čupice ostaju ogoljene i

izložene crevnom sadržaju. U kliničkoj slici ovih bolesnika dominiraju povraćanje i prolivi, veliki gubitak tečnosti, poremećaji absorpcije hrane i invazija bakterija. Obilne vodene stolice se javljaju za oko 4 dana od ozračivanja, traju relativno kratko i uglavnom prestaju tokom latentnog perioda bolesti. Prolivi koji se ponovo javljaju u trećem, manifestnom periodu bolesti nastaju zbog pancitopenije, ulceracija i intestinalnih krvavljenja. Ako bolesnik preživi početnu fazu bolesti i ako mu se nadoknade izgubljene tečnosti i elektroliti obnova crevnih epitelnih ćelija nastaje relativno brzo. Šanse za preživljavanje bolesnika u kojih se obnovi crevni epitel su značajno veće. Direktno ozračivanje tankog creva brzo dovodi do manifestne faze bolesti, posle veoma kratkog latentnog perioda. Najčešće kraćeg od nedelju dana. Ako je apsorbovana doza zračenja velika latentni period može da izostane u potpunosti tako da se prodromalni stadijum odmah nastavlja s manifestnom fazom bolesti. Osnovni gastrointestinalni simptomi su povraćanje i gotovo nezaustavljivi vodeni i krvavi prolivi. Dominira nadutost trbuha, crevna peristaltika se usporava ili prestaje i nastaje paralitički ileus. Zbog gubitka tečnosti nastaje hemokoncentracija što može biti uzrok cirkulatornog kolapsa i insuficijencije bubrega. Opšte zdravstveno stanje ozračenih se naglo pogoršava i smrt nastupa za oko dve nedelje posle ozračivanja. Doze jonizujućeg zračenja koje izazivaju gastrointestinalne tegobe izazivaju i oštećenja hematopoeznih organa, pre svega pancitopeniju koja pogoršava stanje gastrointestinalnog trakta i u bolesnika u kojih je došlo do inicijalnog oporavka.

### **Simptomi i znaci poremećaja funkcije nervnog sistema i kardiovaskularnih organa**

Osnovni simptomi i znaci oštećenja centralnog i perifernog nervnog sistema su nagla, eksplozivna povraćanja i nezaustavljivi prolivi, mentalna konfuzija i gubitak orijentacije u prostoru i vremenu, izrazita hipotenzija, povećanje telesne temperature, znaci edema mozga, konvulzije i koma. Apsorbovane doze zračenja od nekoliko Gy izazivaju direktno oštećenje mozga s brojnim ne-bakterijskim inflamatornim poljima. Klinička slika se razvija veoma brzo i iako se oštećenja nervnog sistema svrstavaju u manifestnu fazu ARS-a, po mišljenju nekih autora oni čine zasebnu kliničku celinu. Kliničkom slikom dominiraju apatija, konfuzija, konvulzije, ataksija i koma. Smrt nastupa najčešće za nekoliko sati.

### **Dermalni radjacioni sindrom**

Koncept dermalnog radjacionog sindroma je poslednji uveden u kompletnije opise akutne radjacione bolesti i odnosi se na patološke promene izazvane jonizujućim ozračivanjem čovečje kože. Svaki bolesnik sa ARS-om ima i izvestan stepen oštećenja kože ali se neki znaci povreda kožnog pokrivača javljaju u ozračenih osoba u kojih se ne razvije prava klinička slika ARS-a. To se najčešće vidja u bolesnika ozračenih beta česticama ili x-zracima. Opisane su radjacione povrede kože u osoba s kontaminiranom kožom i/ili odećom. Stepem radjacionog oštećenja kože zavisi od dubine do koje jonizujuće zračenje prodire u kožu. Ako je ozračen sloj bazalnih ćelija javljaju se svrab, crvenilo kože, zapaljenje i suva ili vlažna deskvamacija. Ćelije koje čine folkul dlake su veoma osetljive na dejstvo jonizujućeg zračenja. Opadanje dlaka i malja nastaje relativno brzo, već tokom latentnog perioda. Gubitak

može biti privremen ili, češće trajan. Posle latentnog perioda ponovo se javljaju svrab i crvenilo kože ali i plikovi i ulceracije na izloženim delovima kožnog pokrivača. Ako ozračeni bolesnik preživi nastaju regenerativni procesi u koži. Ako je apsorbovana doza jonizujućeg zračenja u koži bila velika nastaju trajni gubitak dlaka i malja, teška oštećenja znojnih i lojnih žlezda, fibroza i atrofija kože, gubitak pigmentacije ulceracije i nekroza.

### Dijagnoza

Ako se zna da je osoba bila izložena dejstvu jonizujućeg zračenja onda je dijagnoza ARS-a relativno laka. Bez podatka o akcidentalnoj ili nekoj drugoj ekspoziciji jonizujućem zračenju dijagnozu je veoma teško postaviti zbog veoma heterogene kliničke slike. Zavisno od veličine i brzine doze prodromalni stadijum može da počne tek posle nekoliko sati ili dana od izlaganja zračenju kao i da bolesnik bude primljen u zdravstvenu ustanovu u latentnom stadijumu bolesti. Ako se, odmah po prijemu bolesnika ne pretpostavi da je bio izložen jonizujućem zračenju ARS treba svrstati u diferencijalnu dijagnozu upornih povraćanja i mučnina za koje ne postoji neko drugo, medicinski prihvatljivo objašnjenje (3). Druge pojave koje upućuju na ARS su epilacija, krvavljenja i smanjenje broja svih krvnih ćelija u cirkulaciji (4). Procena nastanka pune kliničke slike akutnog radijacionog sindroma na osnovu pojedinih znakova i simptoma prikazani su na tabeli br. 2.

### Tok bolesti

Akutni radijacioni sindrom najčešće prolazi kroz jasno odvojene četiri faze. Trajanje i tok pojedinih faza zavise od veličine i brzine apsorbovane doze jonizujućeg zračenja, opšteg zdravstvenog stanja ozračenog, brzine i uspešnosti primenjenih mera lečenja i niza drugih, najčešće nepredvidljivih okolnosti.

Faze ARS-a su:

1. *Prodromalna faza* (ili NVD faza od engleskih reči Nausea, Vomiting, Diarrhea). Ova faza nastaje posle nekoliko minuta ili nekoliko nedelja od ozračivanja koliko traju i osnovni simptomi i znaci.

2. *Latentna faza* tokom koje se ozračena osoba oporavlja, svi simptomi i znaci koji su se javili tokom prodromalne faze se povlače i kliničkom slikom dominira relativno dobro opšte zdravstveno stanje. Ova faza traje nekoliko sati do nekoliko nedelja. Što je ova faza kraća to se u sledećoj fazi bolesti očekuju teži klinički znaci i simptomi bolesti.

3. *Manifestna faza bolesti*. U ovoj fazi bolesti kliničkom slikom dominiraju oštećenja hematopoeznih organa, gastrointestinalnog trakta i centralnog i perifernog nervnog sistema. Ova faza traje nekoliko sati do nekoliko meseci.

4. *Oporavak ili smrt*. Većina ozračenih manjim dozama mogu da se potpuno oporave od akutnih oštećenja vitalnih organa i sistema. Izvestan broj ozračenih osoba malim dozama će umreti iako se neki procesi oporavka mogu uočiti. Potpuni oporavak traje nekoliko meseci do nekoliko godina.

Zavisnost pojave i trajanje prodromalne i trajanje latentne faze faze ARS-a od doze jonizujućeg zračenja prikazana je na tabeli broj 2.

<i>Doza (Gy)</i>	<i>Vreme pojave od ozračivanja</i>	<i>Trajanje (sati)</i>	<i>Trajanje latentne faze (sati)</i>
0.5 – 2	Do 6 sati	< 24	Oko tri nedelje
2.1 – 3.5	2 – 6 sati	12 – 24	2 – 3 nedelje
3.6 – 5.5	1 – 2 sata	24 i više sati	1 – 2 nedelje
> 5.5	Nekoliko minuta do 1 sata	48 sati	2 – 4 dana

**Tabela 1. Zavisnost pojave i trajanje prodromalne i trajanje latentne faze faze ARS-a od doze jonizujućeg zračenja**

## Terapija

Primarni terapijski postupci po prijemu bolesnika sa ARS.

Ako se predpostavlja da je primljen ozračeni bolesnik neophodna je izolacija ozračene osobe, primarna dekontaminacija kože i kose kao i uklanjanje bolesnikove odeće. Ove mere treba primeniti i onda kada se zna da je bolesnik ozračen izvorima koji ne čine kontaminaciju površina. Inicijalna trijaža i terapija podrazumeva:

- Osiguravanje prolaznosti disajnih puteva i održavanje cirkulacije (ABC postupak, **A**irways, **B**reathing, **C**irculation) i praćenje vitalnih funkcija (krvni pritisak, puls, krvni gasovi, krvna slika, količina izlučene mokraće)
- Zbrinjavanje fizičkih povreda, opekotina, poremećaja disanja
- Neophodne su česte kompletne krvne slike s posebnom pažnjom na broj limfocita u cirkulaciji. Broj limfocita treba određivati na svakih 3 do 4 sata prvih 12 sati po prijemu bolesnika i dalje na svakih 6 sati tokom sledeća tri dana. Potrebna je HLA tipizacija kao i određivanje krvne grupe s rezus-faktorom i podgrupama.
- Terapija povraćanja

## Dijagnostička evaluacija

U daljoj dijagnostičkoj evaluaciji i praćenju toka bolesti potreban je detaljni monitoring svih funkcija. Posebnu pažnju treba posvetiti učestalosti i vrsti povraćanja i proliva, svraba, pojavi crvenila i plikova po koži. Značajno je da se što je preciznije moguće beleži vreme pojave nekog kliničkog simptoma ili znaka. Ovi podaci su značajni za prognozu konačnog ishoda ARS-a. Potrebno je u istoriju bolesti uneti opis delova kože zahvaćenih eritemom a ako okolnosti to omogućavaju potrebno je fotografisati bolesnika i ozračene delove tela. Potrebno je da se što pre uradi tipizacija tkiva i da se odredi krvna grupa, rezus faktor s podgrupama. Odmah izolovati ozračenog bolesnika i započeti antivirusnu terapiju. U terapijski tim uključiti specijalistu za radiobiologiju, hematologiju i radioterapiju radi boljeg terapijskog pristupa i procene toka bolesti (5).

Posle primarnog terapijskog postupka i konsultacija specijalista nastaviti sa:

- negom i lečenjem ozračenog u sterilnim uslovima (u namenski građenim ili improvizovanim “sterilnim sobama”
- sprovođenjem svih mera prevencije infekcija

- stimulisanjem hematopoeze (faktorima rasta ili sličnim supstancijama)
- infuzijama matičnih ćelija kostne srži, transfuzijama krvi ili frakcijama krvnih ćelije (naprimera davanje izolovanih trombocita ako je njihov broj u perifernoj cirkulaciji nizak)
- psihijatrijskim tretmanom
- pažljivim praćenjem pojave i toka eritema, gubitka maljavosti, pojave i toka plikova uz beleženje lokalizacije, vremena pojave i površine zahvaćene kože
- praćenjem i beleženjem telesne mase i temperature
- praćenjem i beleženjem promena u hromozomima
- konsultacijama sa stručnjacima iz problemski srodnih grana medicine i pratećih struka.

<i>Znak ili simptom</i>	<i>Mala verovatnaća pojave ARS-a</i>	<i>Velika verovatnaća pojave ARS-a</i>	<i>Teška klinička slika ARS-a</i>
Mučnina	–	++	+++
Povraćanje	–	+	+++
Prolivi	–	–	+++
Hipertermija	–	–	++
Hipotenzija	–	–	++
Eritem	–	–	++
Poremećaj funkcije CNS.	–	–	++

**Tabela 3. Procena verovatnoće nastanka ARS na osnovu kliničkih simptoma i znakova.**

Sva dosadašnja iskustva sa dijagnozom, lečenjem i praćenjem obolelih od akutnog radijacionog sindroma stečeni su na osnovu iskustava posle ratne primene nuklearnog oružja u Japanu, na kraju Drugog svetskog rata, proba nuklearnog ili hidrogenskog oružja (tokom pedesetih godina prošlog veka) i nesreća u nuklearnim istraživačkim ili energetske postrojenjima. Iako je verovatnoća da će neko oboleti od akutnog radijacionog sindroma mala, potrebno je da se on svestrano poznaje i da zdravstveni sistem svake uređene države bude, u kadrovskom i organizacionom smislu spreman za zbrinjavanje ozračenih osoba. Medicinski, tehnološki, energetske i vojni značaj nuklearne energije je toliki da sve tehnološki razvijene države i dalje veliku pažnju posvećuju usavršavanju i bezbednosti njene široke primene. Za očekivati je da će se pojedinačna ili masovna ozračivanja ljudi događati i u budućnosti što ukazuje na potrebu poznavanja svih bioloških i medicinskih aspekata sindroma izazvanog nekontrolisanim dejstvom jonizujućeg zračenja.

## LITERATURA

1. Mettler F.A., Moseley R.D., Medical effects of Ionizing Radiation, Grune and Stratton, 1985
2. Goodhead D.T. Initial events in the cellular effects of ionizing radiations Int J Radiat Biol, 1994 Jan; 65(1):7-17



3. Gusev I.A., et al Eds. Medical Management of Radiation Accidents Second Edition, CRC, Inc. Press, 2001, New York
4. Jarrett D.G., Medical Management of Radiological Casualities Handbook, First Edition, AFRRRI (Armed Forces Radiobiology Research Insititute), Bethesda Maryland, 1999
5. La Torre Travis E., Primer of Medical Radiobiology, Second Edition, Year Book Medical Publishers, Inc., Chicago Illinois, 1989
6. Morale S.G., Clinical manifestatations and management of ionizing radiation syndrome, University of Texas Health Science Centar, November 2002



## UPUTSTVO AUTORIMA

Uredništvo časopisa „Acta Clinica“ moli autore da se prilikom pripreme i obrade tekstova pridržavaju sledećih uputstava.

Časopis je namenjen lekarima opšte medicine, specijalistima pojedinih medicinskih grana i stručnjacima iz drugih biomedicinskih oblasti. Časopis objavljuje stručne i naučne radove po pozivu gosta urednika za svaki tematski broj. Radovi treba da budu pripremljeni u formi preglednih radova. Gost urednik kontaktira saradnike tematske sveske tokom procesa pripreme tekstova, vrši stilsko i tehničko usklađivanje tekstova prema zahtevima u uputstvu časopisa, a zatim ih dostavlja uredništvu. Gost urednik dostavlja uredništvu časopisa i korigovane verzije radova prema zahtevima recenzentskog tima.

Radovi se dostavljaju u dva primerka, odštampani na laserskom štampaču, samo na jednoj strani bele hartije formata A4, dvostrukim proredom sa najviše 30 redova po strani i sa marginom od najmanje 3 cm. Dozvoljeni obim rukopisa koji uključuje sažetak, sve priloge i spisak literature treba da iznosi do 15 stranica. Pored štampane verzije, tekstualna verzija rada se šalje u obliku elektronske forme, na disketi od 3,5“ (inča) za PC kompatibilne računare uz korišćenje Word for Windows programa za obradu teksta.

Prilozi u obliku tabela, crteža, grafikona i sl. trebalo bi da budu izrađeni u nekom od PC kompatibilnih programa, snimljeni u nekom od uobičajenih grafičkih formata i odštampani na laserskom štampaču ili nacrtani tušem na paus papiru. Svaki prilog treba da bude pripremljen na posebnom listu papira, odnosno snimljen u posebnom dokumentu na disketi koja sadrži tekstualnu verziju rada. Na poledini svakog odštampanog priloga treba ispisati broj koji će prilog nositi u radu kao i naziv rada uz koji se prilaže. Na posebnoj strani se navode naslovi i legende uz svaki prilog, otkucani dvostrukim proredom. Svaka tabela se priprema na posebnoj strani, dvostrukim proredom, uključujući i naslov kome prethodi redni broj tabele. U rukopisu treba označiti mesto na kome bi trebalo da se nalazi prilog. Uz rad se dostavljaju originali slika (fotografije, slajdovi, rentgenski, CT i MR snimci, itd). Troškove štampanja kolor slika u radu snosi sam autor teksta.

Prva strana rukopisa sadrži **Naslov** rada na srpskom jeziku koji treba da bude kratak, jasan i bez skraćenica. Zatim slede puna imena i prezimena autora, bez titula ili akademskih zvanja. U sledećem redu se navode ustanove u kojima pojedini autori rade uz njihovo povezivanje sa odgovarajućim imenima autora brojevima u superskriptu. Na ovoj stranici se naznačava i kratki naslov rada do 40 karaktera. U dnu stranice se navodi „Adresa autora“ uz navođenje imena i prezimena prvog autora, titule, pune poštanske adrese i eventualno e-mail adrese.

**Sažetak** na srpskom jeziku i **Abstract** na engleskom jeziku dužine do 250 reči predstavljaju sledeće dve strane rukopisa. U vrhu strana se navodi pun naziv rada na srpskom, odnosno engleskom jeziku bez imena autora i naziva njihovih institucija. Na kraju ovih stranica se navodi do pet ključnih reči (Key words).

Predlaže se da sadržaj rukopisa bude podeljen odgovarajućim podnaslovima na manje celine. Ukoliko se u tekstu rada koriste skraćenice, potrebno je da se pri prvom njihovom pominjanju u tekstu ispišu punim nazivom. Predlaže se korišćenje generičkih naziva lekova, a ukoliko je neophodno, zaštićena imena lekova u tekstu navoditi velikim slovima. Predlaže se korišćenje SI mernih jedinica ukoliko nije međunarodno drugačije prihvaćeno.

**Literatura** se u tekstu označava arapskim brojevima u srednjoj zagradi prema redosledu pojavljivanja. U popisu literature na kraju teksta, citirane literature podatke poredati po redosledu po kojem se prvi put pojavljuju u tekstu. Nazivi časopisa se skraćuju kao u Index Medicusu. Koristiti Vankuverski stil citiranja (za detalje videti N Engl J Med 1997; 336 (4): 309-15). Ukoliko je preko šest autora, navesti prvih šest i dodati „et al“.

#### **Članci u časopisima:**

##### **Originalni rad:**

Williams CL, Nishihara M, Thalabard J-C, Grosser PM, Hotchkiss J, Knobil E. Corticotropin-releasing factor (CRF) inhibits gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey. *Neuroendocrinology* 1990; 52: 133-7.

##### **Editorial:**

Tomkin GH. Diabetic vascular disease and the rising star of Protein Kinase C (editorial). *Diabetologia* 2001; 44: 657-8

##### **Volumen sa suplementom:**

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988; 20 Suppl 5: 75-8.

##### **Sveska sa suplementom:**

Myers BD. Pathophysiology of proteinuria in diabetic glomerular disease. *J Hypertens* 1990; 8 (1 Suppl): 41S-46S

##### **Sažetak u časopisu:**

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* (abstract). *Clin Res* 1987; 35: 475A.

##### **Knjige i druge monografije:**

##### **Jedan ili više autora:**

Eisen HN. *Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response*. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974: 406.

***Poglavlje u knjizi:***

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. U: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders,1974: 457-72.

***Rad u zborniku radova:***

Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. U: Gammage RB, Knye SV, eds. Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium: 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis,1985: 69-78.

***Disertacije i teze:***

Cairns RB. Infrared spectroscopis studies of solid oxygen. Disertacija. Berkley, California: University of California,1965.

Rukopisi koji uključuju sve priloge u papirnoj formi i elektronskoj formi na disketi, kao i originale slika, šalju se na adresu:

**Uredništvo ACTA CLINICA  
Klinički centar Srbije  
Pasterova 2  
11000 Beograd**

Rukopisi i ostali priloženi materijali se ne vraćaju autorima.

Klinički centar Srbije, Beograd

ACTA CLINICA  
Volumen 5, Broj 1  
Februar 2005.

ISSN 1451-1134

Tiraž: 1000 primeraka

Štampa: PRIZMA, Kragujevac

Štampano u Srbiji