

اللَّهُمَّ اللَّهُمَّ اللَّهُمَّ



تاییدیه اعضای هیات داوران حاضر در جلسه دفاع از رساله دکتری

آقای سید ابوالقاسم حائری رشته فیزیک پزشکی رساله دکتری خود را با عنوان « تخمین میزان پرتو گیری بافت بیضه و مغز استخوان موش در تصاویر تلفیقی MRI و پزشکی هسته ای بوسیله رد یابی سلو لهای آپا توتوزی القاء شده با تابش دزهای مختلف پرتو گاما » در تاریخ ۱۳۹۲/۴/۱۰ ارائه کردند.

بدینوسیله اعضای هیات داوران نسخه نهایی این رساله را از نظر فرم و محتوا تایید کرده و پذیرش آنرا برای تکمیل درجه دکتری پیشنهاد می کنند.

امضاء	نام و نام خانوادگی	اعضای هیات داوران
	دکتر حسین رجبی	استاد راهنمای اصلی
	دکتر شهرام اخلاقیور	استاد راهنمای دوم
	دکتر فریبا جوهری دها	استاد مشاور
	دکتر سید محمد فیروز آبادی	استاد ناظر
	دکتر بیژن هاشمی ملابری	استاد ناظر
	دکتر نادر ریاحی عالم	استاد ناظر
	دکتر سمیده خوئی	استاد ناظر
	دکتر منیژه مختاری دیزجی	نماینده تحصیلات تکمیلی

آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی

دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق عدالت و کرامت انسان‌ها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیأت علمی، دانشجویان، دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهش‌های علمی که تحت عنوانین پایان‌نامه، رساله و طرح‌های تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان‌نامه/ رساله و درآمدهای حاصل از آن‌ها متعلق به دانشگاه می‌باشد ولی حقوق معنوی پدید آورندگان محفوظ خواهد بود.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه/ رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده اساتید راهنما و دانشجو می‌باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی به صورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه/ رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب و یا نرم افزار و یا آثار ویژه حاصل از نتایج پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده، پارک علم و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و بر اساس آئین نامه‌های مصوب انجام شود.

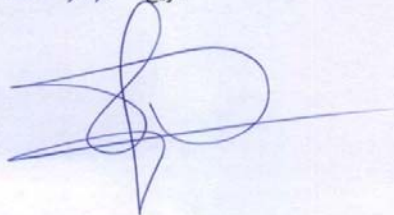
ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و یا ارائه یافته‌ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه/ رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیأت رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه مورخ ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

«اینجانب سید ابوالقاسم حائری دانشجوی رشته فیزیک پزشکی ورودی سال تحصیلی ۱۳۸۷ مقطع دکتری دانشکده علوم پزشکی متعهد می‌شوم کلیه نکات مندرج در آیین نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی دانشگاه تربیت مدرس را در انتشار یافته‌های علمی مستخرج از پایان‌نامه / رساله تحصیلی خود رعایت نمایم. در صورت تخلف از مفاد آیین نامه فوق‌الاشعار به دانشگاه وکالت و نمایندگی می‌دهم که از طرف اینجانب نسبت به لغو امتیاز اختراع بنام بنده و یا هرگونه امتیاز دیگر و تغییر آن به نام دانشگاه اقدام نماید. ضمناً نسبت به جبران فوری ضرر و زیان حاصله بر اساس برآورد دانشگاه اقدام خواهم نمود و بدین وسیله حق هرگونه اعتراض را از خود سلب نمودم.»

امضا سید ابوالقاسم حائری

تاریخ ۱۴۰۲ - ۴/۱۰



آئین نامه پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت های علمی پژوهشی دانشگاه است. بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت موارد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱: در صورت اقدام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلا به طور کتبی به دفتر "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه)، عبارت ذیل را چاپ کند:

" کتاب حاضر، حاصل رساله دکتری نگارنده در رشته فیزیک پزشکی است که در سال ۱۳۹۲ در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس به راهنمایی آقایان دکتر حسین رجبی و دکتر شهرام اخلاق پور و مشاوره سرکار خانم دکتر فریبا جوهری دهها از آن دفاع شده است.

ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به "دفتر نشر آثار علمی" دانشگاه اهداء کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر در معرض فروش قرار دهد.

ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تادیه کند.

ماده ۵: دانشجو تعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت های بهای خسارت، دانشگاه مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند، به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتاب های عرضه شده نگارنده برای فروش، تأمین نماید.

ماده ۶: اینجانب سید ابوالقاسم حائری دانشجوی رشته فیزیک پزشکی مقطع دکتری تعهد فوق و ضمانت اجرایی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی: سید ابوالقاسم حائری

تاریخ و امضا: ۱۴۱۰/۴/۱۰





رساله دوره دکتری تخصصی (Ph.D.) در رشته فیزیک پزشکی

عنوان

تخمین میزان پرتو گیری بافت بیضه و مغز استخوان موش در تصاویر
تلفیقی MRI و پزشکی هسته ای به وسیله ردیابی سلول های آپتوزی
القاء شده با تابش دزهای مختلف پرتو گاما

نگارش

سید ابوالقاسم حائری

اساتید راهنما

دکتر حسین رجیبی

دکتر شهرام اخلاق پور

استاد مشاور

دکتر فریبا جوهری دها

تیرماه ۱۳۹۲

تقدیم به:

استاد شهید دکتر محمد شریاری

شکر و قدردانی

من لم یشکر المخلوق لم یشکر الخالق

قطره دریاست اگر با دریاست ورنه او قطره و دریا دریاست

بعد از حمد و ستایش خداوند متعال، مراتب تقدیر و سپاس خود را نسبت به اساتید بزرگوار و دوستان ارجمند پیشکش می‌نمایم:

استاد ارجمند جناب آقای دکتر حسین رجبی که در کلیه مراحل تحصیل، انجام تحقیق و تدوین رساله بزرگوارانه از راهنمایی‌ها و حمایت‌های ایشان بهره بردم.

استاد ارجمند جناب آقای دکتر شهرام اخلاق پور که علاوه بر تقبل راهنمایی رساله، همکاری صمیمانه ای در مرتفع نمودن مشکلات عملی تحقیق داشتند.

استاد ارجمند سرکار خانم دکتر فریبا جوهری ده‌ها که بسیار فراتر از مشاوره این تحقیق از تجربیات و راهنمایی‌های ایشان بهره بردم .

از اساتید محترم سرکار خانم دکتر مختاری، جناب آقای دکتر فیروز آبادی و جناب آقای دکتر هاشمی ملایری که در طی دوران تحصیل از راهنمایی‌های علمی این عزیزان بهره‌مند گردیده‌ام.

از تمامی اساتید و کارکنان محترم بخش رادیو ایزوتوپ پژوهشگاه علوم و فنون هسته ای (آقایان دکتر عرفانی، شفیع، مزیدی، طالبی، میر فلاح و سرکار خانم نوقی) به خاطر همکاری‌های بی دریغ آن‌ها در انجام این تحقیق.

چکیده

یافتن روشی مناسب برای تخمین سریع و قابل اعتماد میزان پرتو دریافتی اهمیت فراوانی در درمان افراد تابش دیده دارد. در ساعات اولیه پس از تابش گیری، صدمه اصلی ایجاد شده در بافت‌های زایا پدیده آپتوز سلولی می‌باشد و تعیین کمی میزان آپتوز ایجاد شده می‌تواند در ارزیابی و تخمین غیر تهاجمی میزان پرتو جذب شده به بافت کمک کننده باشد. آنکسین ۵ متصل شده به نانو ذرات پارامغناطیسی آهن (SPIO-ANX) یک پروب بیولوژیک برای شناسایی سلول‌های آپتوزی با استفاده از تصویر برداری MRI می‌باشد. با هدف ارزیابی تغییرات توزیع بیولوژیک SPIO-ANX در بدن موش‌ها در ساعات اولیه پس از تابش گیری، موش‌ها به صورت تمام بدن مورد تابش دزهای ۲، ۴ و ۶ گری (اشعه گاما کبالت ۶۰) قرار گرفته و شش ساعت بعد، ^{99m}Tc -SPIO-ANX به صورت داخل وریدی به موش‌ها تزریق شده و توزیع بیولوژیک آن در زمان‌های نیم، یک و دو ساعت مورد بررسی قرار گرفت. برای تصویر برداری MRI ده ساعت پس از تابش دهی به موش‌ها، SPIO-ANX به صورت داخل وریدی به موش‌ها تزریق شده و سه ساعت بعد تصویر برداری انجام شد. ^{99m}Tc -SPIO-ANX به میزان قابل توجهی در مغز استخوان تمامی گروه‌های تابش دیده تجمع یافت ($p < 0.05$) اما آنالیز آماری ارتباط مهمی بین دز تابش شده به موش‌ها و میزان تجمع رادیوکمپلکس در استخوان نشان نداد. در تصاویر MRI متوسط شدت سیگنال‌ها برای مغز استخوان ران، کبد و بیضه‌ها در نواحی مورد نظر استخراج شده و نسبت به سیگنال‌های عضلات اطراف ران نرمالیزه شد. SPIO-ANX در مغز استخوان تمامی گروه‌های تابش دیده تجمع نموده و متوسط شدت سیگنال را در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد ($p < 0.05$). نتایج بدست آمده پیشنهاد می‌نماید که از کمی سازی میزان تجمع SPIO-ANX در مغز استخوان می‌توان به عنوان نشانگر قرار گیری در معرض تابش پرتوهای یونساز استفاده نمود اما برای تمایز بین دزهای مختلف اشعه نیاز به توسعه و بهینه سازی روش سنجش می‌باشد.

کلمات کلیدی: پرتوهای یونساز، آپتوز، آنکسین ۵، نانو ذرات آهن، توزیع بیولوژیک، ام آر ای، تخمین دز

فهرست مطالب

فصل اول: مقدمه.....	۱
۱-۱. آپتوز.....	۲
۱-۱-۱. آپتوز ایجاد شده به وسیله پرتوهای یونساز.....	۴
۱-۱-۱-۱. مطالعات <i>in vitro</i> آپتوز ناشی از پرتوگیری.....	۴
۱-۱-۱-۲. مطالعات <i>in vivo</i> آپتوز ناشی از پرتوگیری.....	۵
۲-۱. روش‌های مختلف تشخیص و سنجش آپتوز.....	۶
۱-۲-۱. آنالیز مرفولوژیک سلول‌ها.....	۶
۱-۲-۱-۱. رنگ آمیزی هوخست.....	۶
۲-۱-۲-۱. روش سنجش TUNEL.....	۶
۳-۱-۲-۱. سنجش کامت.....	۷
۴-۱-۲-۱. فلوسیتومتری سلول‌های آپتوزی با آنکسین ۵.....	۷
۲-۲-۱. تصویر برداری MRI بدون استفاده از کنتراست‌های خارجی.....	۸
۱-۲-۲-۱. شناسایی سلول‌های آپتوزی با تصویربرداری دیفیوژن وزنی MRI.....	۸
۲-۲-۲-۱. شناسایی سلول‌های آپتوزی با اسپکتروسکوپی MR لیبید پروتون.....	۹
۳-۱. هدف‌های مولکولی برای شناسایی سلول‌های آپتوزی.....	۱۰
۱-۳-۱. آنکسین ۵ به عنوان ردیاب سلول‌های آپتوزی.....	۱۰
۲-۳-۱. سایر ردیاب‌های بالقوه سلول‌های آپتوزی.....	۱۲
۴-۱. سنجش آپتوز با استفاده از تصویر برداری مولکولی.....	۱۳
۱-۴-۱. تصویر برداری مولکولی با سیستم‌های پزشکی هسته‌ای.....	۱۴
۲-۴-۱. تصویر برداری مولکولی با استفاده از MRI.....	۱۴
۳-۴-۱. کاربردهای مختلف تصویر برداری مولکولی با MRI.....	۱۵
۵-۱. مواد کنتراست زا در MRI.....	۱۶

- ۱-۵-۱. خاصیت پارامغناطیس ۱۶
- ۱-۵-۲. خاصیت فرومغناطیس ۱۷
- ۱-۵-۳. مواد سوپر پارامغناطیس ۱۷
- ۶-۱. مشخصات فیزیکی نانوپارتیکل های مغناطیسی ۱۹
- ۷-۱. تلفیق تصاویر پزشکی ۲۲
- ۸-۱. تعریف مسئله ۲۳
- ۹-۱. هدف رساله ۲۴
- ۱۰-۱. سؤال های تحقیق ۲۴
- ۱۱-۱. فرضیه های تحقیق ۲۵

فصل دوم: مروری بر مطالعات انجام شده ۲۶

- ۱-۲. نشان دار سازی آنکسین ۵ با مواد فلورسانس برای ردیابی سلول های آپتوزی ۲۷
- ۲-۲. نشان دار سازی آنکسین با مواد رادیواکتیو برای ردیابی سلول های آپتوزی ۳۰
- ۳-۲. ردیابی سلول های آپتوزی با استفاده از MRI ۳۶
- ۱-۳-۲. استفاده از کنتراست مثبت ۳۶
- ۲-۳-۲. استفاده از کنتراست منفی ۳۶
- ۴-۲. ردیابی سلول های آپتوزی با پروب های دوگانه ۳۷
- ۱-۴-۲. ردیابی سلول های آپتوزی با پروب های دوگانه نوری- رادیواکتیو ۳۷
- ۲-۴-۲. ردیابی سلول های آپتوزی با پروب های دوگانه نوری- مغناطیسی ۳۷
- ۵-۲. ردیابی سلول های آپتوزی با استفاده از اولتراسوند ۳۸
- ۶-۲. ردیابی سلول های آپتوزی به وسیله سایر ردیاب ها ۳۹
- ۶-۲. ردیابی سلول های آپتوزی به وسیله اسپکتروسکوپی NMR ۴۰

فصل سوم: مواد و روش ها ۴۱

- ۱-۳. دستگاه ها و مواد مورد استفاده در تحقیق ۴۲

- ۴۲ ۱-۱-۳. دستگاه‌ها و وسایل
- ۴۳ ۲-۱-۳. مواد مصرفی
- ۴۴ ۳-۱-۳. موش‌های آزمایشگاهی
- ۴۵ ۴-۱-۳. نرم افزارهای مورد استفاده در تحقیق
- ۴۵ ۲-۳. یافتن زمان بهینه برای بررسی آپتوز پس از تابش دهی
- ۴۵ ۱-۲-۳. پرتودهی موضعی به بیضه موش‌ها
- ۴۵ ۱-۱-۲-۳. ساخت حفاظ برای تابش دهی موضعی به بیضه موش‌ها
- ۴۶ ۲-۱-۲-۳. تابش دهی موضعی به بیضه موش‌ها
- ۴۷ ۲-۲-۳. تعیین میزان آپتوز در زمان‌های مختلف پس از پرتودهی
- ۴۷ ۱-۲-۲-۳. تهیه برش‌های بافتی از بیضه موش‌ها
- ۴۹ ۲-۲-۳. سنجش آپتوز در برش‌های بافت بیضه با استفاده از روش TUNEL
- ۵۱ ۳-۳. بررسی توزیع آنکسین ۵ در تصاویر MRI موش‌ها
- ۵۱ ۱-۳-۳. تصویربرداری MRI از موش‌ها با تزریق ردياب
- ۵۴ ۲-۳-۳. آنالیز تصاویر MRI
- ۵۵ ۴-۳. بررسی توزیع بیولوژیک SPIO-ANX در بدن موش‌ها
- ۵۵ ۱-۴-۳. نشان‌دار سازی SPIO-ANX با ^{99m}TC
- ۵۵ ۱-۱-۴-۳. اتصال EC به SPIO-ANX
- ۵۶ ۲-۱-۴-۳. اتصال ^{99m}TC به EC-SPIO-ANX
- ۵۶ ۲-۴-۳. کنترل کیفی SPIO-ANX- ^{99m}TC (راديوکمپلکس)
- ۵۷ ۳-۴-۳. بررسی پایداری نشان‌دار سازی راديوکمپلکس
- ۵۷ ۴-۴-۳. اتصال راديوکمپلکس به سلول‌های آپتوزی در محیط *in vitro*
- ۵۸ ۵-۴-۳. بررسی توزیع بیولوژیک راديوکمپلکس در موش‌ها
- ۶۰ ۶-۴-۳. بررسی توزیع بیولوژیک راديوکمپلکس با تصویربرداری پزشکی هسته‌ای

۵-۳. بررسی توزیع بیولوژیک SPIO-ANX ۶۲

۱-۵-۳. نشان‌دار سازی SPIO با ^{99m}TC و کنترل کیفی آن ۶۲

۲-۵-۳. بررسی توزیع بیولوژیک ^{99m}TC -SPIO در موش‌ها ۶۲

فصل چهارم: نتایج و یافته‌ها ۶۳

۱-۴. بررسی میزان آپتوز در زمان‌های مختلف پس از تابش دو گری اشعه گاما به بیضه ۶۴

۲-۴. بررسی تغییر شدت سیگنال‌ها در تصاویر MRI ۶۵

۱-۲-۴. بررسی شدت سیگنال بیضه موش‌ها در تصاویر MRI ۶۶

۲-۲-۴. بررسی تغییر شدت سیگنال مغز استخوان موش‌ها در تصاویر MRI ۶۸

۳-۲-۴. بررسی تغییر شدت سیگنال کبد موش‌ها در تصاویر MRI ۶۹

۳-۴. نتایج بررسی رادیوکمپلکس به عنوان ردیاب آپتوز ۷۰

۱-۳-۴. بررسی پایداری رادیوکمپلکس در فسفات بافر سالین ۷۰

۲-۳-۴. بررسی پایداری رادیوکمپلکس در سرم انسانی ۷۱

۴-۴. بررسی کارایی رادیوکمپلکس در محیط IN VITRO ۷۲

۶-۴. بررسی توزیع بیولوژیک رادیوکمپلکس در بدن موش‌ها ۷۳

۱-۶-۴. بررسی توزیع بیولوژیک رادیوکمپلکس در موش‌های نرمال ۷۳

۲-۶-۴. بررسی توزیع بیولوژیک ^{99m}TC -SPIO در موش‌های نرمال ۷۴

۳-۶-۴. بررسی توزیع بیولوژیک رادیوکمپلکس در موش‌های ۲ گری تابش دیده ۶ ساعت پس از تابش دهی ۷۶

۴-۶-۴. بررسی توزیع بیولوژیک رادیوکمپلکس در موش‌های ۴ گری تابش دیده ۶ ساعت پس از تابش دهی ۷۷

۵-۶-۴. بررسی توزیع بیولوژیک رادیوکمپلکس در موش‌های ۶ گری تابش دیده ۶ ساعت پس از تابش دهی ۷۸

۶-۶-۴. بررسی توزیع بیولوژیک ^{99m}TC -SPIO در موش‌های ۸ گری تابش دیده ۶ ساعت پس از تابش دهی ۷۹

۷-۶-۴. مقایسه میزان تجمع اکتیویته در مغز استخوان موش‌ها ۶ ساعت پس از تابش دهی ۸۱

۸-۶-۴. بررسی توزیع بیولوژیک رادیوکمپلکس در موش‌های ۲ گری تابش دیده ۲۴ ساعت پس از تابش دهی ۸۲

۹-۶-۴. بررسی توزیع بیولوژیک رادیوکمپلکس در موش‌های ۴ گری تابش دیده ۲۴ ساعت پس از تابش دهی ۸۳

۴-۶-۱۰. بررسی توزیع بیولوژیک رادیو کمپلکس در موش‌های شش‌گری تابش دیده بیست و چهار ساعت پس از

تابش دهی ۸۴

۴-۷. بررسی توزیع بیولوژیک رادیو کمپلکس با روش تصویربرداری پزشکی هسته‌ای ۸۵

فصل پنجم: بحث، نتیجه‌گیری و پیشنهادها ۸۶

۵-۱. دزیمتری بیولوژیک مصدومین سوانج پرتوی ۸۷

۵-۲. بررسی زمان وقوع آپاتوز ناشی از پرتوگیری ۸۹

۵-۳. تصویر برداری مولکولی از سلول‌های آپاتوزی ۹۱

۵-۴. ساخت و کنترل کیفی رادیو کمپلکس ^{99m}Tc -SPIO-ANX ۹۵

۵-۵. توزیع بیولوژیک رادیو کمپلکس و SPIO نشان‌دار شده در موش‌ها ۹۸

۵-۵-۱. بررسی توزیع بیولوژیک رادیو کمپلکس و SPIO نشان‌دار شده ۶ ساعت پس از تابش دهی ۹۹

۵-۵-۲. بررسی توزیع بیولوژیک رادیو کمپلکس ۲۴ ساعت پس از تابش دهی ۱۰۱

۵-۵-۳. بررسی توزیع رادیو کمپلکس با تصویربرداری پزشکی هسته‌ای ۱۰۲

۵-۶. محدودیت تحقیق ۱۰۳

۵-۷. نتیجه‌گیری ۱۰۳

۵-۸. پیشنهادات ۱۰۴

فهرست منابع ۱۰۵

ضمیمه ۱۱۴

چکیده انگلیسی ۱۲۱

فهرست جداول

- جدول ۱-۱: نمونه‌هایی از تحقیقات منتشر شده در زمینه تصویر برداری از سلول‌های آپاپتوزی ۱۳
- جدول ۱-۳: گروه بندی حیوانات در تصویر برداری MRI ۵۱
- جدول ۲-۳: پروتکل مورد استفاده برای تصویر برداری MRI از موش‌ها ۵۲
- جدول ۳-۳: گروه های حیوانی تعریف شده برای مطالعه توزیع بیولوژیک رادیوکمپلکس ۵۹
- جدول ۱-۴: مقایسه شدت سیگنال نرمالیزه شده در استخوان، کبد و بیضه ۶۶

فهرست شکل‌ها

- شکل ۱-۱: وضعیت قرار گیری فسفاتیدیل سرین غشاء در سلول‌های نرمال و آپتوزی..... ۳
- شکل ۲-۱: نسل‌های مختلف نانوذرات مغناطیسی..... ۲۰
- شکل ۱-۳: طراحی و قالب ریزی حفاظ سروبند برای پرتودهی موضعی به بیضه موش‌ها..... ۴۶
- شکل ۲-۳: فیکس موش در داخل لوله پلکسی گلاس به منظور تابش دهی موضعی به بیضه..... ۴۶
- شکل ۳-۳: مراحل مختلف قالب ریزی و تهیه برش بافتی از بیضه‌های فیکس شده موش..... ۴۸
- شکل ۴-۳: رنگ آمیزی TUNEL و هماتوکسیلین برش‌های بافتی بیضه موش..... ۵۰
- شکل ۵-۳: تصاویر T_2^* تهیه شده از موش کنترل سه ساعت پس از تزریق وریدی SPIO-ANX..... ۵۳
- شکل ۶-۳: تصاویر T_2^* تهیه شده از موش تابش دیده سه ساعت پس از تزریق وریدی SPIO-ANX..... ۵۳
- شکل ۷-۳: نرمالیزه نمودن شدت سیگنال نواحی مغز استخوان، کبد و بیضه نسبت به عضلات اطراف ران..... ۵۴
- شکل ۸-۳: خلاصه مراحل نشاندارسازی SPIO-ANX با ^{99m}Tc ۵۵
- شکل ۹-۳: تصاویر استاتیک پزشکی هسته‌ای از موش‌های کنترل و تابش دیده یک ساعت پس از تزریق رادیوکمپلکس ^{99m}Tc -SPIO-ANX..... ۶۱
- شکل ۱-۴: تعداد سلول‌های آپتوزی مشاهده شده در لوله بیضه موش در زمان‌های مختلف پس از تابش دو گری اشعه گاما با استفاده از روش سنجش TUNEL..... ۶۵
- شکل ۲-۴: مقایسه شدت سیگنال‌های نرمالیزه شده بیضه در تصاویر MRI..... ۶۷
- شکل ۳-۴: مقایسه شدت سیگنال‌های نرمالیزه شده مغز استخوان در تصاویر MRI..... ۶۸
- شکل ۴-۴: مقایسه شدت سیگنال‌های نرمالیزه شده کبد در تصاویر MRI..... ۶۹
- شکل ۵-۴: درصد پایداری رادیوکمپلکس ^{99m}Tc -SPIO-ANX در محلول PBS..... ۷۰
- شکل ۶-۴: درصد پایداری رادیوکمپلکس ^{99m}Tc -SPIO-ANX در سرم انسانی..... ۷۱
- شکل ۷-۴: توزیع بیولوژیک رادیوکمپلکس ^{99m}Tc -SPIO-ANX در موش‌های نرمال..... ۷۴
- شکل ۸-۴: توزیع بیولوژیک ^{99m}Tc -SPIO در موش‌های نرمال..... ۷۵

شکل ۴-۹: توزیع بیولوژیک رادیوکمپلکس $^{99m}\text{TC-SPIO-ANX}$ در موش های ۲ گری تابش گیری نموده ۶ ساعت پس از

تابش دهی..... ۷۶

شکل ۴-۱۰: توزیع بیولوژیک رادیوکمپلکس $^{99m}\text{TC-SPIO-ANX}$ در موش های ۴ گری تابش گیری نموده ۶ ساعت پس از

تابش دهی..... ۷۷

شکل ۴-۱۱: توزیع بیولوژیک رادیوکمپلکس $^{99m}\text{TC-SPIO-ANX}$ در موش های ۶ گری تابش گیری نموده ۶ ساعت پس از

تابش دهی..... ۷۸

شکل ۴-۱۲: توزیع بیولوژیک $^{99m}\text{TC-SPIO}$ در موش های ۸ گری تابش گیری نموده ۶ ساعت پس از تابش دهی..... ۸۰

شکل ۴-۱۳: درصد تجمع رادیوکمپلکس $^{99m}\text{TC-SPIO-ANX}$ در استخوان ران موش ها ۶ ساعت پس از تابش دهی دزهای

مختلف اشعه..... ۸۱

شکل ۴-۱۴: توزیع بیولوژیک رادیوکمپلکس $^{99m}\text{TC-SPIO-ANX}$ در موش های ۲ گری تابش گیری نموده ۲۴ ساعت پس از

تابش دهی..... ۸۲

شکل ۴-۱۵: توزیع بیولوژیک رادیوکمپلکس $^{99m}\text{TC-SPIO-ANX}$ در موش های ۴ گری تابش گیری نموده ۲۴ ساعت پس از

تابش دهی..... ۸۳

شکل ۴-۱۶: توزیع بیولوژیک رادیوکمپلکس $^{99m}\text{TC-SPIO-ANX}$ در موش های ۶ گری تابش گیری نموده ۲۴ ساعت پس از

تابش دهی..... ۸۴

فصل اول

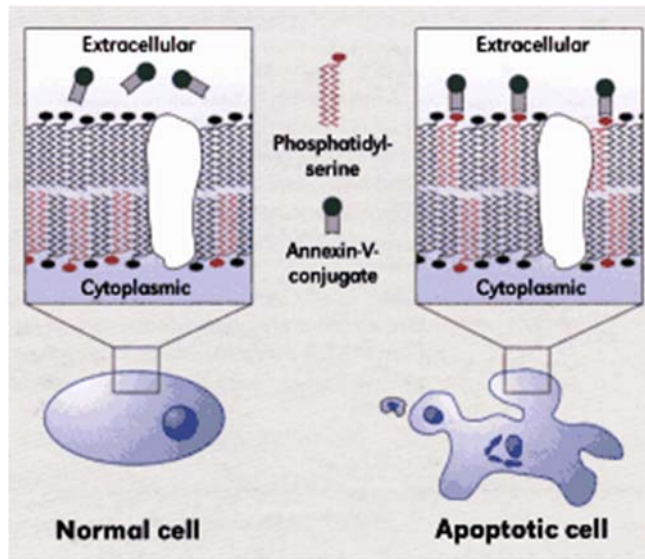
مقدمه

۱-۱. آپاپتوز^۱

یکی از پروسه های مهم سلولی، مرگ برنامه ریزی شده سلول یا آپاپتوز می باشد که نقشی بسیار مهم در روند تنظیم تکامل طبیعی و فیزیولوژی سلول های طبیعی مثل سلول های اپیتلیال و سلول های ایمنی و نیز پاتولوژی بسیاری از بیماری ها مثل سرطان، بیماری های قلبی- عروقی (بیماری های آترواسکلروز، ایسکمی میوکارد، نارسایی های مزمن قلبی و میوکاردیت) [۱] و هیپاتیت مزمن دارد. نتیجه اصلی آپاپتوز (برخلاف نکروز) حذف بی خطر سلول های نامطلوب، بدون پخش نمودن مواد داخل سلولی آن ها و یا ایجاد عفونت موضعی می باشد [۲-۳].

همچنین اندازه گیری و مونیتور آپاپتوز القاء شده در سلول های توموری به وسیله پرتوهای یونساز و یا شیمی درمانی برای ارزیابی کارایی درمان، پیشرفت و یا عود تومور می تواند مفید باشد [۴]. پدیده آپاپتوز، به وسیله ژن های مختلف کنترل شده و در روند ایجاد آن آنزیم های مختلف دخالت دارند که به همراه تغییرات در غشاء پلاسمایی و تغییرات دیگر است. یکی از مراحل اولیه فرآیند آپاپتوز، انتقال فسفاتیدیل سرین از لایه داخلی غشاء به لایه خارجی غشاء می باشد که به طور شماتیک در شکل ۱-۱ نمایش داده شده است. انتقال فسفاتیدیل سرین به سطح خارجی و آنیونیک غشاء مارکری برای شناسایی این سلول ها توسط ماکروفاژها می باشد تا سلول های آسیب دیده را فاگوسیتوز نمایند [۳].

^۱ Apoptosis



شکل ۱-۱: وضعیت قرار گیری فسفاتیدیل سرین غشاء در سلول‌های نرمال و آپتوزی [۵]

از طرف دیگر در سلول‌های نکروزی نیز به دلیل اختلال در غشای پلاسمایی فسفاتیدیل سرین در معرض اتصال آنکسین ۵ قرار می‌گیرد.

آپتوز توسط عوامل مختلفی مانند پرتوهای یونساز، عوامل شیمیایی، سیتوکین‌ها، واکنش‌های سیستم ایمنی، صدمه به DNA و هورمون‌ها و همچنین وضعیت‌های پاتولوژیک مختلف مثل ایسکمی ایجاد می‌شود. بنابراین توانایی مونیتور نمودن آپتوز در ارتباط با پیشرفت بیماری و یا عود آن، اطلاعات مهم و با ارزشی را از نظر کلینیکی فراهم می‌آورد [۶].

فاصله زمانی بین آسیب اولیه و مشاهده مرفولوژیک علائم آپتوز بسته به نوع، شدت و مدت زمان آسیب رسانی، نوع سلول در معرض آسیب و شرایط محیطی سلول بسیار متفاوت می‌باشد. بنابراین به نظر می‌رسد که با ردیابی غیر تهاجمی روند آپتوز بتوان اطلاعات مفیدی را در ارتباط با تشخیص و درمان بیماری‌های مختلف به دست آورد [۴].

۱-۱-۱. آپاتوز ایجاد شده به وسیله پرتوهای یونساز

در سال ۱۹۷۲ که Kerr و همکارانش واژه آپاتوز را برای نخستین بار استفاده نمودند، تحقیقات بیولوژیک در مورد این نوع مرگ سلولی بسیار اندک بود. البته محققین رادیوبیولوژی از سال‌ها قبل با پدیده آپاتوز به عنوان یک پاسخ سلولی در برابر پرتوهای یونساز آگاه بودند ولی آن را به بنام "مرگ اینترفازی" نام‌گذاری کرده بودند [۳]. القاء آپاتوز توسط پرتوهای یونساز از زمینه‌های مورد علاقه محققین بوده و مطالعات متعددی در سال‌های اخیر بر روی آن انجام شده است. فاصله زمانی بین پرتوگیری و ایجاد آپاتوز یکی از فاکتورهای مهم مورد بررسی در مطالعات و تحلیل مشاهدات انجام شده می‌باشد.

۱-۱-۱-۱. مطالعات *in vitro* آپاتوز ناشی از پرتوگیری

در مطالعات *in vitro*، برای بررسی میزان مشارکت آپاتوز در بقاء کلونوژنیک باید از شاخصی برای بیان مرگ سلولی استفاده نمود که آپاتوز را پیش از اولین میتوز پس از پرتوتابی ارزیابی نماید. آپاتوزی که پس از اولین میتوز (چند ساعت یا چند روز) رخ می‌دهد، به عنوان یک پدیده ثانویه مرگ سلول شناخته می‌شود که ناشی از بیراهی میتوزی ایجاد شده است و در اثر بیراهی‌های کروموزومی (القاء شده به وسیله پرتوهای یونساز) می‌باشد. به این نوع مرگ سلولی گاهی مرگ میتوزی یا مرگ تولید مثلی گویند. مرگ واقعی سلولی می‌تواند به دنبال یک یا چند تقسیم دارای ناهنجاری انجام شود. از آنجا که یک سلول دو بار نمی‌میرد، سلول دچار آپاتوز (به دنبال از دست دادن توانایی کلونی زایی به دلیل قطعه قطعه شدن هسته و تشکیل هستک‌های متعدد) نمی‌تواند مجدداً در از دست رفتن بقاء کلونوژنیک شرکت نماید. علاوه بر آن، هر گونه تعدیل در این مرگ ثانویه (ایجاد شده به وسیله دست‌کاری ژنتیکی و یا عوامل تعدیل‌کننده) به تغییرات مشاهده شده در بقاء کلونوژنیک مربوط نخواهد بود. بجز چند استثنا برای سلول‌های با منشأ هماتولوژیک که آپاتوز در آن‌ها حداکثر ۴-۶ ساعت پس از پرتوگیری رخ می‌دهد، در بیشتر رده‌های سلولی آپاتوز ثانویه