بررسی ارتباط ناهنجاری های کروموزومی ناشی از پرتو X و فعالیت کل آنزیم های گلوتاتیون اس ـ ترانسفراز(GST) در پلاسمای افراد شاغل در رادیوتراپی با سابقه فعالیت بالای 5 سال

فرج اله ملکی [*1]، علی صیدخانی نهال1، ابوالفضل موفق [2]

1) گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

2) گروه ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

تاریخ دریافت:88/8/1 تاریخ پذیرش: 88/9/3

چکیده

مقدمه: استفاده تشخیصی و درمانی از پرتو در پزشکی موجب توجه بیشتر به اثرات زیستی آن و مخاطرات شغلی افراد شاغل در معرض پرتو شده است. بررسی ها نشان داده است که هسته سلول و کروموزوم ها بیشتر در معرض آسیب ناشی از پرتو X است، این پرتو سبب ناپایداری کروموزومی و صدمات کروموزومی از قبیل؛ ایجاد حلقه، دی سانتریک و آسانتریک می گردد. صدمات کروموزومی به این دلیل مهم هستند که با بسیاری از بیماری ها و بدخیمی ها در ارتباط می باشند. پرتو X ممکن است موجب تغییر فعالیت آنزیم های دخیل در حفاظت و دفاع از سلول در جهت سم زدایی سموم تولید شده به وسیله این پرتو گردد. یکی از مهم ترین این آنزیم ها گلوتاتیون اس ـ ترانسفراز(GST) می باشد. در این مطالعه ارتباط فعالیت کل آنزیم های GST و تعداد ناهنجاری های کروموزومی در لنفوسیت های محیطی در پرتو کاران رادیوتراپی در بیمارستان های دولتی شهر تهران در مقابل گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش ها: در این مطالعه 33 نفر از پرتو کاران(شامل 19 زن با میانگین سنی 14±31/3 سال و 14 مرد با میانگین سنی14±37/6 سال) با سابقه فعالیت بالای 5 سال و میانگین 10 سال به عنوان گروه مورد و 37 نفر از سایر پرسنل همان بیمارستان ها(شامل 22 زن با میانگین سنی 15±38/5 سال و 15 مرد با میانگین سنی 14±36/8 سال) به عنوان گروه کنترل شرکت داشتند. شرایط لازم جهت ورود به مطالعه داشتن سابقه خدمتی بالای 5 سال در مراکز رادیـــوتراپی، عـــدم مصرف دخانیات، عدم مصرف داروی استامینوفن، عدم مصرف آنتی بیوتیک ها تا یک ماه قبل از نمونه گیری، عدم سابقه پرتو گیری تشخیصی و درمانی، نداشتن سابقهٔ بیماری خونی و بدخیمی بود. شرایط لازم برای انتخاب افراد گروه کنترل، دقیقا مشابه افراد گروه مورد بود، غیر از اینکه افراد گروه کنترل هیچگونه سابقه فعالیتی در مراکز رادیوتراپی نداشتند. با توجه به تعداد کم افراد دارای این شرایط تمامی افراد داوطلب مورد بررسی قرار گرفتند. برای اجرای این پژوهش از کلیه افراد داوطلب واجد شرایط پس از تکمیل پرسشنامه، مقدار 5 میلی لیتر خون وریدی هپارینه، برای بررسی فعالیت آنزیم و ناهنجاریهای کروموزومی در لنفوسیت ها گرفته شد. فعالیت آنزیم های GST درسرم بوسیله روش اصلاح شده Habig و میزان ناهنجاری های کروموزومی در لنفوسیت ها به وسیله تکنیک tripsin-G-banding بررسی گردید.

یافته های پژوهش: این مطالعه نشان داد که ناهنجاری های کروموزومی از نوع حلقه، دی سانتریک، آسانتریک و همچنین فعالیت آنزیم های GST به طور معنی داری در پرتو کاران رادیوتراپی بیشتر از گروه کنترل بود(P=0.04).

بحث و نتیجه گیری: نتایج این مطالعه بیانگر افزایش فعالیت آنزیم های GST و ناهنجاری های کروموزومی ناشی از پرتوهای یونیزان X در پرتوکاران رادیوتراپی می باشد.

واژه های کلیدی: ناهنجاری کروموزومی، گلوتاتیون اس ـ ترانسفراز، پرتو گیری شغلی

* **نویسنده مسئول:** گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

E-mail: Fmaleki88@yahoo.com

www.SID.ir

مقدمه

استفاده تشخیصی و درمانی از پرتوها در پزشکی موجب توجه بیشتر به اثرات زیستی پرتوها و مخاطرات شغلی افراد شاغل در معرض پرتو شده است. پرتوهای یونیزان مانند پرتو X پس از برخورد با بیومولکول ها با واگذاری انرژی به آنها، ایجاد رادیکال های فعال می نمایند. این پرتو سبب ایجاد اشکال فعال اکسیژن شده که نقش مهمی در بروز بیماری هایی مانند بدخیمی ها، بیماری های دستگاه عصبی، فرایند پیری، بیماری های قلبی عروقی، ناهنجاری و ناپایداری کروموزومی دارند.(3-1)

پرتو همچنین ممکن است موجب تغییر فعالیت آنزیم های دخیل در حفاظت و دفاع از سلول جهت سم زدایی سموم تولید شده به وسیله این پرتو گردد. از جمله آنزیم هایی که بوسیله رادیکال های فعال حاصل از اثر پرتو ممکن است تحت تاثیر قرار گیرد، آنزیم های گلوتاتیون اس ـ ترانسفرازها (GST) (EC.2.5.1.18) هستند، که یک خانواده مولتی ژن از آنزیم های درگیر در سم زدایی سلول و بافت ها می باشند. گلوتاتیون به عنوان کوآنزیم این آنزیم ها عمل می نماید.(5-4)

کنژوگه شدن مواد سمی و ژنوتوکسیک به وسیله این آنزیم ها با واسطه گلوتاتیون صورت می گیرد، در غیر این صورت ممکن است این مواد با DNA، RNA یا پروتئین های سلول اتصال کووالانسی تشکیل دهند که این امر می‌تواند به آسیب خطرناک سلول منجر شود.(5-4)

بررسی ها نشان می دهند که هدف اصلی آسیب های پرتو، هسته سلول است. پرتو موجب آسیب هایی از قبیل ناهنجاری های کروموزومی، ناپایداری کروموزومی و تولید مواد ژنوتوکسیک می گردد. پرتو همچنین می تواند موجب اثراتی شود که به نسل‌های بعدی منتقل گردد،(6). در این پدیده ها، ناهنجاری و ناپایداری کروموزومی به علت ارتباط آنها با بدخیمی ها اهمیت زیادی دارند به طوری که با مشاهده ناپایداری کروموزومی می‌توان احتمال وقوع بعضی بدخیمی ها را پیش گویی نمود،(9-7).

به طور کلی پرتو یونیزان موجب ناهنجاری های کروموزومی می گردد، و فعالیت آنزیم های GST موجب دفع مواد سمی حاصل از این پرتو ها می گردند. پس منطقی به نظر می رسد این دو مقوله با هم ارتباط داشته باشند. از جانب دیگر مطالعه اثر پرتو روی نمونه های انسانی از طریق قرار دادن آن ها در مسیر پرتو از نظر اخلاقی درست نمی باشد. لذا هدف از این مطالعه بررسی ارتباط ناهنجاری های کروموزومی و فعالیت کل آنزیم های GST پلاسما در پرتوکاران رادیوتراپی مراکز درمانی دولتی با سابقه شغلی بیشتر از 5 سال در مقابل گروه کنترل بود.

مواد و روش ها

در این مطالعه تحلیلی کاربردی 33 نفر از پرتوکاران رادیوتراپی(شامل 19 زن با میانگین سنی 14±31/3 سال و 14 مرد با میانگین سنی 14±37/6 سال) با سابقه فعالیت بالای 5 سال و میانگین 10 سال شاغل در بیمارستان های دولتی شهر تهران به عنوان گروه مورد و 37 نفر از سایر پرسنل همان بیمارستان ها(شامل 22 زن با میانگین سنی 15±38/5 سال و 15 مرد با میانگین سنی 14±36/8 سال) به عنوان گروه کنترل شرکت داشتند. شرایط لازم جهت ورود به مطالعه داشتن سابقه خدمتی بالای 5 سال در مراکز رادیوتراپی، عدم مصرف دخانیات، عدم مصرف داروی استامینوفن، عدم مصرف آنتی بیوتیک ها تا یک ماه قبل از نمونه گیری، عدم سابقه پرتوگیری تشخیصی و درمانی، نداشتن سابقهٔ بیماری خونی و بدخیمی بود. شرایط لازم برای انتخاب افراد گروه کنترل، دقیقا مشابه افراد گروه مورد بود، غیر از اینکه افراد گروه کنترل هیچ گونه سابقه فعالیتی در مراکز رادیوتراپی نداشتند. با توجه به تعداد کم افراد دارای این شرایط تمامی افراد داوطلب مورد بررسی قرار گرفتند.

از کلیهٔ افراد داوطلب واجد شرایط پس از تکمیل پرسشنامه، 5 میلی لیتر خون محیطی هپارینه گرفته شد، 3 میلی لیتر از آن جهت انجام کاریوتایپ جدا و قسمت باقیمانده پس از جدا نمودن پلاسما جهت سنجش آنزیمی، در محیط خنک به آزمایشگاه بخش بیوشیمی-ژنتیک دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

www.SID.ir

ارسال می‌شد. برای هر نمونه کاریوتایپ و سنجش فعالیت کل آنزیم های GST به ترتیب زیر انجام گرفت:

الف) ـ روش استاندارد انجام کاریوتایپ

5 تا10 قطره از نمونه سانتریفوژ شده خون هپارینه، به مدت 72 ساعت در یک محیط کشت RPMI 1640(Biological Industries) حاوی fetal calf serum(Biological Industries)، Phytohemaglutinin(Biological Industries)، glutamine(Sigma) penicillin and streptomycin (Sigma) در 37 درجه سانتی گراد و در شرایط 5 درصد دی اکسید کربن انکوبه گردید. با توجه به اینکه در پایان مرحله کشت(در روز سوم) جمعیت زیادی از سلول های تقسیم شده وجود داشت Harvest به شرح ذیل انجام گرفت. 20 میکرولیتر از 10 mg/ml Colshmid (Biochrom) به محیط کشت اضافه شد، تا با تخریب دوک های تقسیم، مانع از کامل شدن تقسیم سلول ها و متوقف شدن آن ها در مرحله متافازی گردد. در مرحله بعدی نازک کردن غشاء این سلول ها جهت آزادسازی راحت تر ژنوم سلول به کمک محلول هیپوتونیک 0/075 مولار KCl انجام شد. بدین ترتیب که سلول ها پس از قرار گیری در محلول فوق و نگهداری آن ها در انکوباتور 35°C به مدت چند دقیقه، جهت خالص سازی سلول های مورد نیاز از سایر عوامل از جمله چربی ها، سانتریفوژ گردیدند. این عمل 3 مرتبه و هر بار به مدت 10 دقیقه با سرعت 1000 دور در دقیقه انجام گرفت. در هر مرحله به رسوب ایجاد شده از سانتریفوژ مقداری محلول فیکساتور که ترکیبی از متانول و اسید استیک گلاسیال به میزان 3 به 1 بود افزوده و عمل سانتریفوژ تکرار گردید و محلول رویی لوله سانتریفوژ دور ریخته شد. در آخرین مرحله سانتریفوژ به رسوب باقیمانده حدود 0/5 میلی لیتر فیکساتور افزوده شده و پس از همگن کردن رسوب، 2 تا 3 قطره از محلول حاصله، برای پاره شدن غشاء نازک شده و آزاد سازی کروموزوم ها و پخش شدن آنها بر روی لام، از ارتفاع حدود 50 سانتیمتری بر روی لام میکروسکوپی پرتاب ها گردید. آن گاه محتویات روی لام توسط شعله ملایم ثابت و نهایتاً پس از رنگ آمیزی در گیمسای 15درصد، به مدت 6ـ4 دقیقه با آب شسته و خشک شد. سلول هایی که در آن ها کروموزوم ها خوب گسترده شده بودند انتخاب و زیر میکروسکوپ، از نظر ناهنجاری های کروموزومی بررسی شدند. به طور متوسط 41 سلول برای هر نمونه مورد ارزیابی قرار گرفت.(12-10)

ب) سنجش فعالیت کل آنزیم GST پلاسما به روش اصلاح شده Habig

اندازه گیری فعالیت کل آنزیم های GST پلاسما بر اساس کاتالیز واکنش بین GSH و CDNB(1-کلرو 2، 4 دی نیترو بنزن) است که دی نیتروفنیل تولید می نماید، سرعت این واکنش در شرایط معمولی بدون آنزیم، پایین است. اضافه نمودن GST موجب افزایش ترکیب رنگی دی نیتروفنیل تیواتر می‌گردد. این ترکیب دارای حداکثر جذب در 340 نانومتر است، که به وسیله اسپکتروفتومتر اندازه گیری گردید. برای انجام آزمایش ابتدا محلول های لازم تهیه و به ترتیب زیر عمل شد.

850 میکرولیتر بافر فسفات(PBS) 100 میلی مولار(PH=6.5) با 50 میکرولیتر گلوتاتیون(GSH) 20 میلی مولار ترکیب و 50 میکرولیتر CDNB 20 میلی مولار مخلوط گردید. سپس50 میکرولیتر از نمونه پلاسما برای تست و با 50 میکرولیتر آب مقطر برای بلانک به این محلول اضافه گردید. محلول را خوب به هم زده و سپس جذب آن در مقابل بلانک در طول موج 340 نانومتر در فاصله زمانی 3 دقیقه ثبت گردید. از دستگاه اسپکتروفتومتر CECIL 1240 برای این کار استفاده شد. این دستگاه مقدار فعالیت آنزیم و نمودار واکنش را هم زمان در صفحه، نمایش می داد و در صورت لزوم چاپ می نمود. لذا هر گونه انحراف نمودار جذب، از خط مستقیم قابل مشاهده بود. آزمایشات برای هر نمونه 3 بار انجام و نتیجه نهایی به صورت میانگین ثبت می شد،(9-8). کنترل کیفی مواد و دستگاه با استفاده از سرم کنترل انجام شد. ضریب تغییرات نتایج با سرم کنترل حدود 4 درصد به دست آمد.

برای یافتن ارتباط بین ناهنجاری های کروموزومی در گروه مورد و کنترل و همچنین ناهنجاری کروموزومی و جنسیت از اندازه گیری های Odds Ratio و آزمون هایChi Square استفاده شد.

www.SID.ir

برای ارزیابی فعالیت آنزیم GST در گروه مورد و کنترل و یافتن ارتباط فعالیت آنزیم با جنسیت از ضریب همبستگی و آزمون t-test استفاده شد. در این پژوهش مقدار $P<0.05$ به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد و از نرم افزار SPSS جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات استفاده گردید.

یافته های پژوهش

طبق نتایج حاصل از این مطالعه، تفاوت معنی داری بین سه متغیر فعالیت آنزیمGST، ناهنجاری های کروموزومی و جنسیت در گروه کنترل وجود نداشت. میانگین فعالیت آنزیمGST در زنان و مردان گروه مورد دارای ناهنجاری کروموزمی، کمتر از زنان و مردانی است که فاقد ناهنجاری کروموزمومی بودند.(جدول شماره1) فعالیت آنزیم GST در گروه مورد برابر 42/6 U/min.ml و در گروه شاهد 34 U/min.ml بود. فعالیت آنزیم GST در گروه مورد آزمایش به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل بیشتر بود.(P=0.001) افزایش معنی داری در فعالیت آنزیم GST در مردان گروه مورد آزمایش در مقایسه با زنان وجود دارد.(P=0.04)

جدول شماره1. مقایسه بین سه متغیر فعالیت آنزیم GST، ناهنجاری های کروموزومی و جنسیت در گروه کنترل و گروه مورد

	گروه	جنسیت	تعداد	ناهنجاری کروموزمی		میانگین کل
				دارد	ندارد	
میانگین فعالیت GST (U/min.ml)	کنترل	زن	22	29/3	35	34
		مرد	15	30/1	31/9	
	مورد	زن	19	38/7	39/4	42/6
		مرد	14	42/3	48/4	

در این پژوهش، بطور میانگین تعداد 41 سلول برای هر نفر بررسی شد. بر اساس نتایج جدول شماره(2) ناهنجاری های کروموزمی در گروه مورد آزمایش به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل بیشتر بوده است.(P=0.04) ناهنجاری های کروموزمی در زنان 1/8 برابر بیشتر از مردان بود، ولی این افزایش از لحاظ آماری معنی دار نبود.(P=0.3)

جدول شماره 2. بررسی ناهنجاری های کروموزومی بر اساس تعداد سلول، تعداد افراد و جنسیت در گروه کنترل و مورد

گروه	ناهنجاری کروموزمی							
	تعداد سلول		تعداد افراد		جنسیت			
					تعداد سلول			
					زن		مرد	
	دارد	ندارد	دارد	ندارد	دارد	ندارد	دارد	ندارد
مورد	26	1385	12	21	13	825	5	568
کنترل	8	1481	4	33				
مجموع	34	2866	16	54	838		573	

همچنین نتایج حاصل از این مطالعه بیانگر کاهش فعالیت آنزیم GST در افراد گروه مورد با میانگین سابقه شغلی بالای 10 سال می باشد، (جدول شماره 3)، ولی این کاهش از لحاظ آماری معنی دار نیست.(P=0.9) همچنین طبق این نتایج، در سابقه فعالیت شغلی بالای 10 سال افزایش معنی داری در ناهنجاری های کروموزمی دیده می شود.(P=0.04)

www.SID.ir

جدول شماره 3. مقایسه بین متغیرهای فعالیت آنزیم GST، ناهنجاری های کروموزومی، تعداد افراد و سابقه فعالیت شغلی

سابقه فعالیت شغلی(سال)	تعداد (نفر)	ناهنجاری کروموزومی		فعالیت GST (U/min.ml)
		دارد	ندارد	
<10	15	3	12	45
≥10	18	9	9	40/5

بحث و نتیجه گیری

نتایج این مطالعه افزایش معنی داری(P=0.001) را در فعالیت آنزیم های GST پلاسمای افراد در معرض پرتو نشان می دهد.(جدول شماره 1)

مشابه این نتیجه در مطالعات دیگر نیز به دست آمده است. در یکی از این مطالعات افزایش فعالیت آنزیم های GST در Rat هایی که تحت پرتو X قرار داشته اند نشان داده شده است و علت این افزایش، القا این آنزیم ها توسط پرتو گزارش شده است،(13). در مطالعات دیگری نشان داده شدکه افزایش حتی یک ایزوآنزیم از آنزیم های GST نیز موجب افزایش مقاومت پرتوی در سلول می گردد.

مطالعات صورت گرفته بر روی بافت کبد انسان نشان داده است که پرتو موجب افزایش فعالیت آنزیم های GST و کاهش آسیب در برابر پرتو می گردد.(16-14)

افزایش فعالیت آنزیم های GST در افراد در معرض پرتو، می تواند در پاسخ به استرس اکسیداتیو گونه های فعال اکسیژن باشد. بررسی ها نشان داده است استرس اکسیداتیو موجب کاهش نسبت گلوتاتیون احیا شده(GSH) به حالت اکسید شده(GSSG) می گردد و نیز اینکه شکل اکسید شده گلوتاتیون موجب افزایش فعالیت آنزیم های GST می گردد. مکانیسم پیشنهادی، اتصال گروه سولفیدی به جایگاه فعال آنزیم و فعال نمودن آن می باشد،(17). در مطالعات جداگانه دیگر کاهش گلوتاتیون، افزایش گونه های فعال اکسیژن، افزایش H2O2 و افزایش محصولات فعال Cyt P450، در اثر پرتو، عامل افزایش فعالیت GST گزارش شده است،(18). این نتایج احتمالا ناشی از این واقعیت است که پرتو سبب به وجود آمدن مواد سمی گوناگونی شده که در نهایت باعث فعال شدن سیستم های مختلف دفاعی بدن جهت کاهش آثار سمی این مواد می گردد.

این مطالعه نشان می دهد که ناهنجاری های کروموزومی در گروه مورد نسبت به گروه کنترل بیشتر بوده است.(P=0.04)

در بررسی های زیادی مشابه این نتایج گزارش شده است. طبق نتایج یکی از این مطالعات، ناهنجاری های کروموزومی در پرتوکاران نسبت به گروه کنترل به میزان 4 برابر بیشتر بوده است،(19). بررسی های دیگر، مشخص نموده اند که ناهنجاری های کروموزومی در لنفوسیت های محیطی پرتوکاران شاغل در بیمارستان که تحت پرتو با دز کم بوده اند، به طور معنی داری بیشتر از گروه شاهد می باشد،(20-23). از نتایج این مطالعه و نتایج مشابه سایر محققین می توان استنباط نمود که احتمالاً استرس اکسیداتیو ناشی از دزهای بیش از حد مجاز پرتو و نیز گونه های فعال اکسیژن بخصوص پراکسید هیدروژن ناشی از پرتو، می تواند عامل آسیب به کروموزوم ها و ایجاد ناهنجاری کروموزومی در پرتوکاران باشد. مطالعات در شرایط آزمایشگاهی(in vitro) و در محیط طبیعی بدن(in vivo) نشان داده است که پراکسید هیدروژن می تواند موجب پارگی رشته DNA گردد،(5،2). بررسی ها نشان داده است که آثار مخرب گونه های فعال اکسیژن حاصل از تجزیه آب برای سلول، بیش از سایر عوامل است. با توجه به اینکه بیشتر ترکیب سلول را آب تشکیل می دهد، این گونه های فعال اهمیت فراوانی پیدا می کنند. به طور کلی با توجه به نتایج به دست آمده می توان این طور استنباط نمود که پرتو باعث ایجاد رادیکال های آزاد

www.SID.ir

ناشی از تجزیه آب در افراد تحت پرتو می گردد که این رادیکال های آزاد از یک طرف موجب القاء آنزیم های GST و از طرف دیگر باعث آسیب رساندن به هسته سلول و ایجاد ناهنجاری کروموزومی می گردد.(3،22،24،25)

نتایج این مطالعه نشان می دهد که در افراد پرتوکار تعداد ناهنجاری های کروموزومی با افزایش مدت یا سابقه فعالیت شغلی به بالاتر از 10 سال نسبت به زیر 10 سال به طور معنی داری افزایش یافته است.(P=0.05)

این امر می تواند هم ناشی از افزایش دز دریافتی پرتو توسط افراد و هم ناشی از افزایش سن افراد باشد، زیرا سن افراد با افزایش سنوات شغلی افزایش می یابد.

با توجه به اینکه در این بررسی ارتباطی بین ناهنجاری های کروموزومی و افزایش سن در گروه مورد و کنترل دیده نشد، پس این رابطه می تواند ناشی از افزایش دز دریافتی، اثرات تجمعی و دراز مدت پرتو باشد. در این مورد تعدادی از مطالعات به ازای هر 5 سال و یا هر ده سال سنوات خدمتی تفاوت معنی داری در میزان افزایش ناهنجاری های کروموزومی گزارش نموده اند،(12،19). علت این اختلافات می تواند ناشی از میزان دز دریافتی باشد که در همه افراد تحت مطالعه در طی مدت فعالیت یکسان نمی باشد. همچنین ممکن است تفاوت در عوامل ارثی و ژنتیکی افراد در معرض پرتو، سبب ایجاد تفاوت در حساسیت به اثرات پرتو باشد.

بر اساس نتایج این مطالعه فعالیت آنزیم های GST در گروه مورد در مردان بیشتر از زنان می‌باشد و این تفاوت از لحاظ آماری معنی دار می باشد.(P=0.04)

بررسی ها روی RAT نشان داده است که میزان القاء آنزیم های GST در اثر پرتو، در دو جنس مختلف از یک گونه، یکسان نمی‌باشد. احتمالا تفاوت فعالیت آنزیم در دو جنس مختلف از یک گونه، می تواند ناشی از اختلاف فیزیولوژیکی و هورمونی در آن ها باشد. در این خصوص مطالعات بیشتری با تعداد نمونه زیادتر از دو جنس مختلف در یک گونه، پیشنهاد می‌گردد.

ناهنجاری های کروموزمی در زنان گروه مورد 1/8 برابر بیشتر از مردان می باشد ولی این افزایش از لحاظ آماری معنی دار نمی باشد.(P=0.3) با توجه به اینکه یکی از تفاوت های مهم بین دو جنس نوع هورمون های جنسی آن ها می باشد، احتمالاً این تفاوت نیز ناشی از تفاوت های فیزیولوژیکی بین دو جنس در پاسخ به استرس های اکسیدتیو می باشد. این موضوع توسط KANDA و همکاران اثبات شده است. بررسی این محققین نشان داد که ناهنجاری کروموزومی لنفوسیت ها در زنان بیشتر از مردان است و دلیل این اختلاف هورمون استرادیول می باشد و نیز اینکه ناهنجاری های کروموزومی در لنفوسیت های تحت پرتو، در حضور هورمون استرادیول افزایش می یابد،(26). استعداد ژنتیکی، از نظر ژنوتایپ بعضی کلاس های GSTs مانند GSTM1، از لحاظ مقاومت در مقابل عوامل ژنوتوکسیک پرتو اهمیت بالایی دارد. افرادی که دارای ژنوتایپ GSTM1 null هستند، نسبت به افرادGSTM1 positive استعداد بیشتری برای ناهنجارهای کروموزومی در لنفوسیت ها از خود نشان می دهند.(12،15،22)

نتایج مطالعه ما افزایش معنی داری در میزان فعالیت GSTs مردان گروه مورد در مقایسه با زنان نشان می دهد. از جانب دیگر کاهش ناهنجاری کروموزومی در مردان گروه مورد در مقایسه با زنان مشاهده شده است. این دو نتیجه چه ارتباطی باهم می توانند داشته باشند؟ ممکن است استعداد القا بیشتر آنزیم های ST در مردان، ظرفیت سم زدایی مواد ژنوتوکسیک حاصل از پرتو در آنان نسبت به زنان را افزایش دهد و موجب کاهش ناهنجارهای کروموزومی در مردان نسبت به زنان گردد.(15،22)

نتایج این مطالعه بیانگر افزایش فعالیت آنزیم های GST و ناهنجاری های کروموزومی ناشی از پرتوهای یونیزان X در پرتوکاران رادیوتراپی می باشد. در حال حاضر غربالگری فردی پرتو کاران با استفاده از فیلم بج انجام می شود که تحت اثر شرایط محیطی قرار می گیرد و مه آلود می گردد و نیز مدت زیادی لازم است تا فرد از میزان دز دریافتی خود مطلع

www.SID.ir

گردد. از جانب دیگر فیلم بج آثار بیولوژیکی پرتو را نشان نمی دهد، زیرا حساسیت پرتوی افراد مختلف ممکن است یکسان نباشد. نتایج این بررسی می تواند جهت غربالگری افراد در معرض پرتو و اثرات بیولوژیکی پرتو با استفاده از بررسی ناهنجاری کروموزومی در لنفوسیت های خون محیطی آن ها و حساسیت پرتوی افراد در مدیریت پرتوگیری کارکنان مورد استفاده قرار گیرد. نتایج این بررسی همچنین می تواند به روشن شدن اثرات دراز مدت پرتوهای یونیزان بر روی نمونه های انسانی کمک نماید. بررسی‌ها با تعداد بیشتری نمونه از هر دو جنس در این خصوص پیشنهاد می‌گردد.

References

1-Dowd EB. Practical Radiation Protection and Applied Radiobiology: Tarbiat Modarres University publication; 2000. 15-35. (Persian)

2-Hall Ej. Radiobiology for the Radiobiologist. 5 ed: Tarbiat Modarres University publication; 2002. 25-60. (Persian)

3-Kasaret AP. Radiation biology. tehran: Nashr Daneshgahi publication; 1968. 17-55 (Persian)

4-Strange RC, Spiteri MA, Ramachandran S, Fryer AA. Glutathione-S-transferase family of enzymes. Mutat Res2001 Oct 1;482(1-2):21-6.

5-Oskoee A, Sima F, Ezatollah K. Hydrosion Peroxide induce DNA break in presence of metal ion fe2+, fe3+, cu2+ in vitro. 4th Biochemistry Congress; Medical Babol University-Babol-Iran. Babol-Iran: Insistute of Biochemistry and Biophysices Tehran University; 1376. (Persian)

6-Morgan WF. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: II. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vivo, clastogenic factors and transgenerational effects. Radiat Res2003 May;159(5):581-96.

7-Loft S, Poulsen HE. Cancer risk and oxidative DNA damage in man. J Mol Med1996 Jun; 74(6):297-312.

8-Pabst MJ, Habig WH, Jakoby WB. Glutathione S-transferase A. A novel kinetic mechanism in which the major reaction pathway depends on substrate concentration. J Biol Chem1974 Nov 25; 249(22):7140-7.

9-Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev2002 Jan; 82(1):47-95.

10-Zakeri F, Assaei RG. Cytogenetic monitoring of personnel working in angiocardiography laboratories in Iran hospitals. Mutat Res2004 Aug 8;562(1-2):1-9.

11-Movafagh A, Varma N, Varma S. Co-expression of two FAB-specific chromosome changes, t(15;17) and t(8;21), in a case of acute promyelocytic leukemia. Ann Hematol1996 Jun; 72(6):375-7.

12-Rozgaj R, Kasuba V, Simic D. The frequency of dicentrics and acentrics and the incidence of rogue cells in radiation workers. Mutagenesis2002 Mar; 17(2):135-9.

13-Reva AD, Zhivaliuk OB, Luk'ianenko AI, Egorova EG, Dvoretskii AI. The glutathione content and glutathione-S-transferase activity in the organs and blood of rats following chronic irradiation at low doses. Radiats Biol Radioecol1994 Nov-Dec;34(6):769-73.

14-Aniya Y, Naito A. Oxidative stress-induced activation of microsomal glutathione S-transferase in isolated rat liver. Biochem Pharmacol1993 Jan 7;45(1):37-42.

15-Karahalil B, Sardas S, Kocabas NA, Alhayiroglu E, Karakaya AE, Civelek E. Chromosomal aberrations under basal conditions and after treatment with X-ray in human lymphocytes as related to the GSTM1 genotype. Mutat Res2002 Mar 25; 515(1-2):135-40.

16-Liu XF, Li JY. Characterization of an ultra-violet inducible gene that encodes glutathione S-transferase in Arabidopsis thaliana. Yi Chuan Xue Bao2002 May; 29(5):458-60.

17-Nishino H, Ito A. Increase in glutathione disulfide level regulates the activity of microsomal glutathione S-transferase in rat liver. Biochem Int1989 Oct; 19(4):731-5.

18-Leiers B, Kampkotter A, Grevelding CG, Link CD, Johnson TE, Henkle-Duhrsen K. A stress-responsive glutathione

www.SID.ir

S-transferase confers resistance to oxidative stress in Caenorhabditis elegans. Free Radic Biol Med2003 Jun 1; 34(11):1405-15.
19-Milacic S. Frequency of chromosomal lesions and damaged lymphocytes of workers occupationally exposed to x rays. Health Phys2005 Apr; 88(4):334-9.
20-Hagelstrom AH, Gorla NB, Larripa IB. Chromosomal damage in workers occupationally exposed to chronic low level ionizing radiation. Toxicol Lett1995 Mar; 76(2):113-7.
21-Monobe M, Ando K. Drinking beer reduces radiation-induced chromosome aberrations in human lymphocytes. J Radiat Res (Tokyo) 2002 Sep; 43(3):237-45.
22-Roy K, Kodama S, Suzuki K, Watanabe M. Delayed cell death, giant cell formation and chromosome instability induced by X-irradiation in human embryo cells. J Radiat Res (Tokyo) 1999 Dec; 40(4):311-22.
23-Paz-y-Mi˝o C, Leone P, Chavez M, Bustamante G, C´rdova A, Gutiérrez S, et al. Follow up study of chromosome aberrations in lymphocytes in hospital workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects1995; 335(3):245-51.
24-Liber HL, Ozaki VH, Little JB. Toxicity and mutagenicity of low dose rates of ionizing radiation from tritiated water in human lymphoblastoid cells. Mutat Res1985 Jul; 157(1):77-86.
25-Hagmar L, Stromberg U, Tinnerberg H, Mikoczy Z. The usefulness of cytogenetic biomarkers as intermediate endpoints in carcinogenesis. Int J Hyg Environ Health2001 Oct; 204(1):43-7.
26-Kanda R, Hayata I. Effect of estradiol on radiation-induced chromosome aberrations in human lymphocytes. J Radiat Res (Tokyo) 1999 Jun;40(2):95-100.

www.SID.ir

Association of Glutathione S-transferase And Chromosomal Aberrations As a Means to Determine Occupational Exposure

Maleki F[1], Saidkhaninahal A[1], Movafagh A[2]*

(Received: 23 Oct, 2009 Accepted: 24 Nov, 2009)

Abstract

Introduction: The recognition and therapeutic uses of rays in medicine has drawn attention to its biological effects and dangers for people exposed to it. Researches have shown that cell nucleus and chromosomes are the main targets of damage due to X ray. This damage causes chromosome instability and other damages like ring dicentric and acentric. Chromosome damage is important, because they are related to many diseases including malignancies. On the other han, X ray may cause changes in the activities of enzymes involved in the protection of cell for detoxicating.
One of these important enzymes is GST. In this study, the relationship between GST and chromosome disorders in environmental lymphocyte in radiotherapists in governmental hospitals of Tehran was studied in comparison with a control group.

Materials and methods: This study was aimed at determining the relationship between GST enzyme activities and the frequency of chromosome aberrations in environmental lymphocyte in radiotherapists in governmental medical centers with a length of service of more than 5 years. 33 radiotherapists including 19 females with an age mean of 31.5±15 and males with an age mean of 37.6±14, having over 5 years of service were the member of the experimental group. 37 of the staff of the same hospitals including 22 females with an age range of 36.8 ± 14 acted as the control group. The conditions for entering the ivestigations were length of occupational expericence over than 5 years, drugs, not using acetaminophen, antibiotics for one month before sampling, not experiencing a blood related disease and not having a background of undergoing X-ray tests. The same conditions were applied to the control group except that they didn`t work in radiotherapy centers since the sample was small, all the conditions were checked. 5ml blood heparinised was taken from both the groups to investigate enzyme activities and chromosome aberrations. The GST enzyme activities and chromosome aberrations were investigated with Habig and banding -tripsin G methods respectively.

Finding: The study showed that ring dicentric and acentric chromosome aberrations and GST enzyme activities are significantly more in experimental group than in the control group. (P=0.04)

Discussion & Conclusion: The results showed an increase in the GST enzymes activities as well as in the chromosome aberrations due to X-ray ionizations amony the radio the rapists.

Key words: chromosome aberrations, glutathione s-transferase, radiotherapy

1. Dept of Clinical Biochemistry, Facullty of Sub-Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
2. Dept of Genetics, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
** (Corresponding author)*

www.SID.ir