



ULUSAL MEDİKAL
FİZİK KONGRESİ
28 - 29 - 30 EKİM 2017

Biyolojik Dozimetri

Dr. Kıymet TABAKÇIOĞLU
Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji A.D.

Konu Başlıkları

- ❑ Biyolojik dozimetri nedir?
- ❑ Radyasyonun biyolojik etkileri
- ❑ Biyolojik dozimetride kullanılan yöntemler
 - *Disentrik analizi*
 - *Mikronukleus analizi*
 - *Mikronukleus +FISH analizi*
 - *Translokasyon analizi*
- ❑ Dozimetride Kullanılan Rehberler

Biyolojik Dozimetri

Canlı bir organizma tarafından absorbe edilen iyonlaştırıcı **radyasyon dozunun** biyolojik yöntemler kullanılarak belirlenmesine **BİYOLOJİK DOZİMETRİ** denir.

Maruziyet Türleri



Mesleki Maruziyet

İşleri dolayısıyla radyasyona maruz kalan kişiler



Tıbbi Maruziyet

Tanı yada tedavi amacıyla radyasyona maruz kalan hastalar, onlara yardım eden gönüllü kişiler ve biyomedikal araştırmalarda gönüllü çalışanlar



Halkın maruziyeti

Tıbbi , mesleki sebepler ve doğal radyasyon haricinde halkın maruziyeti.

Maruziyet Durumları



Planlanmış Maruziyet

Korunmanın planlanabildiği, maruz kalınacak dozun tahmin edilip hesaplanabildiği durumlar.



Doğalda Varolana Maruziyet

Zaten varolan ve sınırlı korunma tedbiri alınabilecek durumlar.

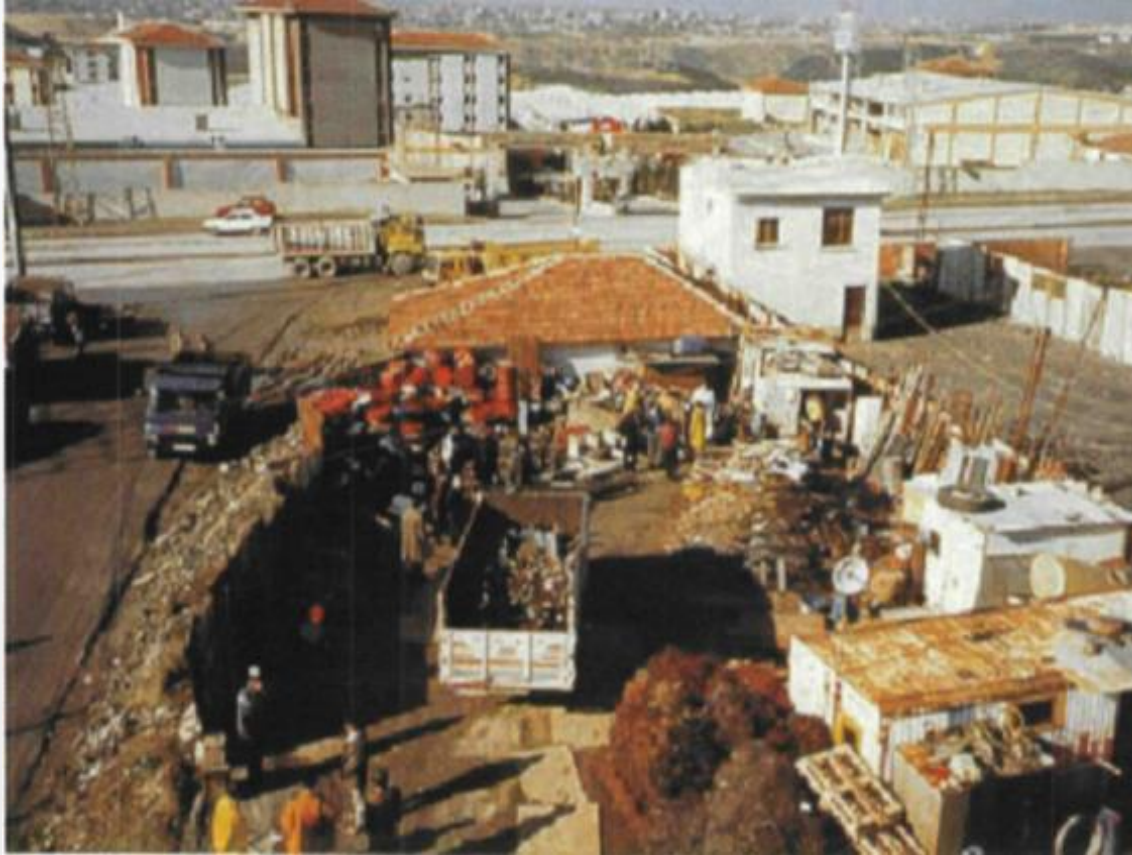


Acil Durum Oluşturan Maruziyet

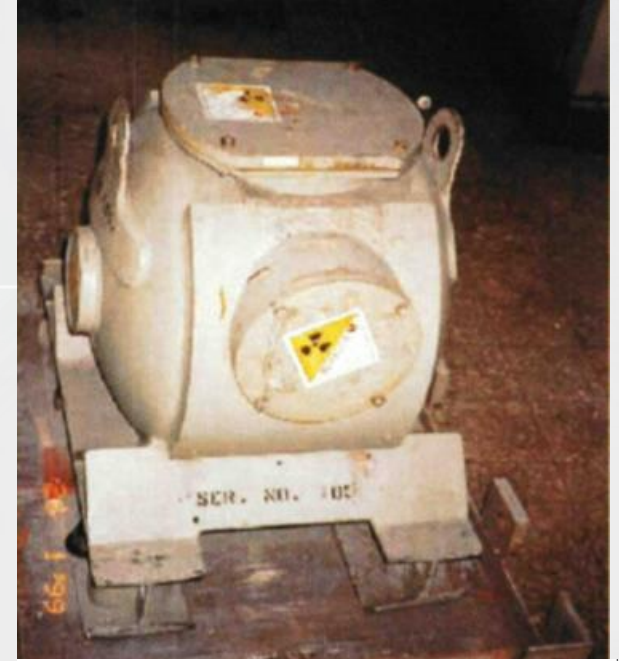
Beklenmedik ve acil tedbir almayı gerektirebilecek durumlar.

	Mesleki Maruziyet	Halkın Maruziyeti	Tıbbi Maruziyet
Planlanmış Maruziyet	Hastanede, uranyum madeninde, nükleer santralde çalışmak vb.	Hastane ziyareti, nükleer santrale yakın bir yerde yaşamak vb.	Film çektmirmek, BT çektmirmek, radyoterapi almak vb.
Doğalda Varolana Maruziyet	Havayolu çalışanları ve astronotların uzaydan gelen ışınlarla maruz kalması vb.	Evdeki radon gazı	-
Acil Durum Oluşturan Maruziyet	Çalışma ortamında işçilerin başına gelen kazalar	Büyük nükleer santral kazaları	-

Bireysel Maruziyet



İkitelli'de meydana gelen kazadan görüntüler...



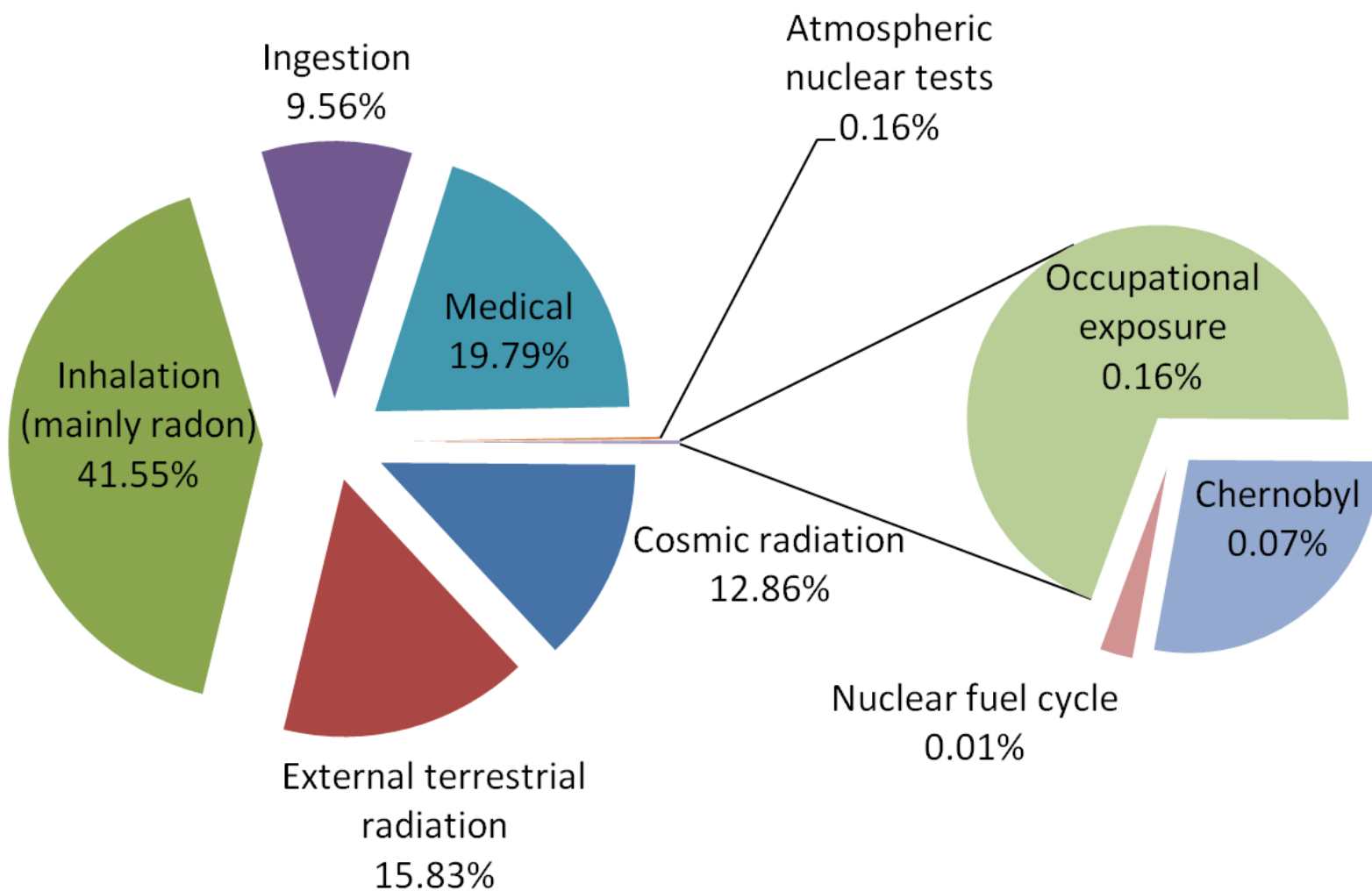
**The
Radiological
Accident
in Istanbul**



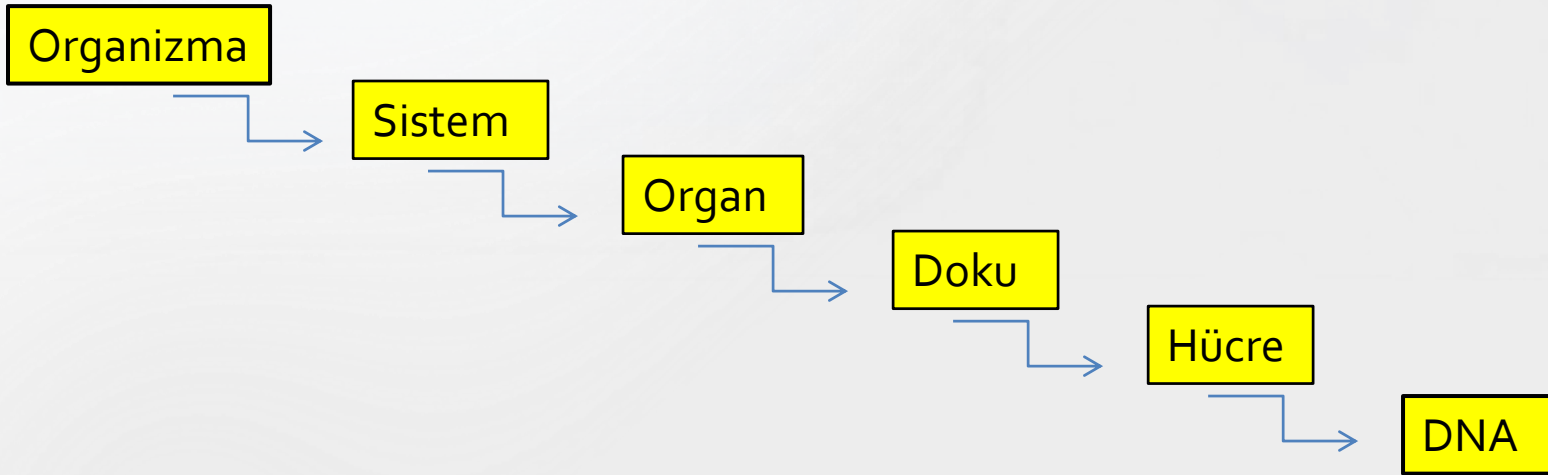
Toplumsal Maruziyet



Fukushima'da meydana gelen depremden sonra nükleer santral yangını...

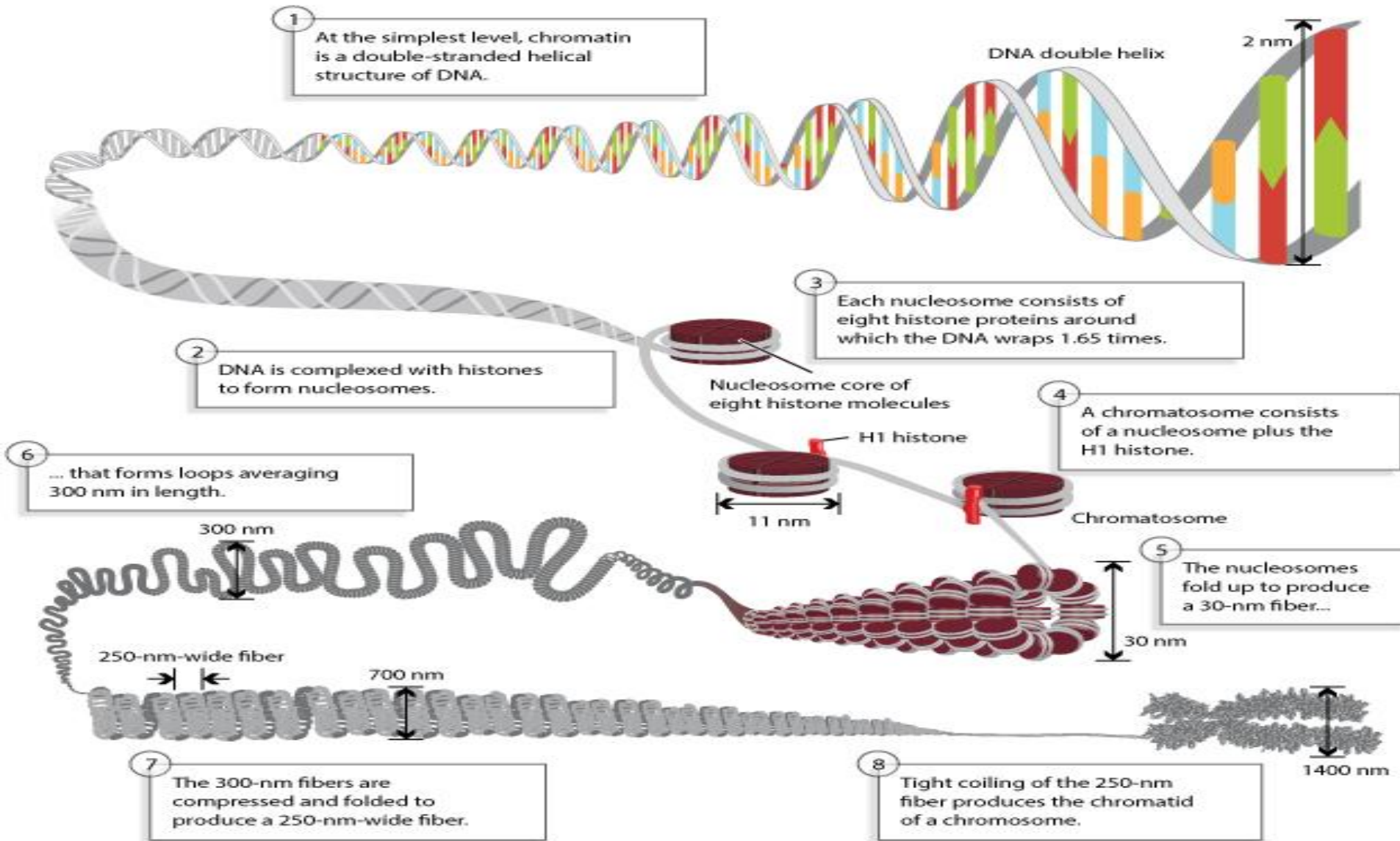


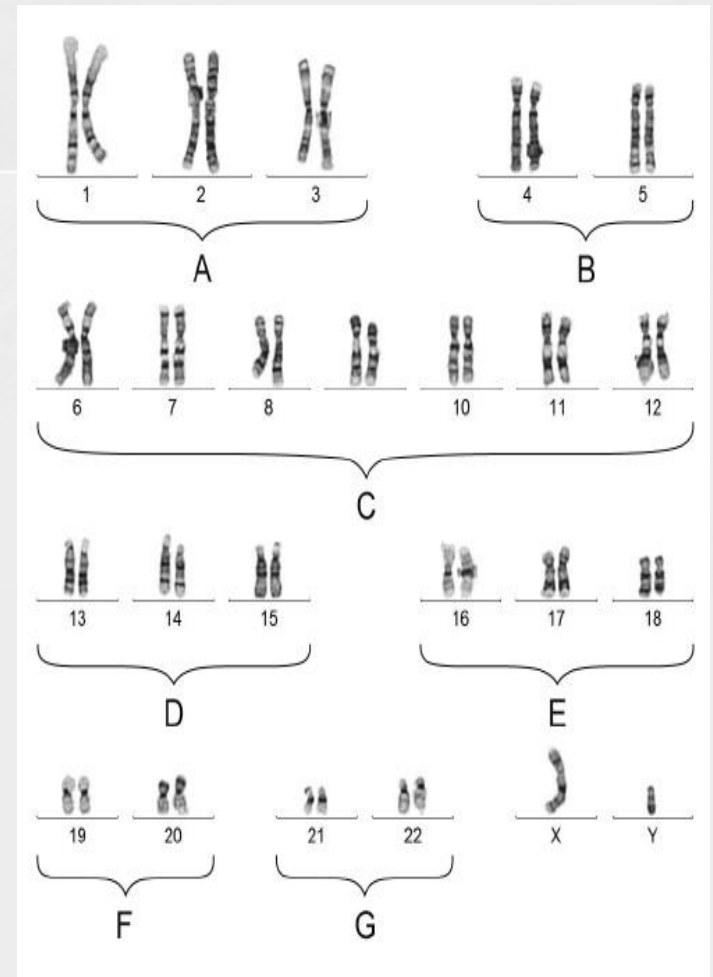
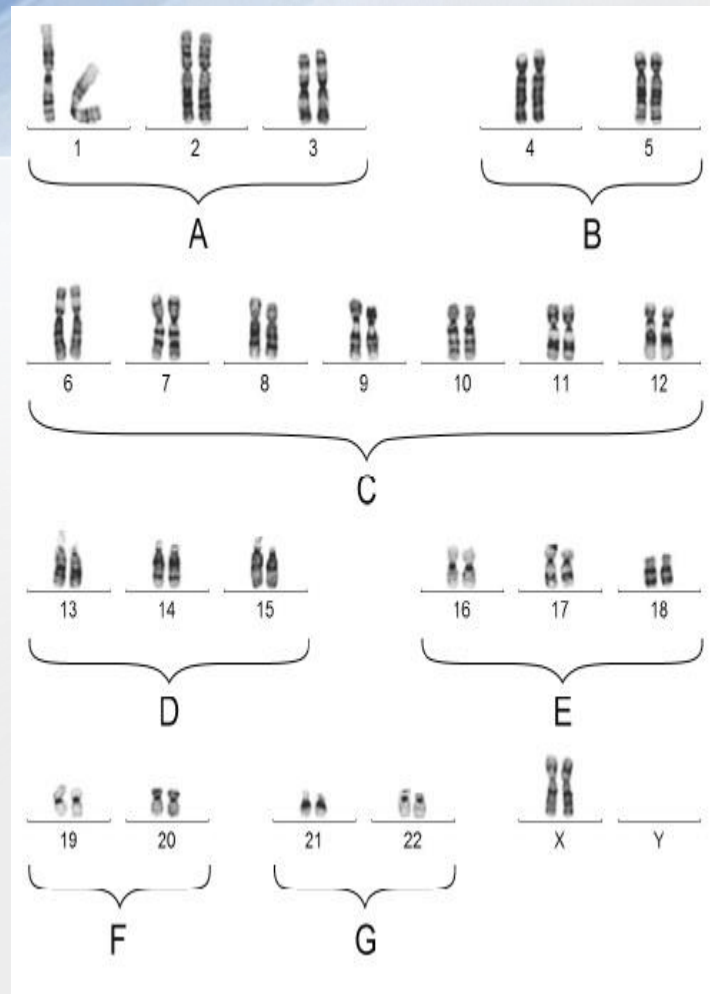
Radyasyonun Biyolojik Etkileri



“ Biyolojik dozimetri açısından radyasyonun hücredeki en kritik hedefi **DNA**’dır.”

DNA'nın Paketlenmesi





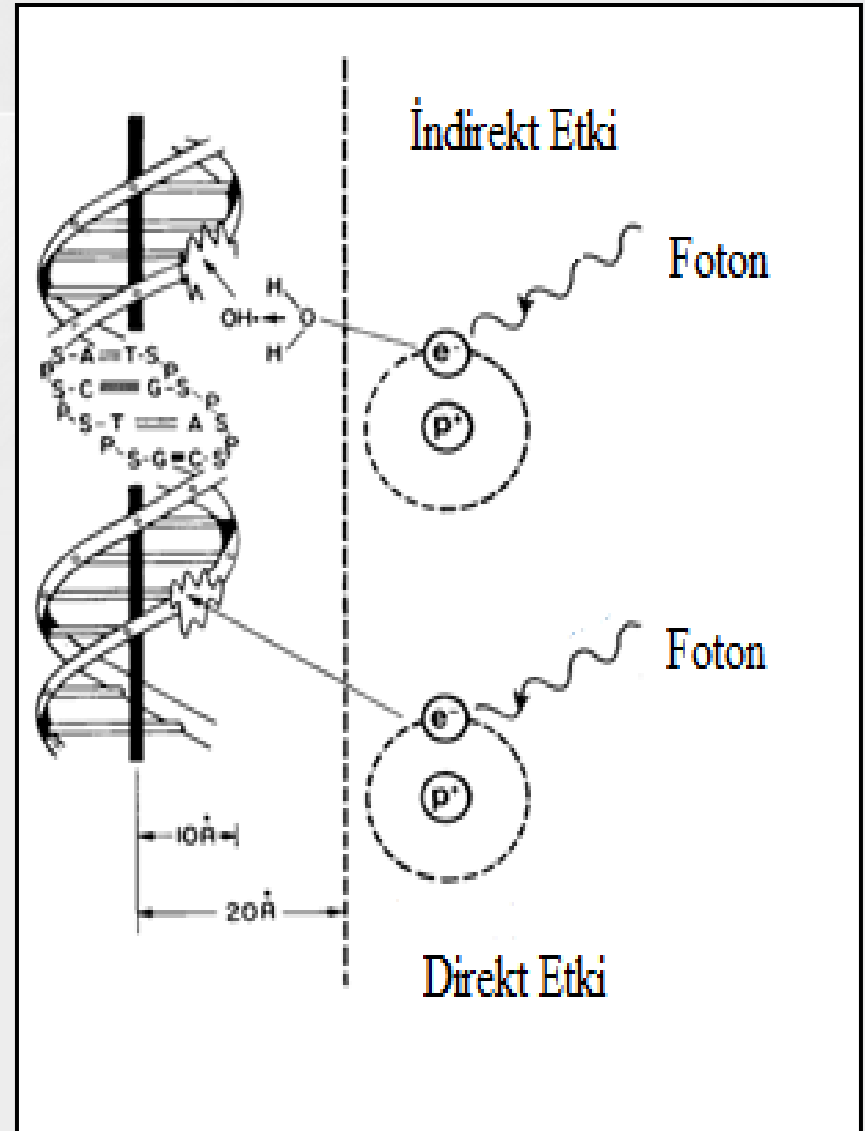
A banded chromosome/karyotype preparation from a normal male, 46, XY (Right) and a normal female 46, XX (Left, courtesy Mayo Clinic, USA. Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies, EPR-Biodosimetry, IAEA, Vienna (2011)

Direkt Etki

Radyasyon enerjisi, kendisi DNA'da fiziksel bir etkiye (hasara) neden olmuşsa bu etkiye **radyasyonun direkt etkisi** denir. Direkt etkide; radyasyon DNA'da iyonizasyon ya da uyarılmaya neden olur.

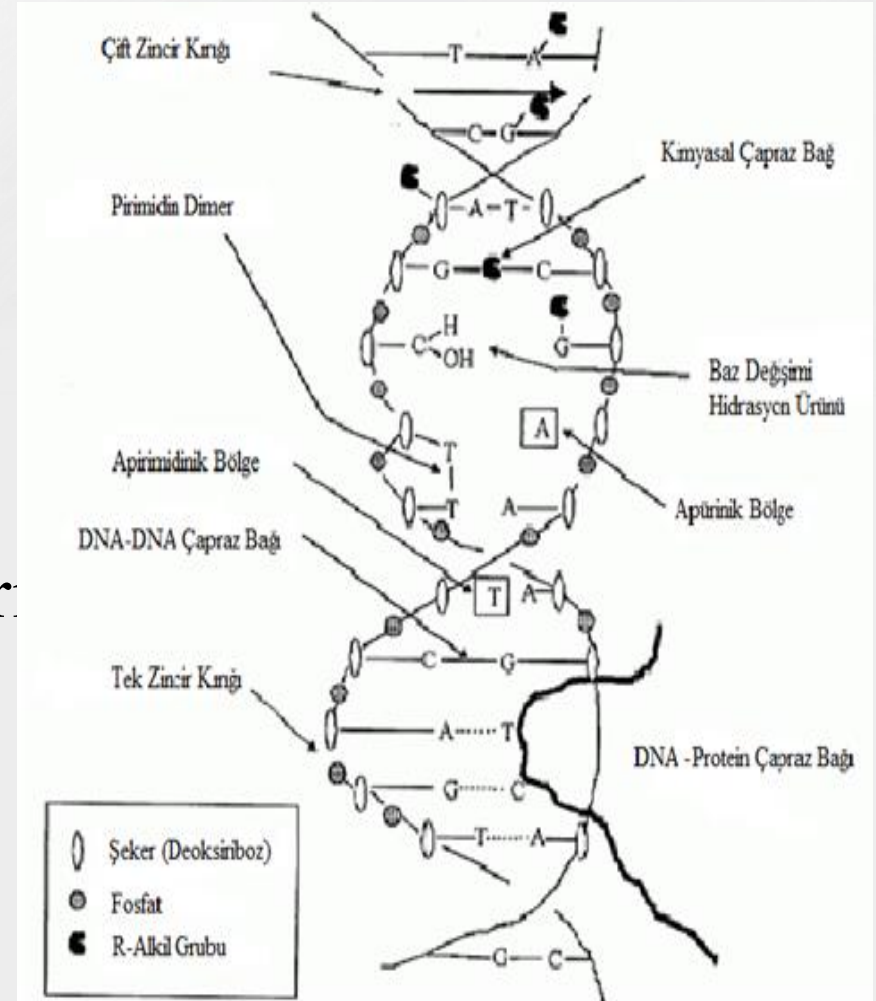
İndirekt Etki

Eğer radyasyon enerjisi, DNA ile değil, DNA'nın içinde bulunduğu başta su molekülü olmak üzere diğer ortam molekülleri ile etkileşmeye girmiş ve sonuçta ortaya çıkan ara ürünler (örn. Serbest oksijen radikalleri) DNA'da bir etkiye neden olmuşsa, DNA olaydan indirekt olarak etkileneceğinden, bu tip etkileneceği **radyasyonun indirekt etkisi** adı verilir.



Radyasyon Etkisiyle Meydana Gelen DNA Zincir Lezyonları

- Tek ya da çift zincir kırıkları
- Oksitlenmiş bazlar ve abazik bölgeler
- DNA-protein çapraz bağlar
- DNA-DNA çapraz bağları



Radyasyonun Biyolojik Etkisini Değiştiren Faktörler

- Hücre Tipi
- Radyasyonun Tipi
- Hücre Siklusunun Fazı
- Kişinin Genel Sağlık Durumu
- Doz Hızı ve Alınan Dozların Zaman Aralığı
- Zaman
- Işınlanma Koşulları
- Radyoprotektörlerin ya da radyoduyarlaştırıcıların varlığı

Radyasyon ışınlanmalarında indikatör olarak kullanılan yöntemler

Hücresel	Hemogram Kemik iliği incelenmesi Spermatogram Periferik kanda kromozom aberasyon analizi
Biyokimyasal	Serum Amilaz seviyesi Kıl çapı ölçümü Elektroforetik hareket Lektin bağlanma kapasitesi Serum timidin Hücre içi pH
Fiziksel	Elektron spinrezonans (ESR) ile tırnak ve saçlarda radikal tayini Nötron aktivasyonu

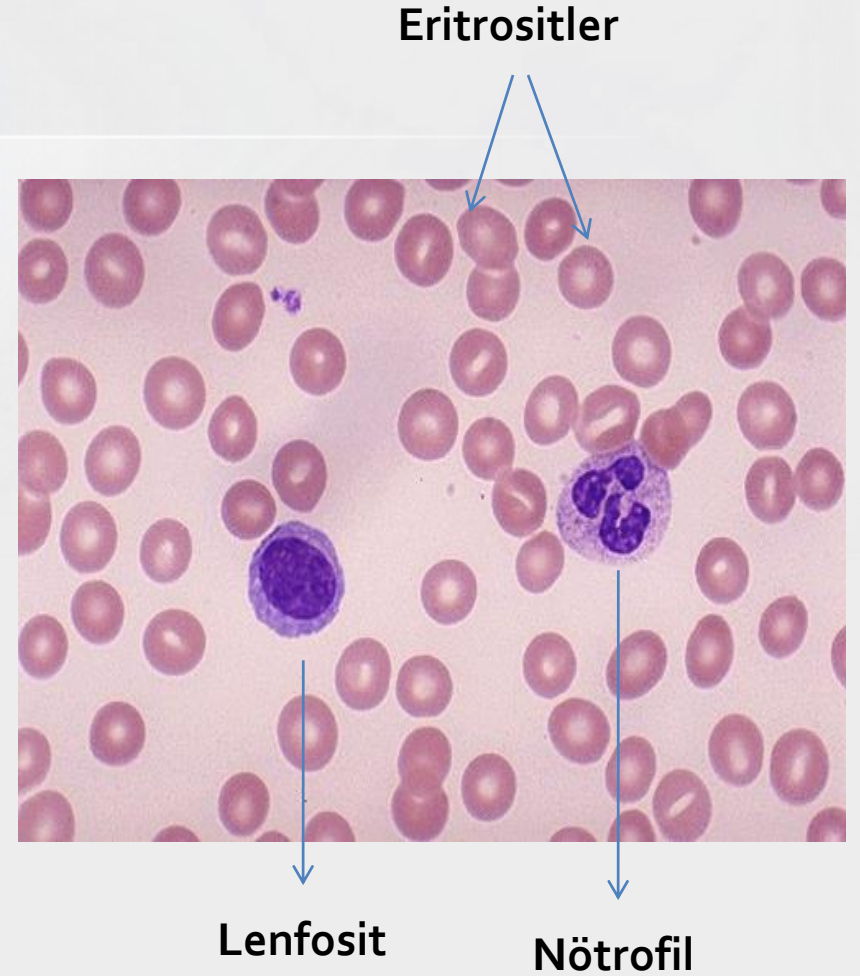
Bu indikatörlerin hepsi az veya çok iyonlaştırıcı radyasyona karşı duyarlıdır. Ancak bir sistemin biyolojik dozimetri olarak kullanılabilmesi için bazı özellikleri sağlaması gerekir. Bunlar:

- Radyasyona duyarlılığının yüksek olması ve gözlenen etkinin radyasyona özel olması,
- Background seviyesinin hemen üzerinde etkisinin tespit edilebilmesi,
- Radyasyonun kalitesine göre değişken etkinin saptanabilmesi,
- Kolay örnek alınabilmesi,
- Tekrarlanabilir olması,
- Senkron bir hücre popülasyonu olması,
- Tüm vücudu temsil etmesi,
- İn-vitro şartlarda elde edilen doz cevap eğrilerinin in-vivo şartlarla uyumlu olması.

1960'lardan bu yana yapılan çalışmalar en güvenli biyoindikatrn **periferik kanda lenfositlerde kromozom aberasyon analizi** olduğunu ortaya koymuştur.

Lenfositler

Periferik kandaki lenfosit hücreleri radyasyona en duyarlı hücre grubunu oluşturmaları nedeniyle vücudumuzda yer alan milyonlarca dozimetri görevini görmektedir.

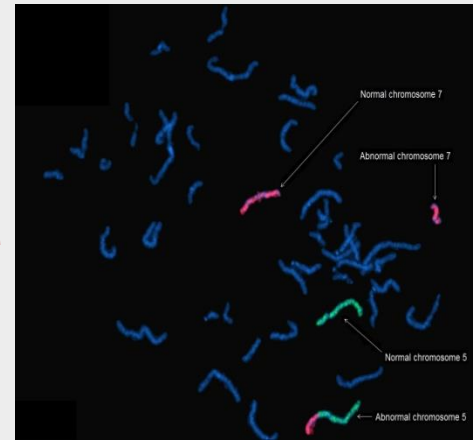
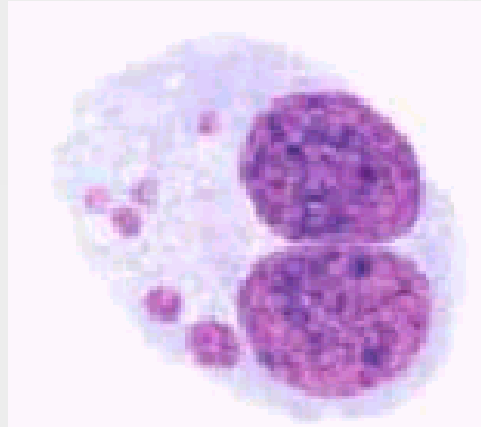
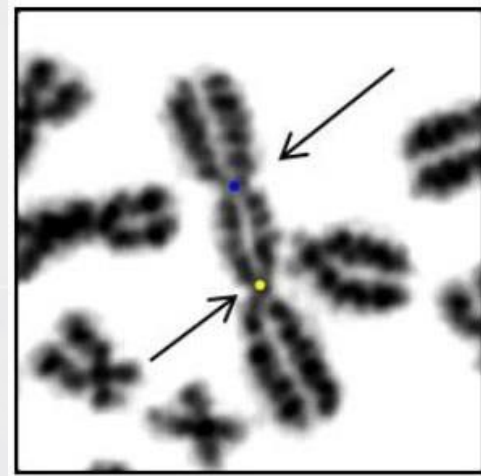
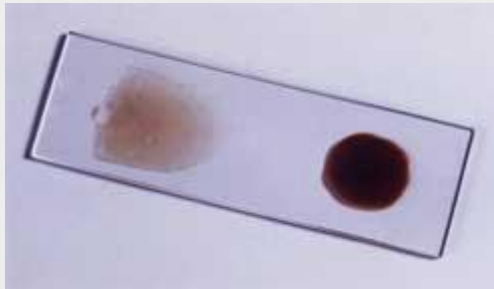
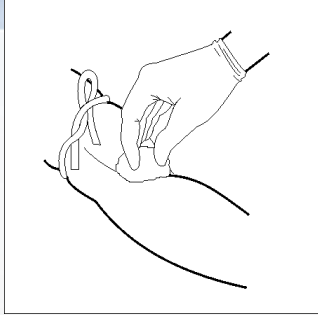


- Bu yöntemle; sadece kan tablosunun değişip akut radyasyon semptomlarının görüldüğü yüksek dozlar değil, görünüşte hiçbir fiziksel bulgunun olmadığı, çok düşük dozların bile tespit edilebilmesi mümkündür.
- Kromozom Aberasyon Analizinin duyarlılığı X ve Gamma ışınları gibi düşük LET li radyasyonlar için **0.1Sv**, alfa parçacıkları ve nötronlar için **0.01 Sv**. tir.

- Kazadan en erken **24 saat sonra** periferik kandan alınacak **5 ml lik** kan örneği değerlendirme yapmak için yeterli olacaktır.
- Periferik kanda bulunan T lenfositlerinin %95'i 3 yıllık bir yarı ömüre sahiptirler. Bu da kazadan uzun yıllar sonra bile absorblanan dozun belirlenebilmesine olanak tanır.
- Bu hücrelerin %90'ından fazlası G_0 fazında yani, biyokimyasal ve fiziksel aktivitenin minimum olduğu dinlenme fazındadırlar. Bu nedenle senkron bir hücre popülasyonu olarak kabul edilebilirler.

- Lenfositler düzenli olarak tüm vücutta dolaşırlar. Periferik kandan çıkıp dalağa geçebilir, lenf nodüllerine ve diğer dokulara geçerek tekrardan sirkülasyona dönebilirler. Bu nedenle gözlenen aberasyonlar tüm vücutta meydana gelen aberasyonları temsil ederler.
- İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda elde edilen doz cevap eğrileri ile in-vitro şartlarda elde edilen eğriler arasında iyi bir uyum olduğu görülmüştür.

Lenfosit Kültürü



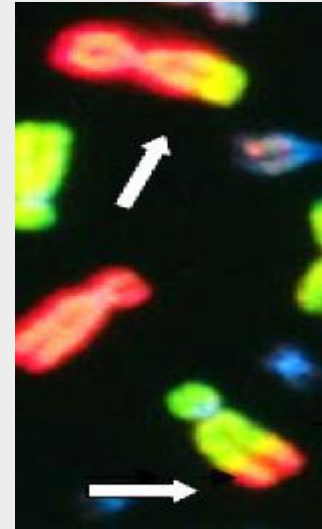
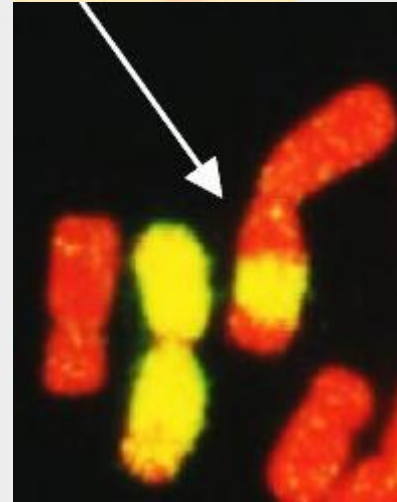
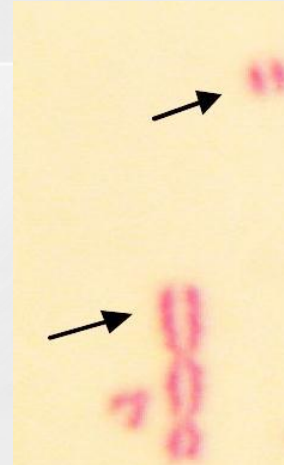
Radyasyon Etkisiyle Meydana Gelen Kromozom Tipi Aberrasyonlar

Kararsız aberasyonlar

- Disentrikler
- Sentrik halkalar
- Asentrikler
- Rogue hücreleri

Kararlı aberasyonlar

- Resiprokal translokasyonlar
- Non-resiprokal translokasyonlar
- İnsersiyon tipi translokasyonlar



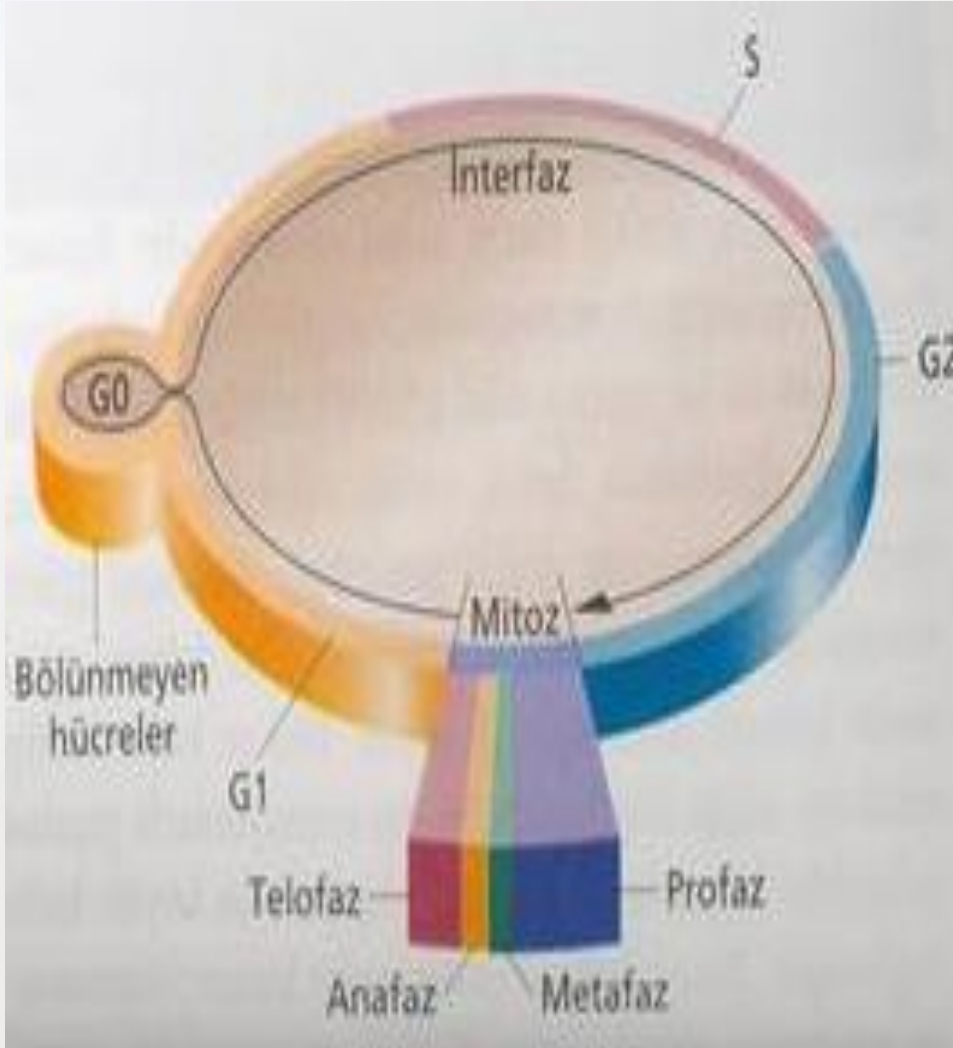
Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies, EPR-Biodosimetry, IAEA, Vienna (2011)

	Ara değişimler	Kollararası İç Değişimler	İç Değişimler	Kopmalar
A	 Disentrik	 Sentrik Halka	 Ara Delesyon	
S	 Resiprokal Translokasyon	 Perisentrik İnversiyon	 Parasentrik İnversiyon	

Kromozom Tipi Aberasyonlar . A: Asimetrik, S: Simetrik

Radyasyon Etkisiyle Meydana Gelen Kromatid Tipi Aberasyonlar

Ara Değişimler	Kollararası İç Değişimler		İç Değişimler		Kopmalar
 Disentrik	Kol İçi  Sentrik Halka	Kollararası  Disentrik	Kol İçi  Ara Delesyon	Kollararası  İzokromatid Delesyon	    Tam Olmayan Kol İç Değişimler
 Resiprokal Translokasyon	 Perisentrik İnversiyon	 Duplikasyon/Delesyon	 Parasentrik İnversiyon	 Duplikasyon/Delesyon	

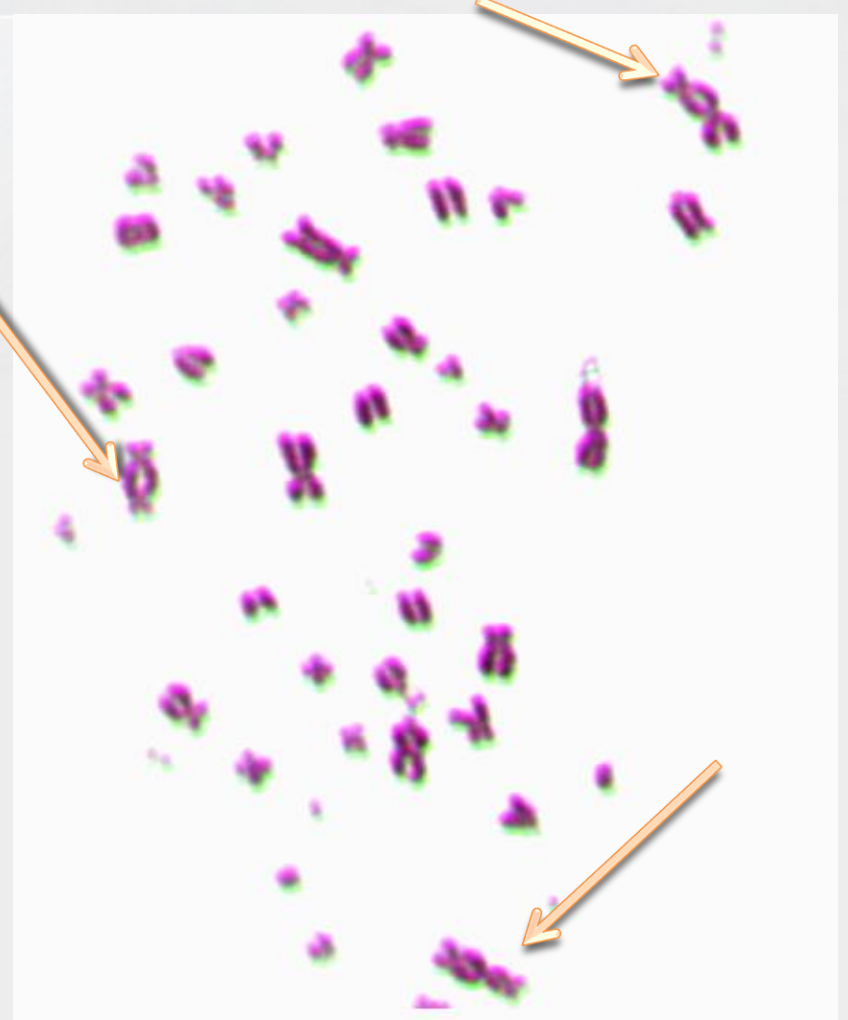


G₀,G1...Kromozom tipi

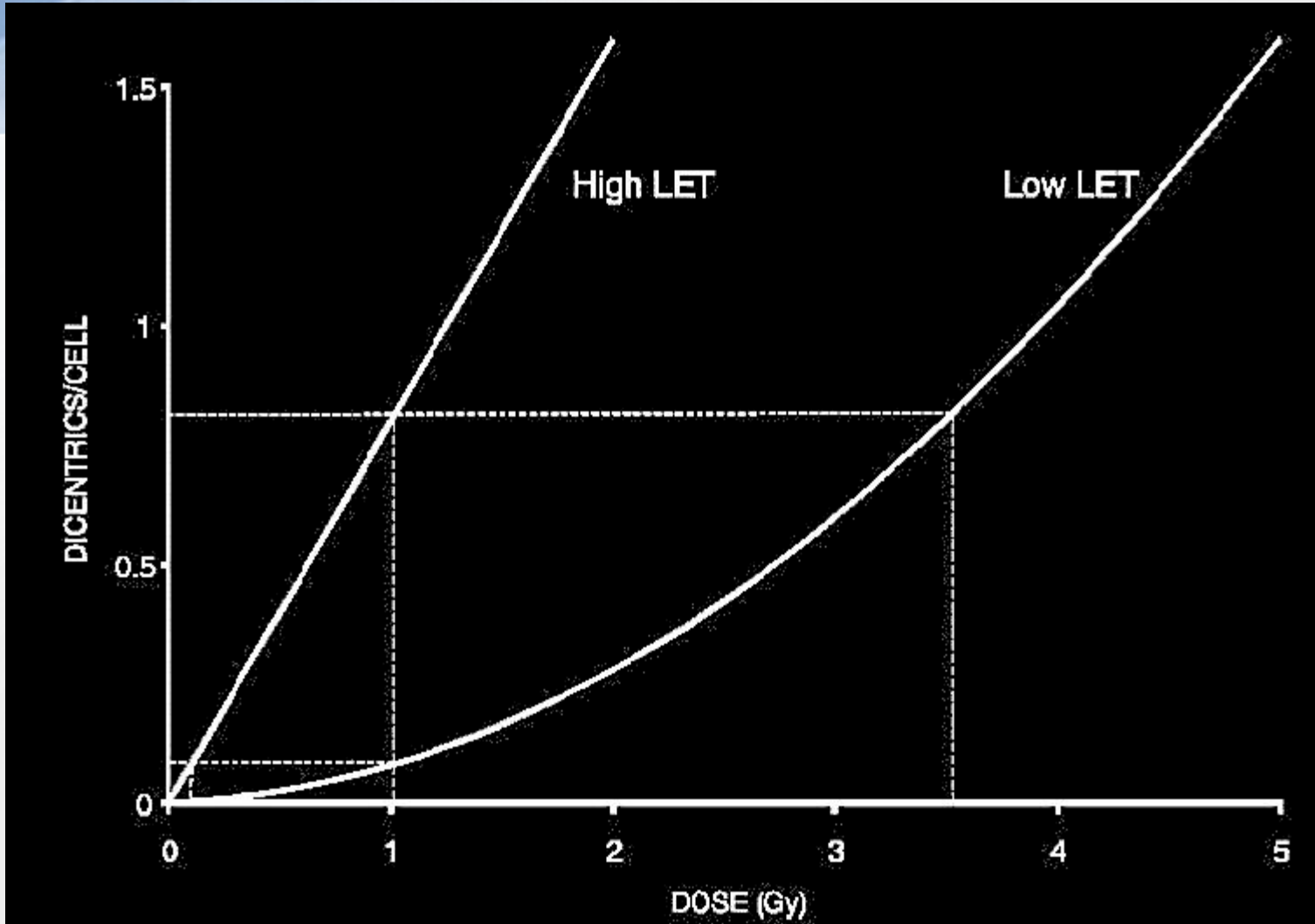
G1,(son),S,G2,M...Kromatid

Disentriklerin Analizi

Biyolojik dozimetri amaçlı olarak kullanılan kararsız kromozom aberasyonlarının başında **disentrikler** gelir. Disentrik kromozomlar bir kromozomun 2 kromatidinin de kırılmasıyla oluşan **çift sentromerli** kromozomlardır.



- Disentrikler radyasyona spesifiktir.
- Doğal görülme sıklıkları **10.000 hücrede 5** tir.
- Disentriklerin meydana gelme sayısı ile absorplanan doz arasında düşük LET li radyasyonlar için lineer kuadratik, yüksek LET'li radyasyonlar için lineer bir ilişki söz konusudur.

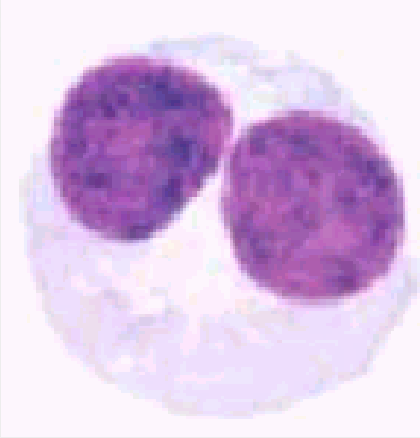


*Cytogenetic Analysis for Radiation Dose Assessment. A Manual,
Technical Reports Series No. 405, IAEA, Vienna (2001)*

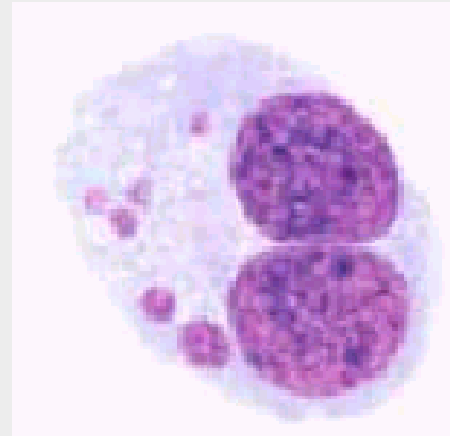
- Işınlandığı düşünülen kişilerde in-vitro şartlarda elde edilen doz cevap eğrileri kullanılarak doz değerlendirmesi yapılabilir. Disentrik analizi ile yeterli sayıda hücre sayıldığında (çok düşük dozlarda birkaç bin hücre, yüksek dozlarda birkaç yüz hücre) çok düşük dozlarda bile güvenle doz değerlendirmesi yapmak mümkündür. Sayım için uzman bir göze ihtiyaç duyulması ve özellikle fazla sayıda hücre sayılmasına ihtiyaç duyulan düşük dozlarda sayım süresinin birkaç haftayı bulması yöntemin dezavantajlarından biridir.

Mikronukleus Analizi

Mikronukleuslar sitoplazma içinde ana nukleusun dışında fakat nukleus yapı ve boyanma özelliklerini yansıtan küçük küresel yapılardır. Herhangi bir mutajene maruz kalan lenfositlerde meydana gelen disentrik kromozomlar, asentrik parçaları veya mitotik iğdeki hatalar nedeniyle kutuplara çekilemeyen kromozomların sitoplazmada yoğunlaşması sonucu oluşurlar.



(a)

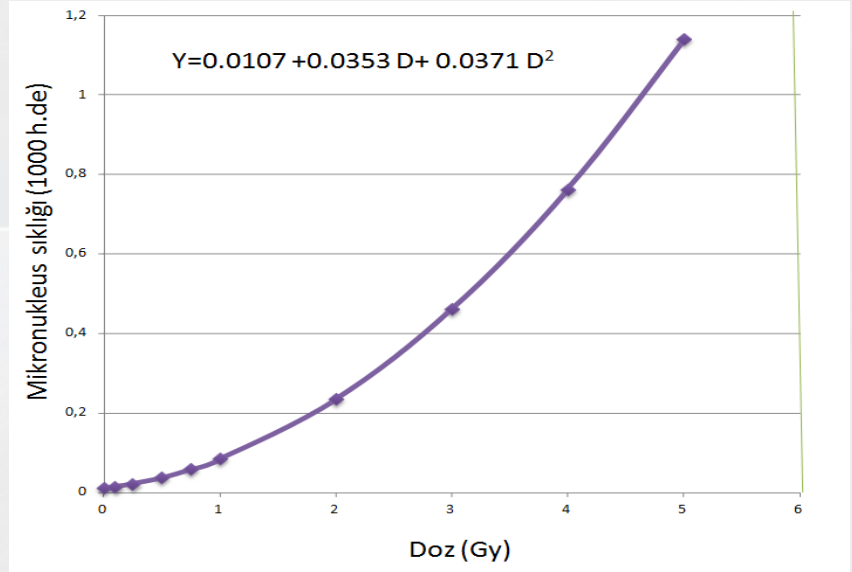


(b)

Binukleat hücre (a) ve mikronukleuslu binukleat hücre (b)

Co-60 Doz Cevap Eğrisi

Mikronukleuslar da düşük LET li radyasyonlarla **lineer kuadratik** yüksek LET'li radyasyonlarla lineer bir artış gösterirler.



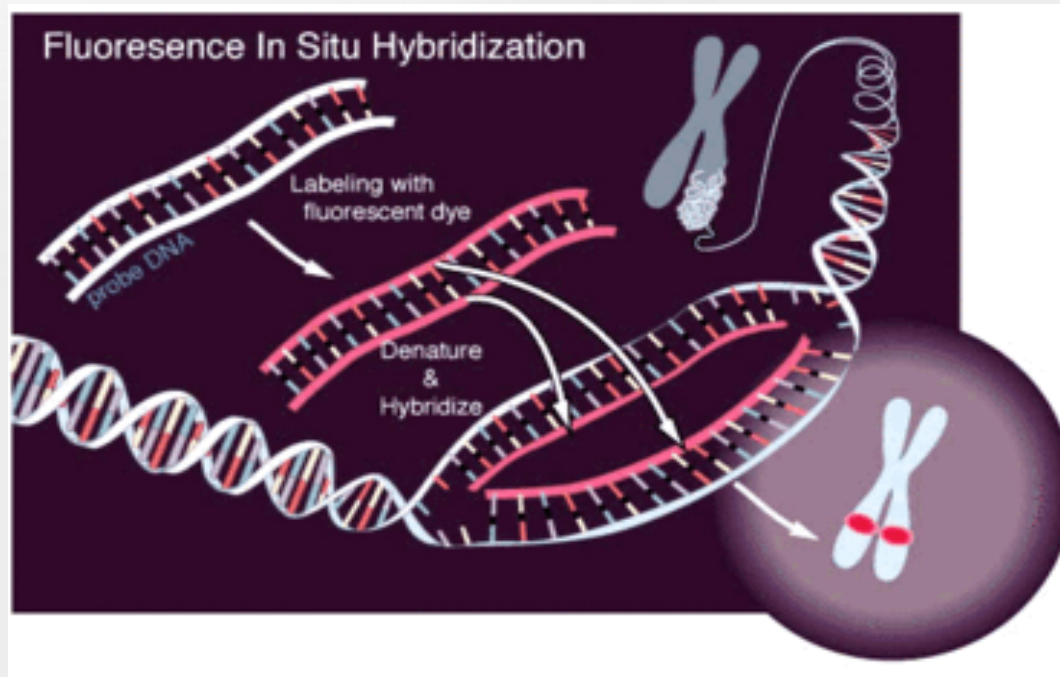
Birleştirilmiş MN dağılımı

	Toplam BN	Toplam MN	MN/BN oranı*	MN Sayıları*									
				0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0 Gy	7258	66	9.1	7194	62	2	0	0	0	0	0	0	0
0.1 Gy	7051	113	15.6	6946	98	6	1	0	0	0	0	0	0
0.25 Gy	6500	154	24	6365	120	11	4	0	0	0	0	0	0
0.5 Gy	5974	194	32.5	5796	166	11	2	0	0	0	0	0	0
0.75 Gy	7033	448	63.8	6615	370	36	2	0	0	0	0	0	0
1 Gy	5729	610	106.5	5208	446	62	12	1	0	0	0	0	0
2 Gy	5108	1128	220.8	4234	674	153	41	5	1	0	0	0	0
3 Gy	6795	2889	425.2	4654	1544	478	96	17	3	3	0	0	0
4 Gy	5123	3649	712.2	2802	1391	650	200	55	17	4	3	1	0
5 Gy	5897	7133	1206.2	2026	1861	1110	454	187	42	11	3	2	1

Mikronukleus analizi yöntemi hızlı sonuç veren, sayımı çok fazla uzmanlık gerektirmeyen bir yöntem olmakla birlikte bazı dezavantajları nedeniyle radyasyon kazalarında tek başına doz değerlendirmesinde kullanılamazlar. Sadece radyasyon değil çeşitli kimyasallar da mikronukleus oluşturabilir. Buna bağlı olarak doğal mikronukleus sıklığı, kişinin alışkanlıkları ve yaşam şekline göre değişiklik gösterebilir. Bu nedenle doğal sıklığı bilinmeyen kişilerde düşük dozların değerlendirilmesinde kullanılması genellikle mümkün olmaz.

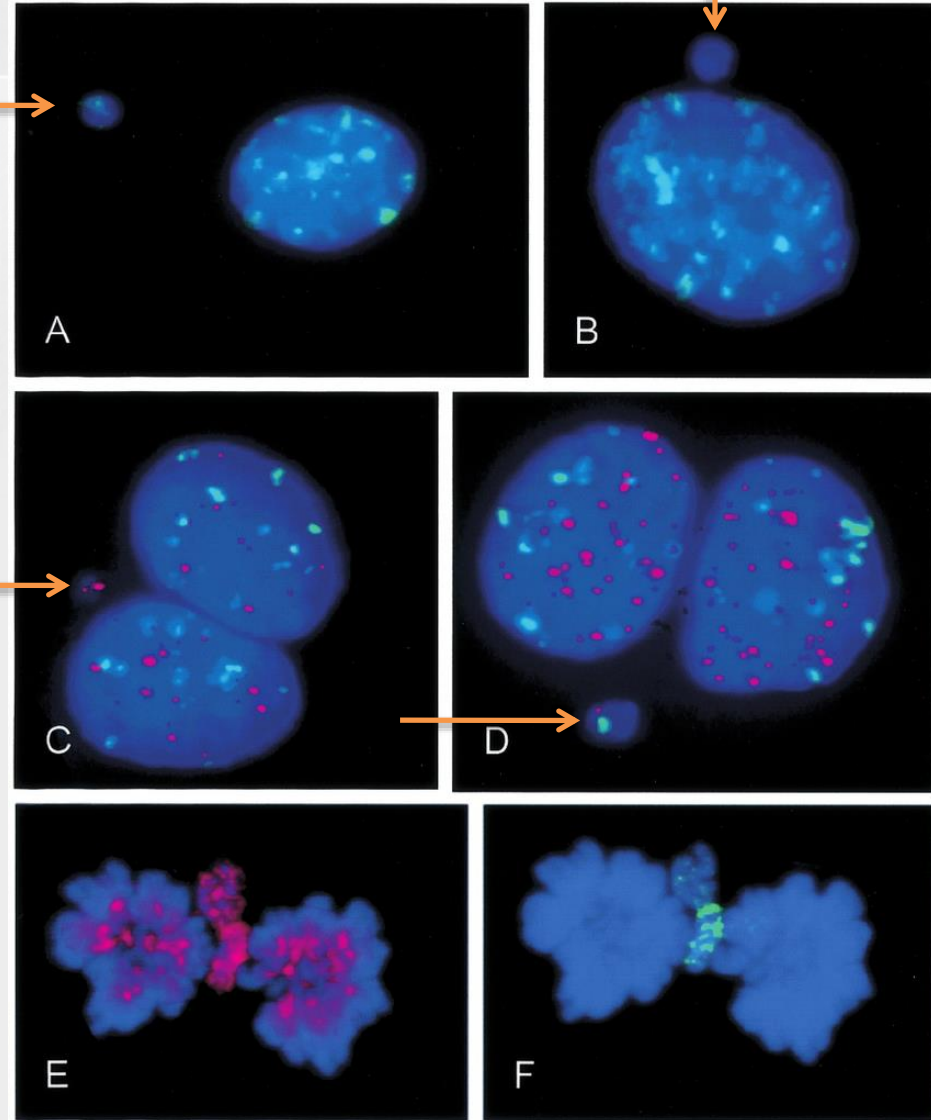
FISH (*Fluorescence InSitu Hybridisation*)

- Disentrik analizine alternatif
- Kararlı aberasyonlar olan translokasyonların analizine olanak sağlayan bir tekniktir.



Mikronukleus + FISH yöntemi

Mikronukleus yöntemi ile birlikte FISH (Fluorescence İnSitu Hybridization) yönteminin birlikte kullanılması yöntemidir. Bu nedenle mikronukleus preparatlarında sentromer bölgeleri floresan boyalarla boyanarak, mikronukleusta tüm kromozom parçası olup olmadığı incelenmektedir.



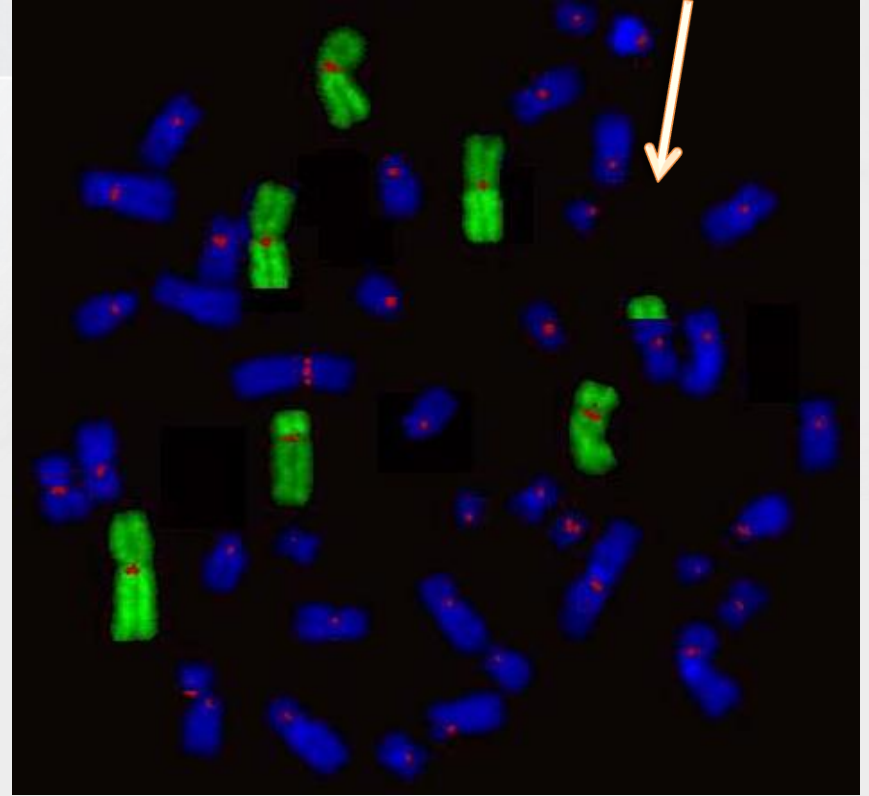
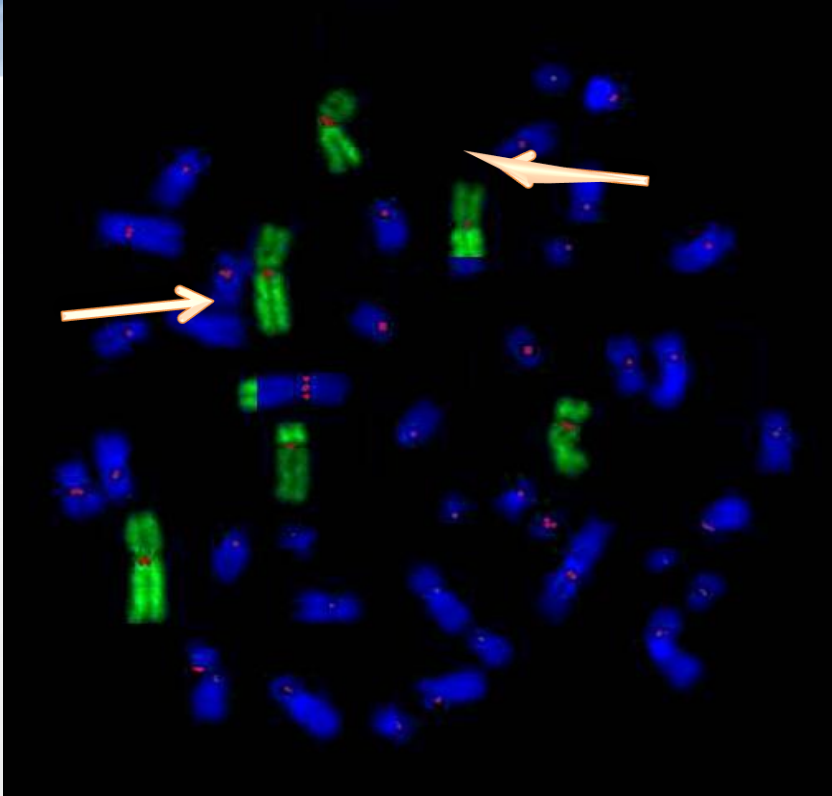
Tekniğin esası;

- **Kimyasal ajanlar** nedeniyle meydana gelen mikronukleuslar **Tüm Kromozom** içerir. Hata iğ ipliği mekanizmasında meydana gelen hasarlar nedeniyle kromozomların kutuplara çekilememesidir.
- Radyasyon (özellikle düşük dozlarda), sebebiyle meydana gelen mikronukleuslar ise **Asentrik Fragment** içerir.
- Bu nedenle preparatlarda sentromer bölgeleri floresan boyalarla boyanarak, mikronukleusta tüm kromozom parçası olup olmadığı anlaşılmaya çalışılmakta, doz değerlendirmesi sentromer taşımayan mikronukleuslarla yapılmaktadır.
- Bu teknik henüz deneme aşamasındadır. Elde edilen ön bulgular oldukça umut vericidir ancak bir biyolojik dozimetri yöntemi olarak kullanılmaya başlanması için daha fazla in-vivo çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Kararsız kromozom aberasyonları, özellikle disentrik analizi uzun yıllar biyolojik dozimetride güvenle kullanılmıştır. Hala da radyasyon sitogenetiğinin en güçlü argümanlarından biri kabul edilmektedir.

Ancak kararsız aberasyon taşıyan kromozomların bir sonraki mitoz bölünmeye geçme oranları %50 civarındadır. Bu durumda mesleki olarak uzun süreli radyasyona maruz kalan bireylerde ve yüksek doza maruz kalması nedeniyle lenfositlerinin çoğunu kaybeden kişilerde gözlenmesi gereken aberasyonlar kaybolacaktır. Bu durum radyasyon sitogenetikçilerini özellikle retrospektif çalışmalarda ve meslekleri gereği uzun süre düşük dozlu radyasyonlara maruz kalan kişilerde Disentrik analizine alternatif bir yöntem arayışına itmiştir.

Kararlı Aberasyonlar



Resiprokal Tranlokasyon (a) ve Terminal translokasyonlu (b) metafaz plakları

Biyolojik Dozimetri amaçlı kullanılan FISH yönteminde genomun %20 sini temsil edecek şekilde seçilen 3 çift kromozom tüm kromozom problemleri ile işaretlenir. Bu kromozomların yaptığı resiprokal (Şekil 5 a) ve terminal translokasyonlar (Şekil 5 b) analiz edilerek, tüm genomun translokasyon frekansı değerlendirilmeye çalışılır.

- Son yıllarda bu alanda yapılan çalışmalar, özellikle resiprokal translokasyonların başlangıçtaki meydana gelme olasılığının disentriklerle aynı olduğunu ve translokasyonlu kromozomların yapısal olarak bir bozukluk göstermemesi nedeniyle, bir sorunla karşılaşmadan bir sonraki mitoz bölünmeye geçebildiğini ve dolayısıyla uzun yıllar önce meydana gelmiş radyasyon kazalarının bile bu yöntemle tespit edilebileceğini ortaya koymaktadır.

RESEARCH ARTICLE

 OPEN ACCESS

RENEB intercomparisons applying the conventional Dicentric Chromosome Assay (DCA)

Ursula Oestreicher^a, Daniel Samaga^a, Elizabeth Ainsbury^b, Ana Catarina Antunes^c, Ans Baeyens^d, Leonardo Barrios^e , Christina Beinke^f, Philip Beukes^d , William F. Blakely^g, Alexandra Cucu^h, Andrea De Amicisⁱ, Julie Depuydt^j , Stefania De Sanctisⁱ, Marina Di Giorgio^k, Katalin Dobos^l, Inmaculada Dominguez^m, Pham Ngoc Duyⁿ, Marco E. Espinoza^o, Farrah N. Flegal^p, Markus Figel^q, Omar Garcia^r, Octávia Monteiro Gil^c, Eric Gregoire^s, C. Guerrero-Carbajal^t, İnci Güçlü^u, Valeria Hadjidekova^v, Prakash Hande^w, Ulrike Kulka^a , Jennifer Lemon^x, Carita Lindholm^y, Florigio Listaⁱ, Katalin Lumniczky^l, Wilner Martinez-Lopez^z, Nataliya Maznyk^{aa}, Roberta Meschini^{ab} , Radia M'kacher^{ac}, Alegria Montoro^{ad}, Jayne Moquet^b, Mercedes Moreno^{ae}, Mihaela Noditi^h, Jelena Pajic^{af}, Analía Radl^k, Michelle Ricoul^{ac}, Horst Romm^a , Laurence Roy^s, Laure Sabatier^{ac}, Natividad Sebastia^{ad}, Jacobus Slabbert^d, Sylwester Sommer^{ag}, Monica Stuck Oliveira^{ah}, Uma Subramanian^g, Yumiko Suto^{ai}, Tran Queⁿ, Antonella Testa^{aj}, Georgia Terzoudi^{ak}, Anne Vral^j, Ruth Wilkins^{al} , LusiYanti Yanti^{am}, Demetre Zafiropoulos^{an} , and Andrzej Wojcik^{ao} 

ABSTRACT

Purpose: Two quality controlled inter-laboratory exercises were organized within the EU project 'Realizing the European Network of Biodosimetry (RENEB)' to further optimize the dicentric chromosome assay (DCA) and to identify needs for training and harmonization activities within the RENEB network.

Materials and methods: The general study design included blood shipment, sample processing, analysis of chromosome aberrations and radiation dose assessment. After manual scoring of dicentric chromosomes in different cell numbers dose estimations and corresponding 95% confidence intervals were submitted by the participants.

Results: The shipment of blood samples to the partners in the European Community (EU) were performed successfully. Outside the EU unacceptable delays occurred. The results of the dose estimation demonstrate a very successful classification of the blood samples in medically relevant groups. In comparison to the 1st exercise the 2nd intercomparison showed an improvement in the accuracy of dose estimations especially for the high dose point.

Conclusions: In case of a large-scale radiological incident, the pooling of resources by networks can enhance the rapid classification of individuals in medically relevant treatment groups based on the DCA. The performance of the RENEB network as a whole has clearly benefited from harmonization processes and specific training activities for the network partners.

RESEARCH ARTICLE

 OPEN ACCESS

RENEB intercomparison exercises analyzing micronuclei (Cytokinesis-block Micronucleus Assay)

Julie Depuydt^a, Ans Baeyens^b, Stephen Barnard^c, Christina Beinke^d, Anett Benedek^e, Philip Beukes^b, Iwona Buraczewska^f, Firouz Darroudi^g, Stefania De Sanctis^h, Inmaculada Dominguezⁱ, Octávia Monteiro Gil^j, Valeria Hadjidekova^k, Enikő Kis^e, Ulrike Kulka^l, Florigio Lista^h, Katalin Lumniczky^e, Radhia M'kacher^m, Jayne Moquet^c, Doina Obrejaⁿ, Ursula Oestreicher^a, Jelena Pajic^o, Nuria Pastorⁱ, Ljubomira Popova^k, Elisa Regalbuto^h, Michelle Ricoul^m, Laure Sabatier^m, Jacobus Slabbert^b, Sylwester Sommer^f, Antonella Testa^p, Hubert Thierens^a, Andrzej Wojcik^q and Anne Vral^a

^aFaculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University, Gent, Belgium; ^bNational Research Foundation (NRF) iThemba LABS, Somerset West, South Africa; ^cPublic Health England, Centre for Radiation Chemical and Environmental Hazards, Chilton, UK; ^dBundeswehr Institut für Radiobiologie, Universität Ulm, Munich, Germany; ^eNational Public Health Centre – National Research Directorate for Radiobiology and Radiohygiene, Budapest, Hungary; ^fInstitut Chemii i Techniki Jadrowej, Poland; ^gLeiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ^hArmy Medical and Veterinary Research Center, Rome, Italy; ⁱUniversity of Sevilla, Sevilla, Spain; ^jCentro de Ciências e Tecnologias Nucleares, Instituto Superior Técnico, Universidade de Lisboa, Bobadela-LRS, Portugal; ^kNational Center for Radiobiology and Radiation Protection, Sofia, Bulgaria; ^lBundesamt für Strahlenschutz, Department Radiation Protection and Health, Oberschleissheim, Germany; ^mLaboratoire de Radiobiologie et Oncologie, Commissariat à l'Énergie Atomique, France; ⁿInstitutul National de Sanatate Publica, Bucuresti, Romania; ^oSerbian Institute of Occupational Health "Dr Dragomir Karajovic", Radiation Protection Center, Belgrado, Serbia; ^pAgenzia Nazionale per le Nuove Tecnologie, l'Energia e lo Sviluppo Economico Sostenibile, Rome, Italy; ^qInstitute Molecular Biosciences, Stockholm University, Stockholm, Sweden

ABSTRACT

Purpose: In the framework of the 'Realizing the European Network of Biodosimetry' (RENEB) project, two intercomparison exercises were conducted to assess the suitability of an optimized version of the cytokinesis-block micronucleus assay, and to evaluate the capacity of a large laboratory network performing biodosimetry for radiation emergency triages. Twelve European institutions participated in the first exercise, and four non-RENEB labs were added in the second one.

Materials and methods: Irradiated blood samples were shipped to participating labs, whose task was to culture these samples and provide a blind dose estimate. Micronucleus analysis was performed by automated, semi-automated and manual procedures.

Results: The dose estimates provided by network laboratories were in good agreement with true administered doses. The most accurate estimates were reported for low dose points (≤ 0.94 Gy). For higher dose points (≥ 2.7 Gy) a larger variation in estimates was observed, though in the second exercise the number of acceptable estimates increased satisfactorily. Higher accuracy was achieved with the semi-automated method.

Conclusion: The results of the two exercises performed by our network demonstrate that the micronucleus assay is a useful tool for large-scale radiation emergencies, and can be successfully implemented within a large network of laboratories.

RESEARCH ARTICLE



RENEB biodosimetry intercomparison analyzing translocations by FISH

Joan Francesc Barquinero^a , Christina Beinke^b, Mireia Borràs^a, Iwona Buraczewska^c, Firouz Darroudi^{d*}, Eric Gregoire^e, Rositsa Hristova^f, Ulrike Kulka^j , Carita Lindholm^g, Mercedes Moreno^h, Jayne Moquetⁱ, Ursula Oestreicher^j, M Jesús Prieto^h, Mònica Pujol^a, Michelle Ricoul^k, Laure Sabatier^k, Sylwester Sommer^c, Mingzhu Sunⁱ, Andrzej Wojcik^l , and Leonardo Barrios^a 

^aUniversitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain; ^bBundeswehr Institute of Radiobiology affiliated to the Universitaet Ulm, Munich, Germany; ^cInstitute of Nuclear Chemistry and Technology, Warsaw, Poland; ^dToxicogenetics, Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands; ^eInstitut de Radioprotection et de Surete Nucleaire, Paris, France; ^fNational Centre of Radiobiology and Radiation Protection, Sofia, Bulgaria; ^gSateilyturvakeskus, Helsinki, Finland; ^hHospital Gregorio Marañón, Servicio Madrileño de Salud, Madrid, Spain; ⁱPublic Health England, Center for Radiation, Chemical and Environmental Hazards, Chilton, Oxfordshire, UK; ^jBiologische Dosimetrie, Bundesamt für Strahlenschutz, Munich, Germany; ^kCommissariat à l'Energie Atomique et aux Énergies Alternatives, CEA/DRF/UP2S/PROCyTox, Fontenay aux Roses, France; ^lStockholms Universitet, Stockholm, Sweden

ABSTRACT

Purpose: In the framework of RENEb, several biodosimetry exercises were conducted analyzing different endpoints. Among them, the analysis of translocations is considered the most useful method for retrospective biodosimetry due to the relative stability of their frequency with post irradiation time. The aim of this study was to harmonize the accuracy of translocation-based biodosimetry within the RENEb consortium.

Materials and methods: An initial telesoring exercise analyzing FISH metaphase images was done to harmonize chromosome aberration descriptions. Then two blind intercomparison exercises (IE) were performed, by sending irradiated blood samples to each partner. Samples were cultured and stained by each partner using their standard protocol and translocation frequency was used to produce dose estimates.

Results: The coefficient of variation in the 1st IE (CV = 0.34) was higher than in the 2nd IE (CV = 0.16 and 0.23 in the two samples analyzed), for the genomic frequency of total translocations. Z-score analysis revealed that eight out of 10 and 17 out of 20 dose estimates were satisfactory in the 1st and 2nd IE, respectively.

Conclusions: The results obtained indicate that, despite the problems identified in few partners, which can be corrected, the RENEb consortium is able to carry out retrospective biodosimetry analyzing the frequency of translocations by FISH.

Biyolojik Dozimetrinin Radyoterapide Kullanımı Alanları

Kromozomal aberasyonların analizine dayanan biyolojik dozimetri radyoterapide;

- Personelin radyasyon korunması,
- Fiziksel olarak ölçülen dozların biyolojik olarak kontrol edilmesi,
- Hasta dozlarını etkileyebilecek çeşitli faktörlerin in vitro veya in vivo şartlarda araştırılması amacıyla kullanılabilir.

- Radyasyona maruz kalan kişiler fiziksel dozimetri kullanıyor olsa bile absorpladıkları dozları fiziksel olarak belirlemek çoğu zaman zordur. Bu nedenle Uluslararası **Atom Enerjisi Ajansı (IAEA)** fiziksel değerlendirmeden bağımsız biyolojik doz değerlendirilmesi yapılmasını önermektedir. Radyasyonla çalışan personelin radyasyon korunmasında veya bir kaza meydana geldiğinde ışınlanan bireylerin hızlı bir şekilde belirlenmesinde **mikronukleus analizi** öncelikli olarak tercih edilirken , özellikle kan tablosunda değişikliğe neden olmayacak düşük dozlarda **disentrik analizi** önem kazanır.

Mikronukleus analizi erken cevabın ölçülmesinde de kullanılabilir. Radyoterapi öncesi ve sonrası mikronukleusları karşılaştırılan olgularda hızlı regresyon gösteren tümörlerde ışınlama sonrası mikronukleus sıklığının arttığı, tümör regresyon olasılığının düşük olduğu durumlarda ise artış gözlenmediği tespit edilmiştir.

Kanser hastalarının bir kısmının ana tedaviye destek amacıyla ve hatta bazen tıbbi tedaviyi bırakıp alternatif tedavi yoluna gittiği bilinmektedir. Çeşitli flavonoidler, bitki ekstraktları, çeşitli antioksidanlar kullanıldığı bilinen bir gerçektir.

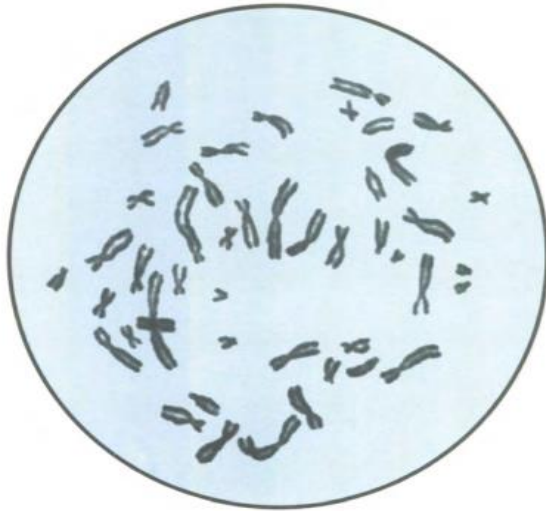
Sıklıkla kullanılan antioksidanlarla yapılan in vitro çalışmalar bu antioksidanların radyasyonla birlikte uygulanmasında normal dokularda mikronukleus sıklığını düşürdüğünü ortaya koymaktadır.

Quercetinle yapılan in vivo bir çalışmada 2 Gy'lik Co-60 uygulamasından 2 saat önce uygulanan quercetin'in micronucleus sıklığını %30 düşürdüğü buna karşılık 24 saat içinde etkinin çok azaldığı gözlemlendi.

K. Tabakçioğlu ve ark. çalışmasında 100 ve 200 μ M Mrycetin varlığında 2Gy'lik Co-60 gamma uygulamasında hasarlı hücre/hasarsız hücre oranında %39 düşüş rapor etti.

D. Eker ve ark.ları da aynı konsantrasyonlarda 4 Gy'lik co-60 gamma ışını uygulanmasında benzer sonuçları gözlemledi.

Biyolojik dozimetride kullanılan uluslararası rehberler



TECHNICAL REPORTS SERIES No. 260

**Biological Dosimetry:
Chromosomal Aberration Analysis
for Dose Assessment**

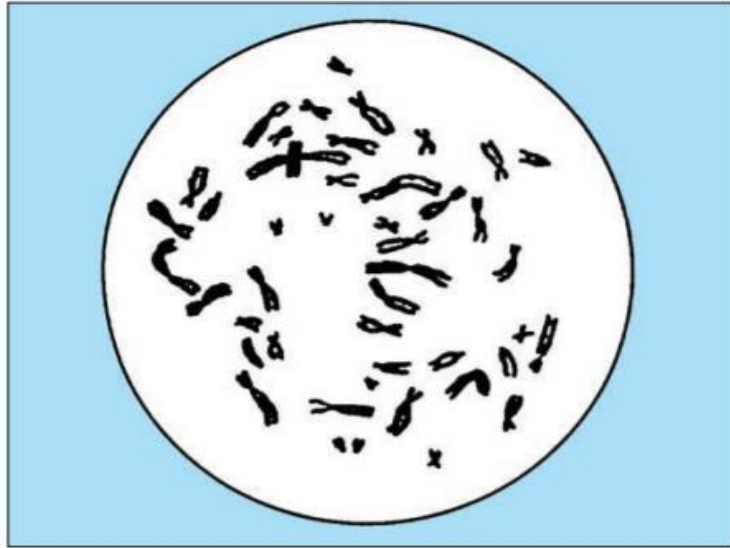
TECHNICAL REPORTS
SERIES No. 260

“Biological Dosimetry:
Chromosomal Aberration
Analysis for Dose
Assessment”

*INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY
AGENCY, VIENNA, 1986*



INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, VIENNA, 1986



TECHNICAL REPORTS SERIES No. 405

**Cytogenetic Analysis
for Radiation Dose Assessment**
A Manual



INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, VIENNA, 2001

TECHNICAL REPORTS
SERIES No. 405

“Cytogenetic Analysis for
Radiation Dose
Assessment: A Manual”

*INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY
AGENCY, VIENNA, 2001*

EPR-
BIODOSIMETRY
2011

EMERGENCY PREPAREDNESS
AND RESPONSE

Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies



PUBLICATION DATE: SEPTEMBER 2011



IAEA

International Atomic Energy Agency

“Cytogenetic
Dosimetry:
Applications in
Preparedness for and
Response to Radiation
Emergencies”

*INTERNATIONAL ATOMIC
ENERGY AGENCY, 2011*

Kaynakça

1. <http://www.icrp.org/icrpaedia/categoriesandsituations.asp>
2. https://chernobylguide.com/fukushima_disaster/
3. <https://rpop.iaea.org/RPOP/RPoP/Content/InformationFor/Patients/information-public/index.htm>
4. Annunziato, A. (2008) DNA Packaging: Nucleosomes and Chromatin. *Nature Education* 1(1):26
5. Cytogenetic Dosimetry: Applications in Preparedness for and Response to Radiation Emergencies, EPR-Biodosimetry, IAEA, Vienna (2011)
6. EJ Hall, Radiobiology for the Radiologist (3rd Ed), J.B. Lippincott Co. Philadelphia, 1988.
7. <http://www.benbest.com/lifeext/aging.html>
8. Ç Algüneş, Radyasyon Biyofiziği, Trakya Üniversitesi Rektörlüğü Yayınları, Edirne, 2002.
9. A Özalpan, Temel Radyobiyojoloji, Haliç Üniversitesi Yayınları, İstanbul, 2001.
10. EB Podgorsak, Radiation Physics for Medical Physicist, Springer-Verlag, Berlin- Heidelberg, 2010.
11. <http://www.nrc.gov/reading-rm/basic-ref/teachers/09.pdf>
12. KA Higley, DC Kocher, AG Real, Relative biological effectiveness and radiation weighting factors in the context of animals and plants, *Ann ICRP* 41 (3-4), 233-245, (2012).
13. <http://atlasgeneticsoncology.org/Deep/Chromamber.html>
14. Technical Reports Series No. 405, Cytogenetic Analysis for Radiation Dose Assessment. A Manual, IAEA, Vienna, 2001
15. K. Tabakçioğlu, Doktora Tezi: Mirisetin'in İnsan Lenfosit DNA'sı Üzerindeki Radyoprotektif Etkisinin Araştırılması, 2013, Edirne
16. https://serc.carleton.edu/microbelife/research_methods/microscopy/fish.html
17. Hannu Norppa and Ghita C.-M. Falck Mutagenesis vol.18 no.3 pp.221-233, 2003
18. Streffer C "Micronuclei in Tumors" Report of an HSE sponsored workshop held at ICI Alderly Park 23-25 May 1998.
19. Technical Reports Series No.260 "Biological Dosimetry: Chromosomal Aberration Analysis for Dose Assessment" IAEA, Vienna, 1986
- 20.



Teşekkürler...