View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by shahrekord university of medical sciences

مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد/ دوره چهارم، شماره ۱/ ۶۱-۵۵/ بهار ۱۳۸۱

بررسی اثر هیپرترمی بعد از تابش نوترون بر فراوانی آسیبهای کروموزومی در لنفوسیتهای خون محیطی انسان

داریوش فاتحی*، دکتر حسین مزدارانی**

چکیده:

از آنجا که امروزه در درمان سرطانها توجه خاصی به روشهای درمانی مرکب می‌شود در این تحقیق اثر اعمال هیپرترمی بعد از تابش نوترون در فراوانی آسیبهای کروموزومی در لنفوسیتهای خون محیطی انسان بررسی شد. نمونه‌های خون ابتدا تحت تابش ۱۰ سانتی گری (cGy) نوترون قرار گرفتند. سپس با فاصله زمانی یک ساعت به طور جداگانه در درجه حرارت $41/5\ ^{\circ}C$ به مدت ۶۰ دقیقه یا $43\ ^{\circ}C$ به مدت ۳۰ دقیقه واقع شدند. پس از تهیه گسترش و رنگ آمیزی لامها، انواع آسیبهای کروموزومی در مرحله متافاز سلولی شمارش شدند. بررسی نتایج نشان می‌دهد تعداد آسیبهای کروموزومی در نمونه هایی که پس از تابش نوترون تحت تأثیر هیپرترمی قرار گرفتند از سایر نمونه‌ها بیشتر است و این افزایش در $43\ ^{\circ}C$ چشمگیرتر می‌باشد ($P<0/05$). مشاهدات نشان می‌دهد اعمال هیپرترمی بعد از تابش باعث افزایش اثر نوترون در ایجاد آسیبهای کروموزومی می‌شود که علت آن اثر مهارکننده هیپرترمی در جلوگیری از ترمیم این آسیبها می‌باشد. به نظر می‌رسد افزایش درجه حرارت سلولها پس از تابش نوترون می‌تواند به عنوان یک روش درمانی مرکب و مناسب در درمان سرطانها مورد توجه قرار گیرد.

واژه های کلیدی: هیپرترمی، نوترون، آسیب کروموزومی، لنفوسیت.

مقدمه:

وجود سلولهای هیپوکسیک در مرکز توده‌های سرطانی و مقاومت نسبی آنها به پرتوگاما باعث می‌شود در پایان دوره رادیوتراپی تعدادی از آنها زنده مانده و سبب رشد مجدد توده سرطانی شوند. مطالعات نشان می‌دهد استفاده از پرتوهای با قدرت انتقال خطی انرژی (L.E.T) بالا مثل پرتو نوترون و افزایش درجه حرارت (هیپرترمی) سلولهای سرطانی به عنوان یک روش درمانی مرکب باعث بهبود نتیجه درمان خواهد شد (۱).

با توجه به این که در مورد روش درمانی مرکب هیپرترمی و رادیوتراپی با پرتوگامابه طور گسترده‌ای کار شده است امادر مورد نوترون و ترکیب آن با هیپرترمی کار زیادی نشده و همچنین با توجه به نتایج ضد و نقیضی که در مطالعات گذشته به دست آمده انجام این تحقیق ضروری به نظر می‌رسد. به عنوان نمونه Overgaard و همکارانش در سال ۱۹۹۱ با مطالعه بر روی سلولهای هیپوکسیک نشان دادند، موقعی که هیپرترمی پس از

*عضو هیأت علمی گروه فیزیک پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد: شهرکرد - رحمتیه - دانشکده پزشکی - بخش فیزیک پزشکی - تلفن: (۲۲۸۳) ۳۳۳۵۶۵۴-۰۳۸۱ (مؤلف مسئول).

**استاد گروه رادیوبیولوژی - دانشگاه تربیت مدرس.

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 7:30 +0430 on Tuesday September 5th 2017

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 7:30 +0430 on Tuesday September 5th 2017

اشعه اعمال شود حساسیت پرتوی این سلولها افزایش می‌یابد (۱۱).

مطالعه Raaphorst و همکارانش در سال ۱۹۹۴ بر روی دو نوع تومور حساس و مقاوم به اشعه نشان داد که هیپرترمی پس از تابش با جلوگیری از ترمیم آسیبهای DNA باعث ایجاد آسیبهای بیشتری خواهد شد (۱۳).

Jiang و Cai در سال ۱۹۹۵ نیز با مطالعه بر روی لنفوسیتهای خون محیطی انسان نشان دادند که هیپرترمی قبل از تابش اشعه X باعث ایجاد مقاومت نسبت به اشعه می‌شود (۲). البته در یک سری از تحقیقات نتایج متناقضی به دست آمده است. از جمله Mittler در سال ۱۹۸۴ نشان داد اعمال هیپرترمی قبل از تابش نوترون باعث افزایش شکستهای کروموزومی می‌شود و لذا باعث حساس‌تر شدن سلولها نسبت به اشعه نوترونی می‌شود (۹).

در تحقیق دیگری که توسط Nevaldine و همکارانش در سال ۱۹۹۴ انجام شد نشان داده شد که هیپرترمی $^{\circ}C$ ۴۳ به مدت ۴۵ دقیقه قبل یا بعد از تابش تأثیر یکسانی در جلوگیری از ترمیم آسیبهای DNA دارد (۱۰).

در تحقیق حاضر اثر هیپرترمی پس از تابش نوترون بررسی شد و سئوال اساسی این است که آیا اعمال هیپرترمی بعد از تابش نوترون باعث افزایش فراوانی آسیبهای کروموزومی خواهد شد یا خیر؟ به عبارت دیگر آیا هیپرترمی باعث حساستر شدن سلولها می‌شود یا خیر؟ بنابراین هدف از این تحقیق بررسی اثر هیپرترمی بر فراوانی آسیبهای کروموزومی در لنفوسیتهایی است که یک ساعت قبل از هیپرترمی تحت تابش ۱۰ cGy نوترون واقع شده‌اند.

مواد و روشها:

در این مطالعه نمونه‌های خون از افراد مذکر سالم، ۳۰-۲۵ ساله و غیر سیگاری که پرتوگیری قبلی نداشته‌اند تهیه شد. پس از تهیه خون هپارینه (۵۰۰۰ واحد در میلی لیتر) حدود ml ۳ از آن داخل شیشه‌های استریل ریخته شد، سپس نمونه‌ها تحت تابش ۱۰ cGy نوترون قرار گرفتند. برای انجام تابش نوترون از منبع کالیفرنیوم (^{252}Cf) موجود در آزمایشگاه تحقیقات دوزیمتری نوترون و ذرات باردار سازمان انرژی اتمی ایران استفاده شد. قسمت اعظم نوترونهای این چشمه بین انرژیهای ۶-۱ میلیون الکترون ـ ولت (MeV) قرار دارند که جزء نوترونهای سریع محسوب می‌شوند. تندی دوز نوترون مورد استفاده cGy/hr ۱/۵۲ و شعاع تابش cm ۳/۵ بود.

یک ساعت پس از اتمام تابش، نمونه‌ها به مدت ۶۰ دقیقه در دمای $^{\circ}C$ ۴۱/۵ و یا ۳۰ دقیقه در دمای $^{\circ}C$ ۴۳ درون انکوباتور قرار داده شدند. برای اعمال هیپرترمی از انکوباتور ساخت شرکت شیمی فن استفاده شد و درجه حرارتها هر پنج دقیقه به وسیله یک دماسنج کالیبره با دقت $^{\circ}C$ ۰/۱± کنترل شد. بلافاصله بعد از اتمام هیپرترمی، نمونه‌ها را به انکوباتور $^{\circ}C$ ۳۷ منتقل کرده و به مدت ۳۰ دقیقه درون آن نگهداری شدند. پس از آن برای تهیه کشت کروموزومی ml ۰/۵ از این نمونه‌های خون درون ml ۴ محیط کشت RPMI-1640 (ساخت شرکت بهار افشان) ریخته شد و به آن ml ۱ سرم جنینی گوساله (Gibco) اضافه شد. سپس مخلوطی از ($\frac{\text{واحد}}{\text{ml}}$) ۱۰۰ پنی‌سیلین و ($\frac{\mu g}{ml}$) ۱۰۰ استرپتومایسین به محیط افزوده شد. برای تحریک سلولها ml ۰/۲ از عامل میتوژن Phytohemagglutinin (ساخت شرکت بهار افشان) به مخلوط حاضر اضافه شد. شیشه‌های کشت به مدت ۴۸ ساعت درون انکوباتور $^{\circ}C$ ۳۷ نگهداری شدند و سپس با افزودن KCl (با غلظت $\frac{mol}{lit}$ ۰/۰۷۵) به سلولها شوک هیپوتونیک وارد کرده و با استفاده از محلول فیکساتیو تازه (شامل سه حجم الکل متانول و یک حجم اسید استیک خالص) سلولها شستشو داده شدند. پس از انجام این مرحله، چند قطره از محلول

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 7:30 +0430 on Tuesday September 5th 2017

باقیمانده بر روی لامهای سرد پرتاب شد و لامها به مدت ۲۰ دقیقه درون رنگ گیمسای ۵ درصد قرار داده شدند (۶،۵). ناهنجاریهای کروموزومی با استفاده از میکروسکوپ ZIESS در ۱۰۰ متافاز برای هر نمونه بررسی و شمارش شدند. تعداد متافاز بررسی شده در گروههای شاهد اول، شاهد دوم و گروه تابش نوترون هر کدام ۴۰۰ مورد، در گروه هیپرترمی تنها ۳۰۰ مورد و در بقیه گروهها هر کدام ۲۰۰ مورد می‌باشد. در تمام آزمایشات دو سری نمونه به عنوان شاهد اول و دوم در نظر گرفته شد که بر روی نمونه‌های شاهد اول هیچگونه تیماری انجام نشده است و شاهد دوم معرف نمونه‌هایی است که همزمان با کشت نمونه شاهد اول، آنها را درون انکوباتور ۳۷ °C گذاشته و پس از پایان مدت زمان تابش نوترون و هیپرترمی بر روی نمونه‌های دیگر همزمان با آنها از این نمونه شاهد، کشت تهیه شد تا اثر طول مدت زمان و همینطور تغییرات درجه حرارت در حین نقل و انتقال بر روی نمونه‌ها بررسی شود. برای تجزیه و تحلیل آماری نتایج از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و Student t-Test استفاده شد.

نتایج:

در بررسی نتایج در هر دو گروه شاهد اول و دوم هیچگونه شکست کروموزومی مشاهده نشد و میانگین حذف و تبادل کروموزومی و کروماتیدی نیز در بین گروههای شاهد اول و دوم نزدیک به هم بود. در مجموع میانگین کل آسیبها بین دو گروه شاهد اول و دوم اختلاف معنی‌داری نشان نداد (جدول شماره ۱).

با اعمال هیپرترمی تنها در ۴۱/۵ °C مشاهده شد که میانگین شکافهای کروموزومی در گروههای مختلف اختلاف معنی‌داری نشان نمی‌دهد، ولی در درجه حرارت ۴۳ °C و زمان ۳۰ دقیقه فراوانی این نوع آسیب از سایر گروهها بیشتر است. میانگین حذف و تبادل کروموزومی نیز در این گروه از سایر گروهها بیشتر است و با گروههای شاهد اختلاف معنی‌دار نشان می‌دهد. حداقل میانگین حذف و تبادل کروماتیدی در گروه ۴۱/۵ °C و ۶۰ دقیقه و حداکثر آن در گروه ۴۳ °C و ۳۰

جدول شماره ۱: فراوانی انواع آسیبهای کروماتیدی و کروموزومی در بررسی اثر هیپرترمی بعد از تابش ۱۰cGy نوترون

تیمار	شکافهای کروموزومی	حذف و تبادلات کروموزومی	شکافهای کروماتیدی	حذف و تبادلات کروماتیدی	کل آسیبها
شاهد اول	۰	۱±۰/۴	۰/۲۵±۰/۲۵	۰/۵±۰/۲۸	۱/۷۵±۰/۴۷
شاهد دوم	۰	۱/۵±۰/۲۸	۰	۰/۵±۰/۲۸	۲±۰/۲
۴۱/۵ °C :۶۰ min	۰	۴±۱	۰/۶۶±۰/۳۳	۰	۴/۶۶±۰/۶
۴۳ °C :۳۰min	۰/۶۷±۰/۳۳	۸±۱	*۱/۶۷±۰/۳۳	۰/۶۶±۰/۳۳	*۱۱±۱/۵
۱۰cGy	*۲±۰/۴	**۱۲/۲۵±۰/۷	*۲/۵±۰/۹۵	*۲/۲۵±۰/۷۵	*۱۹±۰/۴
۱۰cGy, ۴۱/۵ °C:۶۰min	۱/۵±۰/۵	**۱۹±۱	۰/۵±۰/۵	*۵/۵±۳/۵	*۲۶/۵±۳/۵
۱۰ cGy, ۴۳ °C :۳۰min	*۳/۵±۱/۵	**۱۸±۱	*۴±۱	*۴±۱	***۲۹/۵±۳/۵

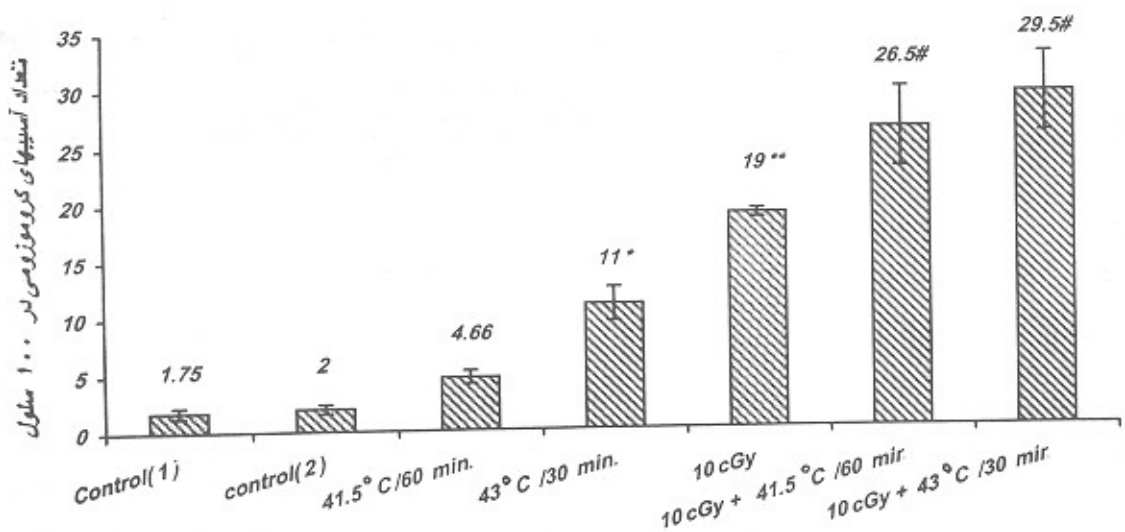
داده‌ها به صورت میانگین ± s.e.m می‌باشد.
* میانگین این نوع آسیب در این گروه با گروههای شاهد اختلاف معنی‌دار نشان می‌دهد ($P<0/05$).
** میانگین این نوع آسیبها در این گروه با گروههای شاهد اختلاف معنی‌دار نشان می‌دهد ($P<0/01$).
*** میانگین کل آسیبها در این گروه با سایر گروهها اختلاف معنی‌دار نشان می‌دهد ($P<0/05$).

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 7:30 +0430 on Tuesday September 5th 2017

دقیقه مشاهده شد. مقایسه آماری بین گروههای مختلف اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد (جدول شماره ۱). در مجموع فراوانی کل آسیبهای کروموزومی برای شاهد اول در حداقل و برای گروه تیمار شده با هیپرترمی ۴۳ °C در مدت ۳۰ دقیقه در حداکثر می‌باشد. بررسیهای آماری نیز بین این دو گروه اختلاف معنی‌دار نشان می‌دهد (P<۰/۰۵) (نمودار شماره ۱). بررسی نتایج در نمونه‌هایی که فقط تحت تابش ۱۰ cGy نوترون بودند نشان می‌دهد میزان شکافهای کروموزومی و کروماتیدی و آسیبهای از نوع حذف و تبادل کروموزومی و کروماتیدی در گروههای تابش دیده نسبت به گروههای شاهد اختلاف معنی‌دار دارند (P<۰/۰۵) (جدول شماره ۱). در مجموع فراوانی کل آسیبهای کروموزومی برای گروه شاهد اول در حداقل و برای گروه تابش دیده با ۱۰ cGy نوترون در حداکثر می‌باشد. بررسیهای آماری نیز اختلاف معنی‌داری را بین این دو گروه نشان می‌دهد (P<۰/۰۱) (نمودار شماره ۱).

در بررسی اثر هیپرترمی پس از تابش نوترون مشاهده می‌شود میانگین شکافهای کروموزمی در گروههای تیمار شده با هیپرترمی بعد از تابش، از سایر گروهها بیشتر است و بیشترین میزان این نوع آسیب در گروهی است که پس از دریافت ۱۰ cGy نوترون، به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۴۳ °C واقع شدند. بررسیهای آماری نیز بین این گروه با گروههای شاهد اختلاف معنی‌دار نشان می‌دهد (P<۰/۰۵). فراوانی میانگین آسیبهای از نوع حذف و تبادل کروموزومی نیز در این گروه از سایر گروهها بیشتر است و با گروههای شاهد و هیپرترمی تنها اختلاف معنی‌داری نشان می‌دهد (P<۰/۰۱) (جدول شماره ۱).

با توجه به نتایج به دست آمده مشاهده می‌شود ماکزیمم شکافهای کروماتیدی در گروهی است که ابتدا تحت تابش نوترون بوده و سپس به مدت ۳۰ دقیقه در درجه حرارت ۴۳ °C قرار گرفتند. بررسیهای آماری نیز بین این گروه با گروههای شاهد اختلاف معنی‌داری نشان می‌دهد (P<۰/۰۱) (جدول شماره ۱). در مجموع حداکثر فراوانی کل آسیبها در گروه ۴۳ °C و ۳۰ دقیقه پس از تابش نوترون می‌باشد که نسبت به سایر گروهها اختلاف معنی‌دار نشان می‌دهد (P<۰/۰۵) (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱: فراوانی مجموع آسیبهای کروموزمی در بررسی اثر هیپرترمی بعد از تابش ۱۰ cGy نوترون.

* میانگین کل آسیبها در این گروه با گروههای شاهد اختلاف معنی‌دار نشان می‌دهد (P<۰/۰۵).

** میانگین کل آسیبها در این گروه با گروههای شاهد اختلاف معنی‌دار نشان می‌دهد (P<۰/۰۱).

میانگین کل آسیبها در این گروه با سایر گروهها اختلاف معنی‌دار نشان می‌دهد (P<۰/۰۵).

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 7:30 +0430 on Tuesday September 5th 2017

بحث:

همان طور که در جدول شماره ۱ و نمودار شماره ۱ مشاهده می‌شود تابش دوزهای کم نوترون باعث ایجاد آسیبهای کروموزومی در لنفوسیتهای خون محیطی انسان می‌شود. بررسیهای آماری بر روی میزان فراوانی کل آسیبها بین گروههای تابش دیده و شاهد اختلاف معنی‌داری نشان می‌دهد ($P<0/05$). بیشترین میزان آسیبها با تابش نوترون از نوع تبادل کروموزومی بود.

این نتیجه با نتایج تحقیقات بسیار گسترده‌ای که در این زمینه انجام شده است همخوانی دارد. از جمله Maurizot و همکارانش در سال ۱۹۹۰ با تابش نوترونهای سریع بر روی DNA پلاسمید PBR322 نشان دادند که یک رابطه خطی بین ایجاد آسیبهای dsb (double-strand break) و دوز نوترون وجود دارد (۷).

Szeinfeld و همکارانش در سال ۱۹۹۲ با مطالعه تومورهای CaNT موش که به طور مصنوعی هیپوکسیک شده و سپس تحت تابش نوترون قرار گرفته بودند تغییرات قابل ملاحظه‌ای در فعالیت آنزیم اسید فسفاتاز پیدا کردند (۱۴). این نتایج نشان می‌دهد که نوترون هم در شرایط *In vitro* و هم در شرایط *In vivo* باعث ایجاد تغییرات قابل ملاحظه‌ای خواهد شد.

همانطور که در جدول شماره ۱ و نمودار شماره ۱ نشان داده شد و با توجه به بررسیهای آماری انجام شده، مشاهده می‌شود که میانگین کل آسیبهای کروموزومی در اثر هیپرترمی تنها در درجه حرارت $41/5^{\circ}C$ با نمونه‌های شاهد اختلاف معنی‌داری ندارند. لذا می‌توان نتیجه گرفت که هیپرترمی در درجه حرارتهای کمتر از $41/5^{\circ}C$ قادر به ایجاد آسیبهای کروموزومی نمی‌باشد.

این نتیجه با نتایج تحقیقات Obe و Weissenborn در سالهای ۱۹۹۱ و ۱۹۹۲ مطابقت دارد. آنها با مطالعه اثرات حرارت در فازهای مختلف سیکل سلولی نتیجه گرفتند که حرارت به تنهایی در هیچ مرحله‌ای از سیکل سلولی باعث ایجاد آسیبهای کروموزومی نمی‌شود (۱۷،۱۶).

دماهای بالاتر از $42^{\circ}C$ باعث ایجاد آسیب DNA می‌شوند. در تحقیقی که Birnboim و Mitchel در سال ۱۹۸۵ با مطالعه بر روی لنفوسیتهای خون محیطی انسان انجام دادند، نشان داده شد موقعی که درجه حرارت ۴۲ تا $46^{\circ}C$ اعمال شود در زنجیره DNA شکست ایجاد خواهد شد که باعث ناهنجاریهای کروموزومی می‌شود (۸). در تحقیق حاضر نیز در دمای $43^{\circ}C$ و زمان ۳۰ دقیقه تعداد آسیبهای کروموزومی ایجاد شده با گروههای شاهد اختلاف معنی‌دار نشان می‌دهد ($P<0/05$)، که بیانگر این است که اعمال این درجه حرارت بر روی لنفوسیتها باعث ایجاد آسیبهای کروموزومی می‌شود. اما این نتیجه با نتایج تحقیقات Obe و Weissenborn متفاوت می‌باشد. آنها نتیجه گرفتند هیپرترمی حتی در دمای $45^{\circ}C$ به مدت ۱۵ دقیقه باعث ایجاد آسیب کروموزومی نخواهد شد (۱۷،۱۶).

Raaphorst در سال ۱۹۹۰ مهم‌ترین عامل تخریب سیستمهای بیولوژیکی در اثر حرارت را غیر فعال شدن پروتئینها و آنزیمها و همچنین جلوگیری از ساخته شدن RNA و DNA در نتیجه عدم فعالیت آنزیمهای مؤثر در سنتز عنوان کرد (۱۲). در بررسی اثر هیپرترمی پس از تابش نوترون با توجه به جدول شماره ۱ و نمودار شماره ۱ و بررسیهای آماری، مشاهده می‌شود در گروههایی که هیپرترمی پس از تابش اعمال شده است میزان فراوانی ناهنجاریهای کروموزومی از سایر گروهها بیشتر است. این نتیجه با نتایج تحقیقات Dikomey در سال ۱۹۸۲ موافق است. ایشان با مطالعه بر روی سلولهای CHO نشان داد اگر هیپرترمی در درجه حرارتهای $42-45^{\circ}C$ پس از تابش اشعه اعمال شود باعث جلوگیری از ترمیم ssb (Single-strand break) شده و لذا تعداد آسیبها بیشتر خواهد شد (۴).

به طور کلی در ترکیب پرتوهای یونساز و هیپرترمی، میزان آسیبهای کروموزمی افزایش می‌یابد و از آنجا که رابطه مستقیمی بین میزان این آسیبها و مرگ سلولی وجود دارد، می‌توان افزایش مرگ سلولی را در ارتباط با میزان آسیبهای کروموزومی دانست. لذا به نظر می‌رسد هیپرترمی سبب شده است تا سیستمهای ترمیم DNA نتوانند به طور مطلوب وظیفه خود را انجام دهند (۳).

Obe و Weissenborn هم در سال ۱۹۹۱ نشان دادند که ترمیم آسیبهای ناشی از تابش، در فاصله زمانی بین تابش و هیپرترمی به صورت کامل انجام نمی‌شود که این ناشی از اثر هیپرترمی است (۱۶).

Roti و Warters نیز در سال ۱۹۸۱ نشان دادند که هیپرترمی پس از تابش اشعه باعث افزایش ناهنجاریهای کروموزومی می‌شود و نتیجه گرفتند که این عمل احتمالاً به علت جمع شدن پروتئینهای غیر هیستونی در هسته سلولها می‌باشد و باعث غیر فعال شدن آنزیمهای ترمیم کننده DNA و مهار عمل آنها می‌شود (۱۵). نتایج و مشاهدات نشان می‌دهد اعمال هیپرترمی بعد از تابش دوزهای کم نوترون می‌تواند روش مناسبی برای از بین بردن سلولهای سرطانی باشد.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله نویسنده از زحمات و راهنماییهای ارزنده آقای دکتر حسین مزدارانی و کلیه همکارانی که در این تحقیق ما را یاری نمودند تشکر و قدردانی می‌نماید.

منابع:

۱ـ هال اریک جان. رادیوبیولوژی برای رادیولوژیست، ترجمه: مزدارانی حسین. چاپ اول؛ انتشارات دانشگاه تربیت مدرس، ۳۹-۴۰۷، ۱۳۶۹.

2- Cai Lu.; Jiang Jie. Mild hyperthermia can induce adaptation to cytogenetic, damage caused by subsequent X-irradiation. Radiat Res, 143: 26-33, 1995.

3- Dewey WC.; Freeman ML. Cell biology of Hyperthermia and Radiation. Int J Radiat Biol. (Meyn R.E.Withers H. R. Eds.), Raven press, NewYork: 589-620, 1980.

4- Dikomey E. Effect of hyperthermia at 42 and 45 °C on repair of radiation-induced DNA strand breaks in CHO cells. Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med, 41(6): 603-14, 1982.

5- Evans HJ,; Maureen LO. Riordan: Human peripheral blood lymphocytes for the analysis of chromosome aberrations in mutagen tests. Mut Res, 3(1): 35-48, 1975.

6- International. Atomic Energy Agency: Biological Dosimetry: Chromosomal aberration analysis for dose assessment. Technical Reports Series, Vienna, 260: 28-37, 1986.

7- Maurizot SM.; Charlier M.; Sabatier R. DNA radiolysis by fast neutrons. Int J Radiat Biol, 57(2): 304-13, 1990.

8- Mitchel RE.; Birnboim HC. Triggering of DNA strand breaks by 45 °C, hyperthermia and its influence on the repair of gamma-radiation damage in human white blood cells. Cancer Res, 45(5): 2040-5, 1985.

9- Mittler S. Hyperthermia increases chromosome breakage and loss induced by fission neutrons in Drosophila melanogaster. Mut Res, 139(3): 119-21, 1984.

10- Nevaldine B.; Longo JA.; Hahn PJ. Hyperthermia inhibits the repair of DNA double-strand breaks induced by ionizing radiation as determined by pulsed-field gel electrophoresis. Int J Hyperthermia, 10(3): 381-8, 1994.

11- Overgaard J.; Grau C.; Lindegaard JC.; Horsman MR.; et al. The potential of using hyperthermia to eliminate radioresistant hypoxic cells. Radiother Oncol, 20 (Suppl 1): 113-16, 1991.

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 7:30 +0430 on Tuesday September 5th 2017

Downloaded from journal.skums.ac.ir at 7:30 +0430 on Tuesday September 5th 2017

12- Raaphorst GP. Fundamental aspects of hyperthermic biology. In: An introduction to the practical aspects of clinical hyperthermia. Tylor and Francis, 90-8, 1990.

13- Raaphorst GP.; Mao JP.; Ng CE. Subleathal radiation damage repair and its inhibition by hyperthermia in two human melanoma cell lines of different radiosensitivities. Melanoma Res, 4(3): 157-61, 1994.

14- Szeinfeld D.; Villiers N.; Wynchank S. Modification of the effects of Hyperthermia and Neutron radiation on the activity of acid phosphatase in CaNT tumors. Cancer Biochem Biophys, 12(4): 253-61, 1992.

15- Warters RL.; Roti JL. The effect of hyperthermia on replicating chromatin. Radiat Res, 88: 69-78, 1981.

16- Weissenborn U.; Obe G. Modification of X-ray induced chromosome aberration frequency by pre-and post irradiation hyperthermia of human peripheral lymphocytes. Int J Radiat Biol, 59(4): 973-84, 1991.

17- Weissenborn U.; Obe G. Modification of bleomycin-induced chromosome aberrations by hyperthermia and under energy depleting conditions in human peripheral lymphocytes. Int J Radiat Biol, 62(3): 289-96, 1992.