ژنتیک نوین
دوره نهم، شماره ۴، زمستان ۱۳۹۳
صفحه ۴۲۸- ۴۱۹

آسیب‌های کروموزمی و آپوپتوز اشعه گاما در لکوسیت‌های مبتلایان به آلفا تالاسمی نوع حامل خاموش

Aberrations and apoptosis induced in leukocytes of silent α-thalassemia carrier individuals after irradiation

علیرضا ترنگ*[۱]، حسین مزدارانی[۲]، فاطمه حسین‌نژاد[۳]

۱- استادیار، پژوهشکده بیوتکنولوژی کشاورزی ایران، رشت، ایران
۲- استاد، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۳- کارشناس، بیمارستان شفا، رشت، ایران

Tarang A[*1], Mozdarani H[2], Hosseinnejad F[3]

1. Assistant Professor, Agricultural Biotechnology Research Institute of Iran, Rasht, Iran
2. Professor, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
3. Instructor, Shafa Hospital, Rasht, Iran

* نویسنده مسئول مکاتبات، پست الکترونیکی: a_tarang@hotmail.com

(تاریخ دریافت: ۹۲/۷/۲۰ - تاریخ پذیرش: ۹۳/۳/۱۸)

چکیده

آلفا تالاسمی بیماری کم‌خونی ژنتیکی و بیشتر شایع در آسیای جنوب شرقی، منطقه مدیترانه و جنوب ایران است. آلفا تالاسمی شامل گروه‌های کوچک‌تری بوده که برجسته‌ترین آن‌ها؛ حامل خاموش، آلفا تالاسمی مینور، بیماری هموگلوبین H و آلفا تالاسمی ماژور(هیدروپس فتالیس) هستند. لکوسیت‌های خون محیطی ۱۰ بیمار مبتلا به آلفا تالاسمی از نوع حامل خاموش به همراه لکوسیت‌های خون محیطی ۱۰ فرد سالم به طور جداگانه تحت تابش ۳ گری پرتو گاما قرار گرفته و به منظور بررسی ناهنجاری‌های کروموزومی، پس از ۴۸ ساعت از هر نمونه ۷۰ متافاز مورد تجزیه میکروسکوپی قرار گرفت. میزان آپوپتوز القایی بلافاصله پس از خون‌گیری توسط آزمون کامت خنثی مورد ارزیابی قرار گرفت. تمام مراحل فوق برای هر کدام از افراد دو گروه که لکوسیت‌های خون محیطی آنها تحت تابش قرار نگرفته‌اند عینا تکرار شد و با نمونه های تحت تابش مقایسه و تجزیه آماری انجام شد. نقاط شکست ناشی از القای پرتوها در بیماران از نوع حامل خاموش در تمام کروموزوم‌ها و افراد سالم به جز کروموزوم شماره ۱، متناسب با طول کروموزوم‌ها و بر مبنای محتوای DNA به‌طور تصادفی در طول کروموزوم پخش شده بود. وقتی نمونه‌هایی که تحت‌تأثیر اشعه قرار نگرفته‌اند را در محیط کشت به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد نگهداری کردیم میزان آپوپتوز بطور کاملا معنی‌داری نسبت به زمان صفر افزایش نشان داد. این افزایش در افراد دچار بیماری از نوع حامل خاموش نسبت به افراد سالم، بیشتر و از نظر آماری معنی‌دار بود. درصد آپوپتوز نمونه‌های تیمار ۳ گری اشعه پس از ۴۸ ساعت در هر دو گروه کنترل و بیمار به میزان بسیار قابل توجهی افزایش‌یافت.

واژه‌های کلیدی
آپوپتوز
آزمون کامت
آلفا تالاسمی
اشعه گاما
ناهنجاری کروموزومی

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1393.9.4.4.9]

مقدمه

بیماری‌های هموگلوبین (هموگلوبینوپاتیها)[1] عمومی‌ترین بیماری تک ژنی در جهان بوده (Annopoulous 1994) که شامل واریته‌های مختلف ساختمانی هموگلوبین و انواع تالاسمی می‌باشند (Old 1994). تالاسمی‌ها که مجموعا شایع‌ترین اختلال تک ژنی در انسان هستند، یک گروه ناهمگون از بیماری‌های سنتز هموگلوبین را تشکیل می‌دهند که طی آن اختلالی در سنتز زنجیره گلوبین، ملکول هموگلوبین روی می‌دهد (Agarwal 1994; Beshlawy et al. 2005). براساس آنکه سنتز کدام زنجیره دچار نقص شود، تالاسمی‌ها را به ترتیب به $\delta_9\ \gamma\delta\beta,\ \delta\beta,\ \beta,\ \alpha$ تقسیم کرده‌اند. تالاسمی‌های α, β فراوان‌ترین و مهمترین شکل تالاسمی‌ها هستند. هر یک از تالاسمی‌های α, β را به نوبه خود به تالاسمی‌های α^o, β^o که در آن زنجیره α یا β تولید نمی‌شود و تالاسمی α^+ یا β^+ که طی آن مقادیر کمی زنجیره α یا β سنتز می‌شود تقسیم کرده‌اند (Honig et al. 1986; Bunn et al. 1989; Asha 2004). آلفاتالاسمی که شیوع بیشتر و پراکندگی وسیع‌تری نسبت به بقیه تالاسمی‌ها دارد بیشتر در آسیای جنوب‌شرقی، چین، منطقه مدیترانه و شمال آمریکا شایع‌تر است. در ایران این بیماری بیشتر در جنوب کشور شایع است. به طور کلی آلفاتالاسمی به گروه‌های کوچکتری تقسیم می‌شود که مهمترین آنها عبارتند از: حامل خاموش، حامل، بیماری هموگلوبین H و هموگلوبین بارت[2] (Beris et al. 1995; Alan et al. 2004; Tarang 2006; Jingzhong et al. 2006)

تخمین زده شده که حدود ۱۰ درصد افراد به پرتوهای یون‌ساز حساسیت غیرطبیعی نشان می‌دهند. این حساسیت ناشی از وجود ژن‌های حساس به پرتو است که موجب آسیب در مولکول DNA می‌شود. عقیده براین است که حدود ۷۰ درصد تفاوت‌های فردی در حساسیت پرتوی بافت سالم بیماران مربوط به تفاوت‌های ژنتیکی افراد است (Malaise 1981) و عامل اصلی تعیین‌کننده واکنش بافت سالم به پرتوها، حساسیت‌ذاتی سلول‌ها می‌باشد (Malaise 1981; Fertil et al. 1996). پاسخ سلول‌ها به تابش پرتوهای یون‌ساز وابسته به حضور ژن‌های گوناگونی‌است که مسئول ترمیم DNA، تنظیم چرخه سلولی و سرکوب تومور می‌باشند. متعاقب آسیب DNA پس از تابش‌گیری در افراد حساس به پرتوهای یون ساز، امکان افزایش وقوع ناهنجاری‌های کروموزومی وجود دارد (McKay and Peters 1997). شکست‌های خودبخودی در جایگاه‌های ژنی با شیوع پایین‌تری اتفاق می‌افتد ولی هنگامی‌که تحت تابش اشعه یون‌ساز قرار گیرند، به‌طور معنی‌داری افزایش می‌یابد (Hecht and McCaw 1975). نقاط داغ در باندهای جایگاه‌های شکننده، پروتو انکوژن‌ها و نقاط شکست درگیر در نوترتیبی کروموزومی در سلول‌های تومور مشاهده شد (Yunis and Soreng 1984). این یافته‌ها بازگوکننده آن است که ۲۴ نوع کروموزوم انسانی از نظر حساسیت پرتوی تفاوتی نداشته و شکست‌های کروموزومی القا شده توسط پرتوها می‌تواند متناسب یا غیرمتناسب با طول آنها باشد. بررسی‌های دیگر در افراد طبیعی، یافته‌هایی کاملا متفاوت و ضد و نقیض نشان داد (Caspersson et al. 1972; Holmberg and Jonasson 1973; Dubos et al.1978; Kano and Little 1986) به طوری که بعضی از کروموزوم‌ها در تولید ناهنجاری‌ها، دارای فراوانی بیشتری هستند و براساس طول کروموزوم، حساسیت پرتوی متفاوتی بین و داخل کروموزوم‌ها انتظار می‌رود. از طرف دیگر گزارش شده نقاط شکست القا شده بوسیله اشعه در افراد طبیعی، متناسب با طول کروموزوم‌ها و بر مبنای محتوای DNA بطور تصادفی پخش شده‌است (Kovacs Pandita 1994; Brown 1992; 1990). تجزیه متافازی که بر روی سلول‌های لکوسیت بیماران مبتلا به آلفاتالاسمی (بدون در نظر گرفتن نوع آن تالاسمی) انجام شده، نشان داد که نقاط شکست بطور معنی‌داری در کروموزوم‌های ۱۶، ۱۷، ۱۸ و X پس از تابش‌گیری در مقایسه با افراد سالم، افزایش نشان می‌دهد (Radha and Marimuthu 2003).

آپوپتوز یک نقش اساسی در تنظیم خونسازی بازی می‌کند (Howie et al. 1994). تنش‌های اکسیدان در القا آپوپتوز در سلول‌های اریتروسیت بیماران بتاتالاسمی مهم می‌باشند (Palmieri et al. 1994; Thompson 1995; Cantis et al. 2000). چندین روش از جمله آزمون کامت جهت ارزیابی آپوپتوز وجود

[1] Hemoglobinopathies
[2] Hb Bart's

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2026-11-25]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1393.9.4.4.9]

دارد که عمدتا مبتنی بر مورفولوژی و سایر خصوصیات بیوشیمیایی است (Loo and Rillema 1998). ژل الکتروفورز سلول‌های منفرد یا آزمون کامت روشی نسبتا ساده و قابل اعتماد برای ارزیابی آپوپتوز می‌باشد (Czene et al. 2002; Wilkins et al. 2002; Wojewodzka et al. 2002). بدلیل اینکه بیماران مبتلا به آلفا تالاسمی نوع حامل خاموش دارای طول عمر طبیعی می‌باشند و امکان اینکه در معرض مواد شیمیایی و فیزیکی که می‌تواند در DNA آسیب ایجاد کند، قرار گیرند، این تحقیق به بررسی میزان ناهنجاری‌های کروموزومی به کمک روش تجزیه متافاز و میزان آپوپتوز به کمک روش آزمون کامت خنثی در لکوسیت افراد حامل خاموش در مقایسه با افراد سالم قبل و بعد از تیمار با ۳ گری اشعه گاما می‌پردازد. بررسی تجزیه متافاز بر روی آلفا تالاسمی نوع حامل خاموش نخستین بار انجام می‌شود. در صورتی‌که افراد موصوف حساسیت پرتوی داشته باشند باید توصیه کرد تا حد امکان در معرض اشعه یا موادی که موجب آسیب DNA می‌شوند، قرار نگیرند.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق، به منظور بررسی فراوانی ناهنجاری‌های کروموزومی به روش آنالیز متافاز و جهت بررسی میزان آپوپتوز به کمک روش آزمون کامت خنثی از لکوسیت های خون محیطی استفاده شد. در این تحقیق ۱۰ بیمار مبتلا به آلفاتالاسمی از نوع حامل خاموش (۵ نفر زن و ۵ نفر مرد)، پس از تشخیص با استفاده از مولتی پلکس PCR انتخاب شدند. ۱۰ نفر افراد سالم (۵ نفر زن و ۵ نفر مرد) نیز به عنوان کنترل و مقایسه با افراد بیمار انتخاب شدند. از بیماران و افراد سالم پس از کسب رضایت و تکمیل پرسشنامه نمونه‌گیری به عمل آمد. نمونه‌های خون در ظروف استریل مخصوص که حاوی ماده ضد انعقاد هپارین سدیم بودند، ریخته شد و بر اساس نوع تیمارها تقسیم شدند. لنفوسیت-های خون محیطی ۱۰ بیمار مبتلا به آلفا تالاسمی از نوع حامل خاموش به همراه لنفوسیت‌های خون محیطی ۱۰ فرد سالم بطور جداگانه تحت تابش ۳ گری پرتو گاما قرار گرفتند. در تحقیق حاضر، به منظور پرتو دهی نمونه‌های خونی از دستگاه کبالت ۶۰ تراترون *780E* موجود در بخش رادیوتراپی بیمارستان امام خمینی تهران استفاده شد. به منظور بررسی ناهنجاری‌های کروموزومی، لنفوسیت‌ها پس از تحریک توسط *PHA* در محیط کشت مناسب و دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد کشت داده شدند و پس از ۴۸ ساعت با استفاده از کلسمید سلول‌ها در متافاز متوقف شدند. پس از تهیه لام و کاریوتایپ و *Age* کردن آن، تریپسین استفاده کرده و بعد از رنگ‌آمیزی با گیمسا از هر نمونه ۷۰ متافاز مورد تجزیه میکروسکوپی قرار گرفتند و ناهنجاری‌های کروموزومی و کروماتیدی ۲۳ نوع کروموزوم (به جز کروموزوم Y) مشخص شد. سلول‌های متافازی با پخش مناسب و با استفاده از میکروسکوپ نوری با درشت نمایی ۱۰۰۰ مورد بررسی قرار گرفتند. در بین گستره‌های موجود در هر لام، فقط مواردی شمارش شدند که دارای محدوده مشخص و مربوط به یک سلول بودند. برای شمارش میزان شکست‌ها تعداد کروموزوم‌های واجد دو سانترومر، کروموزوم‌های فاقد سانترومر، کروموزوم‌های حلقوی، شکست‌های کروماتیدی و شکاف‌ها شمارش شدند. شاخص شکست‌ها از طریق تقسیم کردن کل آسیب‌های شمارش شده به کل تعداد سلول‌ها محاسبه شد. میزان آپوپتوز القایی پس از ۴۸ ساعت و بلافاصله پس از خون‌گیری توسط آزمون کامت خنثی مورد ارزیابی قرار گرفت. برای مشاهده آپوپتوز از میکروسکوپ اپی فلورسنت (*Nikon E1000*) با محدوده طول موج ۵۴۶-۵۱۶ نانومتر و همچنین فیلتر *Barrier* با طول موج ۵۹۰ نانومتر و با بزرگنمایی ۲۰۰ برابر استفاده شد. ارزیابی نتایج آپوپتوز بصورت چشمی انجام گرفت. شمارش سلول‌های آپوپتوتیک و سالم در هر پنجره لام کامت (۵۰۰ سلول در لام) انجام و محاسبه درصد صورت پذیرفته و نتایج ثبت شد. در سلول‌های سالم DNA در ناحیه مخصوص به خود باقی‌مانده و به شکل کروی در میدان دید میکروسکوپی کاملا قابل تشخیص است در حالی که سلول‌های آپوپتوتیک منظره خاصی شبیه به یک ستاره دنباله‌دار را به نمایش می‌گذارد. تمام مراحل فوق برای هر کدام از افراد مبتلا به بیماری آلفا تالاسمی (حامل خاموش) و افراد سالم که لکوسیت‌های خون محیطی آنها تحت تابش قرار نگرفته‌اند به منظور بررسی ناهنجاری‌های کروموزومی و میزان آپوپتوز عینا تکرار شد و با نمونه‌های تحت تابش مقایسه شدند. برای مقایسه میانگین‌های قبل و بعد از تیمار از آزمون t-test و

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2026-11-25]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1393.9.4.4.9]

man-whitney استفاده شد. جهت مقایسه بین درصد ناهنجاری-های انواع کروموزوم‌ها با محتوای DNA هر کروموزوم از تست χ^2 استفاده شد. کلیه تجزیه‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار V15 SPSS انجام گرفت .

نتایج و بحث

نتایج آماری حاصل از آزمون t نشان داد که آسیب‌های کروموزومی در بین ۵ مرد و ۵ زن سالم اختلاف معنی‌داری نداشت ($P<$۰/۱). بنابراین میانگین آسیب در گروه شاهد به منظور مقایسه با گروه آلفا تالاسمی خاموش در نظر گرفته شد. نتایج انواع آسیب‌های کروموزومی و کروماتیدی افراد سالم، حامل خاموش، قبل و بعد از تیمار با ۳ گری اشعه در جدول ۱ و شکل۱ مشاهده می‌شود. همچنین مقایسه تعداد نقاط شکست تمام کروموزوم‌ها به جز کروموزوم Y بعد از تیمار ۳ گری اشعه گاما بین افراد سالم و انواع آلفا تالاسمی در جدول ۲ و ۳ آمده است. میانگین کل آسیب‌های خودبه‌خودی در گروه شاهد با حدود ۰/۰۱۲ در هر سلول، تفاوت معنی‌داری با گروه حامل خاموش نشان نداد (شکل۱). میانگین فراوانی دی‌سانتریک‌ها در این گروه-ها از سایر آسیب‌ها بیشتر بوده و هیچ کروموزوم حلقوی در این گروه‌ها دیده نشد (جدول۱).

میانگین کل آسیب‌ها در افراد سالم پس از تابش‌دهی با حدود ۰/۶ در هر سلول، افزایش چشمگیری نسبت به حالت قبل از تابش‌دهی داشت (شکل۱). میزان آسیب‌های القا شده پس از ۳ گری اشعه حدود ۵۰ برابر آسیب پایه بوده و این اختلاف از نظر آماری با استفاده از آزمون t معنی‌دار بود ($P<$ ۰/۰۰۰۰۱).

میانگین کل آسیب‌ها پس از تابش‌دهی در گروه شاهد تفاوت معنی‌داری با افراد حامل خاموش نشان نداد. در این گروه‌ها نیز میانگین فراوانی دی‌سانتریک‌ها از سایر آسیب‌ها بیشتر بود. مطابق جدول‌های ۲ و ۳ فراوانی نقاط شکست ناشی از القا ۳ گری اشعه گاما در افراد سالم در تمام کروموزوم‌ها به جز کروموزوم شماره یک متناسب با طول کروموزوم‌ها و بر مبنای محتوای DNA (Boreham 1996; Cregan 1999) به طور تصادفی در طول کروموزوم پراکنده شد. فراوانی نقاط شکست در طول کروموزوم شماره یک به طور معنی‌داری در سطح ۵ درصد بیشتر بود. فراوانی نقاط شکست ناشی از القا ۳ گری اشعه گاما در آلفا تالاسمی نوع حامل خاموش در تمام کروموزوم‌ها متناسب با طول کروموزوم‌ها و برمبنای محتوای DNA بطور تصادفی در طول کروموزوم پراکنده شد. در این تحقیق براساس تجزیه G بندینگ، فراوانی نقاط شکست و نحوه پخش آنها بر روی کروموزوم شماره ۱۶ بین افراد نرمال و آلفا تالاسمی نوع حامل خاموش تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. بررسی آماری با استفاده از آزمون t نشان داد که درصد آپوپتوز در بین ۵ زن و ۵ مرد سالم جمعا ۱۰ نفر به عنوان گروه شاهد، اختلاف معنی‌داری نداشت (جدول۴). همانطور که مشاهده می‌شود درصد آپوپتوز افراد سالم، حامل خاموش در تیمار بدون اشعه و زمان صفر حدود یک درصد است و تفاوت معنی‌داری نسبت به هم ندارند. در تیمار ۳ گری و زمان صفر نتایج شبیه تیمار بدون اشعه و زمان صفر می‌باشد. وقتی نمونه‌های تحت تابش در محیط کشت به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در انکوباتور CO_2 دار نگهداری شد، میزان آپوپتوز به طور کاملا معنی‌داری نسبت به زمان صفر افزایش نشان داد. میزان آپوپتوز در افراد آلفا تالاسمی نوع حامل خاموش با ۱۶/۸۲ درصد نسبت به افراد سالم با ۱۱/۲۹ درصد اختلاف معنی‌داری را در سطح یک درصد نشان داد. درصد آپوپتوز نمونه‌های تحت تیمار ۳ گری اشعه که در محیط کشت به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در انکوباتور CO_2 دار نگهداری شدند به میزان بسیار قابل توجهی بیشتر از تیمار بدون اشعه و زمان صفر، تیمار اشعه در زمان صفر و تیمار بدون اشعه پس از ۴۸ ساعت بود. با این وجود پس از تیمار ۳ گری اشعه و نگهداری ۴۸ ساعت در محیط کشت، در افراد سالم با حدود ۳۰ درصد آپوپتوز تفاوت معنی‌داری با افراد حامل خاموش مشاهده نشد. برای درک ارتباط بین الگوی پخش، فراوانی نقاط شکست ناشی از القا اشعه در سلول‌های طبیعی انسان و اندازه کروموزوم، ساختار مولکولی یا محتوای DNA چندین تحقیق انجام گرفت (Mendelsohn et al. 1973). نتایج حاصله متناقض و غیرقطعی بودند (Johnson et al. 1999). در این تحقیق تجزیه ۷۰۰ متافاز حاصل از ۱۰ فرد نرمال پس از القا ۳ گری اشعه گاما نشان داد که

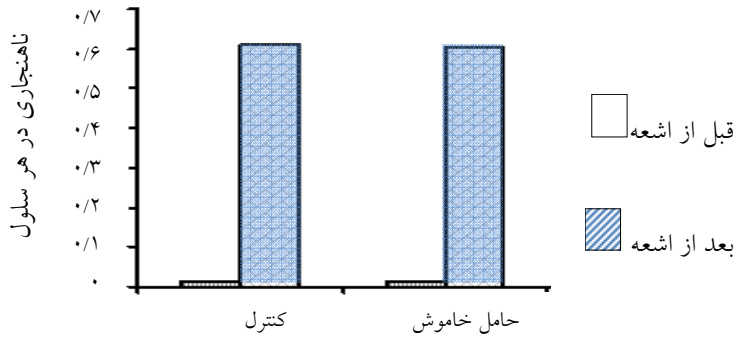
[Downloaded from mg.genetics.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1393.9.4.4.9]

جدول۱- فراوانی انواع آسیب‌های کروموزومی و کروماتیدی در افراد سالم و مبتلایان به آلفا تالاسمی نوع حامل خاموش قبل و بعد از تیمار با ۳ گری اشعه گاما.

گروه‌ها / ناهنجاری	کنترل		حامل خاموش	
	قبل از تیمار	بعد از تیمار	قبل از تیمار	بعد از تیمار
Dic	۳	۲۶۲	۳	۲۶۱
Ace	۲	۵۳	۲	۵۱
R	۰	۳۶	۰	۳۵
Ctb	۲	۳۷	۲	۴۰
Gap	۲	۳۸	۲	۳۶
کل	۹	۴۲۶	۹	۴۲۳

Dic) کروموزوم واجد دو سانترومر؛ Ace) کروموزوم بدون سانترومر؛ R) کروموزوم حلقوی؛ Ctb) شکست کروماتیدی؛ Gap) شکاف.



شکل۱- مقایسه میانگین آسیب‌های کروموزومی و کروماتیدی در هر سلول در افراد سالم و مبتلایان به آلفا تالاسمی نوع حامل خاموش قبل و بعد از تیمار با ۳ گری اشعه گاما

نقاط شکست در تمام کروموزوم‌ها به جز کروموزوم شماره یک متناسب با طول کروموزوم مبتنی بر محتوای DNA آن به طور تصادفی در طول کروموزوم پخش شده بود. تحقیقات گذشته نشان داد که نقاط شکست القایی به‌وسیله اشعه در تمام کروموزوم‌ها متناسب با طول آنها مبتنی بر محتوای DNA کروموزوم‌ها به طور تصادفی پراکنده بود (Pandita et al .1994; Kovacs 1994; Brown et al. 1992; Tarang et al. 2012). نتایج حاصله از تحقیقات دیگر بر روی افراد طبیعی با استفاده از روش G بندینگ نشان می‌دهد که نقاط شکست القایی بوسیله اشعه متناسب با طول کروموزوم‌ها یا محتوای DNA آنها به طور غیرتصادفی پخش شده است (Lee and Kamra 1981; Sabatier et al. 1989; Tuker and Senft 1994) و در بندهای خاصی از کروموزوم تشکیل نقاط داغ را می‌دهند. با استفاده روش FISH و نقاشی کروموزوم‌ها مشخص شد که پخش ناهنجاری‌های کروموزومی القایی بوسیله اشعه متناسب با محتوای DNA آنها نیست (Barquinero et al. 1998). هتروژن بودن حساسیت پرتوی کروموزومی در صفت بتا تالاسمی به دلیل آسیب اکسیداتیو و طرح ویژه ژنتیک و بیوشیمی سلولی این‌گونه افراد مشاهده شده است (Krishnaja and Sharma 1994 ; Krishnaja and Sharma 1995). در بیماران آلفا تالاسمی (بدون در نظر گرفتن نوع آلفا تالاسمی) مخلوطی از حساسیت پرتوی کروموزوم‌ها با پخش الگوی غیرتصادفی نقاط شکست و تشکیل نقاط داغ (بر روی کروموزوم‌های ۱۸-۱۶ و کروموزوم x) و همچنین پخش تصادفی نقاط شکست متناسب با طول کروموزوم‌ها گزارش شد (Radha and Marimuthu 2003). در تحقیق Johnson et al. (1999) مشخص شد که بین محتوای ۱۴ کروموزوم اتوزوم و فراوانی نقاط شکست تقریبا رابطه خطی وجود داشت ولی ۸ کروموزوم اتوزوم دیگر و کروموزوم x از نظر آماری انحراف معنی‌داری نشان دادند. بنابراین فراوانی و الگوی پخش نقاط شکست

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2026-11-25]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1393.9.4.4.9]

جدول ۲- حساسیت پرتوی انواع کروموزوم های افراد سالم و مبتلایان به آلفا تالاسمی نوع حامل خاموش.

شماره کروموزوم	کنترل (درصد) تعداد	حامل خاموش (درصد) تعداد
۱	۷۹(۱۴/۱۶)	۷۳(۱۲/۹۹)
۲	۵۹(۱۰/۵۷)	۴۵(۸/۰۱)
۳	۵۴(۹/۶۸)	۵۵(۹/۷۹)
۴	۴۴(۷/۸۹)	۵۱(۹/۰۷)
۵	۴۳(۷/۷۱)	۴۵(۸/۰۱)
۶	۲۹(۵/۲۰)	۲۵(۴/۴۵)
۷	۲۱(۳/۷۶)	۲۱(۳/۷۴)
۸	۱۹(۳/۴۰)	۲۲(۳/۹۱)
۹	۲۱(۳/۷۶)	۱۶(۲/۸۵)
۱۰	۲۰(۳/۵۸)	۲۲(۳/۹۱)
۱۱	۲۱(۳/۷۶)	۲۷(۴/۸۰)
۱۲	۱۸(۳/۲۲)	۱۳(۲/۳۱)
۱۳	۱۷(۳/۰۵)	۱۷(۳/۰۲)
۱۴	۱۹(۳/۴۰)	۱۵(۲/۶۷)
۱۵	۱۷(۳/۰۵)	۱۸(۳/۲۰)
۱۶	۱۶(۲/۸۷)	۲۰(۳/۵۶)
۱۷	۱۲(۲/۱۵)	۱۱(۱/۹۶)
۱۸	۹(۱/۶۱)	۱۳(۲/۳۱)
۱۹	۷(۱/۲۵)	۱۰(۱/۷۸)
۲۰	۲(۰/۳۶)	۶(۱/۰۷)
۲۱	۲(۰/۳۶)	۳(۰/۵۳)
۲۲	۲(۰/۳۶)	۴(۰/۷۱)
X	۲۷(۴/۸۴)	۳۰(۵/۳۴)
کل ناهنجاری ها	۵۵۸(۹۹/۹۹)	۵۶۲(۹۹/۹۹)
تعداد متافاز	۷۰۰	۷۰۰
ناهنجاری‌ها در هرسلول	۰/۷۹۷	۰/۸۰۳

کروموزومی ناشی از القا اشعه در سلول‌های انسانی متفاوت است. در این تحقیق براساس تجزیه G بندینگ در بیماران آلفا تالاسمی نوع حامل خاموش، فراوانی ناهنجاری‌های کروموزومی القایی ناشی از ۳ گری اشعه گاما بصورت تصافی و متناسب با محتوای DNA کروموزوم‌ها پخش شد. بررسی فراوانی نقاط شکست و نحوه پخش آنها بر روی کروموزوم شماره ۱۶ بین افراد نرمال و آلفا تالاسمی نوع حامل خاموش، بر خلاف گزارش قبلی که با تعداد نمونه اندک (۴ نفر) و بدون تفکیک انواع آلفاتالاسمی انجام پذیرفت، تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. در افراد سالم و نرمال و افراد مبتلا به آلفا تالاسمی نوع حامل خاموش که در این تحقیق مورد بررسی قرار گرفتند پس از تیمار با ۳ گری اشعه گاما تمام ناهنجاری‌های کروموزومی خصوصا کروموزوم‌های دی‌سانتریک افزایش چشمگیری داشتند. ایجاد کروموزوم‌های دی‌سانتریک نسبتا ویژه پرتو است (Romm and Stephan 1990; Venkatachalam et al. 1999; Mozdarani 2008). هنوز مشخص نشده که چگونه تجمع اضافی آلفاگلوبین در بتا تالاسمی و بتاگلوبین در آلفا تالاسمی موجب همولیز گلبول‌های قرمز در خون محیطی و انهدام پیش از بلوغ پیش‌سازهای اریتروئید در مغز استخوان (خونسازی غیرموثر) در بتا تالاسمی می‌شود Schrier (2002). سنتز زنجیره پلی‌پپتید غیرمتعادل و متعاقب آن زنجیره

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2026-11-25]

[DOR: 20.1001.1.20084439.1393.9.4.4.9]

جدول۳- فراوانی نقاط شکست القا شده بعد از تیمار با اشعه گاما در انواع کروموزوم‌های افراد سالم و مبتلایان آلفا تالاسمی نوع حامل خاموش با استفاده از روش نواربندی G.

شماره کروموزوم	طول کروموزوم (میکرومتر)	کنترل			حامل خاموش		
		Obs.Bp%	χ^2	P-Value	Obs.Bp%	χ^2	P-Value
۱	۸/۲۵	۱۴/۱۶	۴/۳۷۱۷	۰/۰۵	۱۲/۹۹	۲/۸۲۸	NS
۲	۸/۰۶	۱۰/۵۷	۰/۸۳۳۱	NS	۸/۰۱	۰/۰۰۰	NS
۳	۶/۶۷	۹/۶۸	۱/۴۲۵۸	NS	۹/۷۹	۱/۵۲۹	NS
۴	۶/۳۸	۹/۸۹	۰/۳۹۰۰	NS	۹/۰۷	۱/۱۹۶	NS
۵	۶/۱۱	۷/۷۱	۰/۴۴۹۲	NS	۸/۰۱	۰/۶۲۷	NS
۶	۵/۷۷	۵/۲۰	۰/۰۴۷۳	NS	۴/۴۵	۰/۲۸۱	NS
۷	۵/۲۹	۳/۷۶	۰/۴۱۵۶۳	NS	۳/۷۴	۰/۰۰۴	NS
۸	۴/۸۷	۳/۴۰	۰/۴۲۳۴	NS	۳/۹۱	۰/۱۷۵	NS
۹	۴/۵۳	۳/۷۶	۰/۱۱۸۷	NS	۳/۹۱	۰/۱۷۵	NS
۱۰	۴/۴۵	۳/۵۸	۰/۱۵۶۲	NS	۳/۹۱	۰/۰۵۶	NS
۱۱	۴/۵۵	۳/۷۶	۰/۱۲۴۷	NS	۴/۸۰	۰/۰۱۸	NS
۱۲	۴/۴۹	۳/۲۲	۰/۳۳۹۹	NS	۲/۳۱	۱۰/۰۲۹	NS
۱۳	۳/۵۵	۳/۰۵	۰/۰۶۲۷	NS	۳/۰۲	۰/۰۷۱	NS
۱۴	۴۴/۳	۳/۴۰	۰/۰۰۰۰۲	NS	۲/۶۷	۰/۱۶۰	NS
۱۵	۳/۲۳	۳/۰۵	۰/۰۰۷۰	NS	۳/۲۰	۰/۰۰	NS
۱۶	۲/۹۶	۲/۸۷	۰/۰۰۱۲	NS	۳/۵۶	۰/۱۳۵	NS
۱۷	۲/۸۵	۲/۱۵	۰/۱۵۹۲	NS	۱/۹۶	۰/۲۶۲	NS
۱۸	۲/۶۷	۱/۶۱	۰/۴۰۸۱	NS	۲/۳۱	۰/۰۴۳۶	NS
۱۹	۲/۰۶	۱/۲۵	۰/۳۰۵۹	NS	۱/۸۷	۰/۰۳۳۱	NS
۲۰	۲/۲۹	۰/۳۶	۱/۶۰۷۱	NS	۱/۰۷	۰/۶۳۴	NS
۲۱	۱/۵۷	۰/۳۶	۰/۹۲۳۱	NS	۰/۵۳	۰/۶۸۰	NS
۲۲	۱/۶۷	۰/۳۶	۱/۰۰۸۵	NS	۰/۷۱	۰/۵۳۵	NS
X	۵/۱۶	۴/۸۴	۰/۰۱۴۳	NS	۵/۳۴	۰/۰۱۰	NS

Obs.Bp %) درصد نقاط شکست مشاهده شده؛ P.Value) معنی‌دار در سطح؛ NS) غیر معنی‌دار

جدول ۴- درصد آپوپتوز در لکوسیت های افراد سالم و مبتلایان به آلفا تالاسمی نوع حامل خاموش در تیمارهای مختلف.

تیمار / گروه ها	۳ گری – ۴۸ ساعت	۰گری – ۴۸ ساعت	۳ گری – ۰ ساعت	۰ گری– ۰ساعت
کنترل	۳۰/۵۴ ± ۱/۳۱	۱۱/۲۹ ± ۱/۰۲	۱/۰۷ ± ۰/۱۱	۱/۰۶ ±۰/۱۳
حامل خاموش	۳۱/۱۲ ± ۰/۷۱	۱۶/۸۲ ± ۰/۴۴	۱/۰۸ ± ۰/۱۳	۱/۰۴ ± ۰/۱۵

آلفا آزاد اضافی موجب تشکیل اجسام انکلوزیون هموکروم اضافی می‌شود که می‌تواند باعث آسیب اکسیداتیو در غشا سلولی و انهدام اریتروسیت نابالغ در مغز استخوان شود Shiner and (Rachmilewitz 1990; Kong et al. 2004). تنش اکسیداتیو زمانی روی می‌دهد که تولید مولکول‌های مضر به نام رادیکال‌های آزاد بیش از ظرفیت حفاظت دفاع‌های آنتی‌اکسیدانی باشد. رادیکال‌های آزاد حاوی اکسیژن که تحت عنوان گونه‌های واکنش‌گر اکسیژنی (ROS)[1] نامیده می‌شوند، مهم‌ترین رادیکال-های آزاد بیولوژیک هستند. ROS شامل رادیکال‌های سوپراکسید

[1] Reactive oxygen species

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2026-11-25]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1393.9.4.4.9]

و رادیکال‌های هیدروکسیل، به اضافه مشتقات اکسیژن با الکترون-های نابرابر مانند پراکسید هیدروژن، اکسیژن تنها و اسید هیپوکلروس هستند. به دلیل آنکه رادیکال‌های آزاد یک یا تعداد بیشتری الکترون نابرابر دارند به شدت ناپایدار هستد. این رادیکال‌ها در بدن دنبال می‌شوند تا الکترون بگیرند یا از دست بدهند و در نتیجه به سلول‌ها، پروتئین‌ها و DNA صدمه می‌زنند. نتیجه تجزیه گلبول‌های قرمز در این افراد تولید گونه‌های واکنش-گر اکسیژنی می‌باشد که ممکن است موجب ایجاد شکست دو رشته‌ای DSB در DNA شود (Cregan et al. 1999; Mozdarani and Ghoraeian 2008). نشان داده شده که آپوپتوز نقش اساسی در پاتوفیزیولوژی کم‌خونی بیماران تالاسمی ایفا می‌کند (Howie et al .1994; Beshlawy et al. 2005). آپوپتوز به‌عنوان مکانیسمی جهت مقابله با توسعه خون‌سازی غیرموثر در نظر گرفته می‌شود (Pootrakul et al. 2000; Kong et al. 2004; Antoine Ribeil j et al. 2013). همانگونه که در بیماران بتا تالاسمی نشان داده شد تجمع زنجیره آلفا گلوبین مرگ برنامه‌ریزی شده سلول را در رده‌های ارتیروئید تشدید می‌کند (Yuan et al. 1993; Paszty et al. 1996; Mathias et al. 2000; Cantis et al. 2000; Schrier 2002). در مورین بتا تالاسمی همبستگی مستقیم بین توسعه خون‌سازی غیر موثر با بسط آپوپتوز اریتروئید به اثبات رسیده است (Paszty et al. 1996). پیشنهاد می‌شود ممکن است دلیل افزایش آپوپتوز در بیماران Hb CS/CS، تجمع α^{CS} باشد و همانند α^{A} موجب افزایش آپوپتوز در مرحله پیش‌سازهای اریتروئید شود (Schrier et al. 1997 ; Loo and Rillema 1998; Mathias et al. 2000). به هر حال تجمع بتاگلوبین ممکن است موجب افزایش ملایم آپوپتوز در پیش‌سازهای اریتروئید در بیماری هموگلوبین H شود (Cantis et al .2000). باتوجه به رابطه مستقیمی که بین آسیب اکسیدان و آپوپتوز وجود دارد، پیشنهاد می‌شود رادیکال‌های آزاد اکسیژن به عنوان محصول تنش‌های اکسیدان یکی از مهمترین عوامل القا آپوپتوز باشند (Hockenbory et al. 1993). وقتی نمونه‌های تحت تابش اشعه در محیط کشت به مدت ۴۸ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در انکوباتور CO_2 دار نگهداری شد میزان آپوپتوز به طور بسیار چشمگیری نسبت به زمان صفر افزایش یافت و این افزایش در افراد حامل خاموش بطور معنی‌داری بیشتر از افراد سالم بود. این مشاهدات ممکن است ناشی از حساسیت بیشتر اریتروسیت‌های افراد تالاسمی به شوک اسمزی، آسیب های ناشی از ROS و تنش‌های اکسیداتیو باشد که منجر به افزایش آپوپتوز می‌شود. بعد از تیمار با ۳ گری اشعه گاما در زمان صفر میزان آپوپتوز هیچگونه تفاوت معنی‌داری با حالت بدون تیمار با اشعه در زمان صفر نداشت ولی بعد از تیمار با اشعه پس از ۴۸ ساعت نگهداری در محیط کشت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، میزان آپوپتوز بطور قابل ملاحظه‌ای در مقایسه با نمونه‌های بدون تیمار با اشعه در زمان صفر افزایش یافت. افزایش میزان آپوپتوز پس از قرار گرفتن انواع مختلف سلولی در معرض اشعه گاما به وسیله محققین مختلف گزارش شده است (Allan 1992; Cregan et al.1999; Kojima et al. 2002; Lang et al .2002; Lee et al. 2005; Tarang 2012). مشاهده رخداد آپوپتوز متعاقب پارگی‌های دو رشته DNA قویا پیشنهاد می‌کند که آسیب‌های DNA ناشی از اشعه در القا آپوپتوز نقش دارد. بخش عمده‌ای از پارگی‌های تک رشته‌ای و دو رشته‌ای DNA بواسطه تشکیل رادیکال‌های هیدروکسیل ایجاد می‌شود (Uma and Sharma 1990; Siddiqi and Bothe 1987). همچنین ممکن است افزایش میزان آپوپتوز بعد از تیمار ۳ گری اشعه گاما پس از ۴۸ ساعت بدلیل القا آسیب در DNA بواسطه تابش اشعه گاما باشد. این مشاهدات نشان می‌دهد که لکوسیت نمونه‌های آلفا تالاسمی نوع حامل خاموش در مقایسه با افراد سالم به آسیب‌های اکسیداتیو DNA که منجر به القا آپوپتوز می‌شود، احتمالا مستعدترند (Tarang et al. 2009). بنابراین دور نگهداشتن این بیماران از مواد فیزیکی و شیمیایی که آسیب‌های اکسیداتیو DNA ایجاد می‌کنند، ممکن است به بهبود مدیریت این بیماران کمک کند.

منابع

Agarwal S (1994) Characterization of beta-thalassemia mutation in 57 beta-thalassemia families seen at luknow. Indian Journal of Medical Research 100: 106-110.

Alan RC, Renzo G, Dudley J P, Melody JC, Elliott V (2004) Thalassemia. Hematology 1:14.

Allan DJ (1992) Radiation induced apoptosis; its role in a MADCat (mitosis- apoptosis- differentiation- calcium toxicity) scheme of toxicity mechanisms. International Journal of Radiation Biology 62: 145-152.

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2026-11-25]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1393.9.4.4.9]

Annopoulous stamatoy G (1994) Molecular basis of Blood Disease. W.B. Sanders Philadelphia 174-205.
Antoine Ribeil J, Benoit Arlet J, Dussiot M, Cruz Moura I, Courtois G, Hermine O (2013) Review Article Ineffective Erythropoiesis in β-Thalassemia. Scientific World Journal 2013:1-11.
Asha S (2004) Thalassemia syndromes. Indian Journal of Medical Sciences 58: 445-449.
Barquinero JF, Knehr S, Braselmann H, Figel M, Bauchinger M (1998) DNA proportional distribution of radiation-induced chromosome aberrations analysed by fluorescence in situ hybridization painting of all chromosomes of a human female karyotype. International Journal of Radiation Biology 74: 315-323.
Beris P, Rgis D, Philippe E (1995) Prevention of beta-thalassemia major and Hb Bart's Hydrops Fetalis Syndrome. Seminars in Hematology 32: 244-261.
Beshlawy AEL, Seoud H, Ibrahim A, Youssry I, Gabre H, Isma'eel H, Aoun E, Taher A (2005) Apoptosis in Thalassemia major Reduced by Butyrate Derivative. Acta Haematologica 114: 155-159.
Boreham DR, Gale KL, Maves SR, Walker JA, Morrison DP (1996) Radiation-induced apoptosis in human lymphocytes: Potential as a biological dosimeter. Health Physics 71: 685-691.
Brown JM, Evans J, Kovacs MS (1992) The prediction of human tumour radiosensitivity in situ: an approach using chromosome aberrations detected by fluorescence in situ hybridization. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 24: 279-286.
Bunn H, Franklin B, Bernard G (1989) Hemoglobin molecular, Genetic and Clinical Aspects. W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA 322-350.
Cantis F, Tabelline L, Lucarelli G, Buffi O, Tonucci P, Persine B (2000) The importance of erythroid expansion in detecting the extent of apoptosis in erythroid precursors in patients with β- thalassemia major. Blood 96: 3624-3629.
Caspersson T, Haglund V, Lindell B, Zech L (1972) Radiation-induced non-random chromosome breakage. Experimental Cell Research 75: 541-543.
Cregan SP, Smith BP, Brown DL, Mitchel RE (1999) Two pathways for the induction of apoptosis in lymphocytes. International Journal of Radiation Biology 75: 1069-1086.
Czene S, Testa E, Nygren J, Belyaev I (2002) Harms-Ringdahl M DNA fragmentation and morphological changes in apoptotic human lymphocytes. Biochemical and Biophysical Research Communication 294: 872-878.
Dubos C, Viegas-Pequignot E, Dutrilaux B (1978) Localization of gamma ray-induced chromatid breaks using three consecutive staining techniques. Mutation Research 49: 127-131.
Fertil B, Deschavann PJ, Fertil B (1996) A review of human cell radiosensitivity invitro. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 34: 251-66.
Hecht F, McCaw BK (1975) Evidence for a consistent chromosomal abnormality in ataxia telangiectasia. American Journal of Human Genetics 25: 32-33.
Hockenbory DM, Zoltan N, Xiao Ming Y (1993) Bcl-2 functions in an antioxidant pathway to prevent apoptosis. Cell 75: 241-251.
Holmberg M, Jonasson J (1973) preferential location of X-ray-induced chromosome breakage in the R-bands of human chromosomes. Hereditas 74: 57-68.
Honig George R, Junius G, Adams I (1986) Human Hemoglobin Genetics. springer-Verlag, New York, USA 1-66.
Howie SEM, Harrison DJ, Wyllie AH (1994) Lymphocyte apoptosis. Mechanisms and implications in disease. Immunological Reviews 141: 142-156.
Jingzhong L, Mei Y, Zhangyong W, Lirong W, Yan Z, Bai X (2006) Molecular diagnosis of α- thalassemia by combining real-time PCR with SYBR Green 1 and dissociation curve analysis. Translational Research 148: 6-12.
Johnson KL, Breener DJ, Nath J, Tucker JD, Geard CR (1999) Radiation-induced break point misrejoining in human chromosomes: random of non-random? International Journal of Radiation Biology 75: 131-141.
Kano Y, Little JB (1986) Site-specific chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. Human Genetics 55: 89-98.
Kojima Y, Hondo T, Zhao QL, Shoji M, Futatsuya R (2002) Protective effects of cimetidine on radiation-induced micronuclei and apoptosis in human peripheral blood lymphocytes. Free Radical Research 36: 255-63.
Kong Y, Zhou S, Kihm AJ, Katein AM, YU X, Gell DA, Mackay JP, Adachi K, Foster-Brown L, Louden CS, Gow AJ, weiss MJ (2004) Loss of α- hemoglobin-stabilizing Protein impairs erythropiesis and exacerbates β-thalassemia. Clinical Investigation 114: 1457-1466.
Kovacs MS, Evans JW, Johunstone IM, Brown JM (199) Radiation-induced damage, repair and exchange formation in different chromosomes of human fibroblasts determined by fluorescence in situ hybridization. Radiation Research 137: 3443.
Krishnaja AP, Sharma NK (1994) Heterogeneity of chromosome damage in beta-thalassaemia traits. An evaluation of spontaneous and gamma-ray-induced micronuclei and chromosome aberrations in lymphocytes in vitro after G0 and G2 phase irradiation. International Journal of Radiation Biology 66: 29-39.
Krishnaja AP, Sharma NK (1995) Heterogeneity in chemical mutagen-induced chromosome damage after G2 phase exposure to bleomycin, ara-c and gentian violet in cultured lymphocytes of beta-thalassemia traits. Mutation Research 331: 143-148.
Lang KS, Roll B, Myssina S, Schittenhelm M, Scheel-walter HG, Kanz L, Fritz J, Lang F, Huber SM, Wieder T (2002) Enhanced erythrocyte apoptosis in sickle cell anemia, thalassemia and glucose-b-phosphate dehydrogenase deficiency. Cellular Physiology and Biochemistry 12: 365-372.
Lee CL, Kamra OP (1981) The pattern of radiation-induced transmissible aberrations in ahuman cell culture. Human Genetics 57: 380-384.

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2026-11-25]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1393.9.4.4.9]

Lee YJ, Lee DH, Cho Ck, Chung HY, Bae S, Jhon GJ, Soh JW, Jeoung Dl, Lee SJ, Lee Ys (2005) HSP25 inhibits radiation-induced apoptosis through reduction of PKC delta-mediated ROS production. Oncogene 24: 3715-25.
Loo DT, Rillema JR (1998) Measurement of cell death. Methods in Cell Biology 57: 251-264.
Malaise EP (1981) Inherent cellular radiosensitivity as a basic concept for human tumor radiotherapy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics 7: 621-29.
Mathias LA, Fisher TC, Zeng L, Meiselman HJ, Weinberg KI, Hiti AL, Malik P (2000) Ineffective erythropoiesis in β- thalassemia major is due to apoptosis at the Polychromatophilic normoblast stage. Experimental Hematology 28: 1343-1353.
McKay M, Peters L (1997) Genetic determination of radiation response. International Journal of Radiation Biology 72: 225-229.
Mendelsohn M.L, Mayall B.H, Bogart E, Moore D.H, Perry II and B.H (1973) DNA content and DNA based centromeric index of the 24 human chromosomes. Science 179: 1126-1129.
Mozdarani H (2008) Cytogenetic bio-indicators and their implications in biomonitoring individuals exposed to chronic and low doses of ionizing radiabion. International Journal of Low Radiation 5:123-132.
Mozdarani H, Ghoraeian P (2008) Modulation of gamma ray induced apoptosis jn human peripheral blood leukocytes by famotidine and vitamin C. Mutation Research 649: 71-78.
Old JM (1994) Investigation and diagnosis of haemoatologyical defects, Molecular diagnostics. Ralph Rapley and Matthew R. Walker, Opxford Blackwell Science, England 180-194.
Palmieri L, Ronca F, Malengo S, Bertelli A (1994) Protection of β- thalassemia erthrocytes from oxidative stress by propionyl carnitine. International Journal of Tissue Reaction 16: 121-129.
Pandita TK, Gregoire TK, Dhingra K, Hittelman WN (1994) Effect of chromosome size on aberration levels caused by gamma as detected by fluorescence in situ hybridization. Cytogenetics and Cell Genetic 67: 94-101.
Paszty C, Naria M, Rubin EM, et al (1996) A Viable murine model of severe β- thalassemia: exploration of the role of programmed cell death (PCD) in ineffective erythropoiesis (IE). Blood 88: 596.
Pootrakul P, Sirankapracha P, Hemsorach S, Moungsub W, Kumbunlue R, Piangitjagum A, Wasi P, Ma L, Schrier S L (2000) A correlation of erythrokinetics, ineffective erythropoiesis, and erythroid Precursor apoptosis in Thai patients with thalassemia. Blood 96: 2606-2612.
Radha S, Marimuthu KM (2003) Syndrome-related chromosome-specific radiation-induced break point of various inherited human metabolic disorders. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis 538: 133-143.
Romm H, Stephan G (1990) Chromosome analysis-a routine method for quantitative radiation dose assessment. Kernetechnik 55: 219-225.
Sabatier L, Muleris M, Prieur M, Alachakar W, Hoffschir F, Prod`home-Ricoul M, Gerbault-Seureau M, Viegas-Pequignot E, Dutrillaux B (1989) Specific sites of chromosomal radiation- induced rearrangements,in: G.Jolles,A. Cordier (Eds.), New Trends in Genetic Risk Assessment, Academic Press, New York, USA 213-224.
Schrier SL (2002) Pathophysiology of thalassemia. Current Opinion in Hematology 2: 123-126.
Schrier SL, Bunyaratvej A, Khuhapinant A, Fucharoen S, Aljurf M, Snyder LM, Keifer CR, Ma L, Mohandas N (1997) The unusual Pathobiology of hemoglobin constant spring red blood cells. Blood 89: 1702-1769.
Shiner E, Rachmilewitz (1990) Oxidative denaturation of red blood cells in thalassemia. Seminar Hematology 27: 70-76.
Siddiqi MA, Bothe E (1987) Single and double strand break formation in DNA irradiated in aqueous solutions: dependence on dose and OH radical scavenger concentration. Radiation Research 112: 449-63.
Tarang A (2006) Study of thalassemia in Guilan provence.M.S thsese, Thehran University, Thehran, Iran. (In Farsi).
Tarang A (2012) Aberrations and Apoptosis induced in the Leukocytes of Hemoglubin H Disease Individuals after Irradiation. Journal of Guilan University of Medical Sciences 22:1-12. (In Farsi).
Tarang A, Mozdarani H (2012) Random frequency of radiation induced aberration in Individuals chromosomes of lymphocytes of α- Thalassemia Variants patiants. Interventional Medicine and Applied Science 4:85-91.
Tarang A, Mozdarani H, Akbari MT (2009) Frequency of Background and Radiation- induced Apoptosis in Leukocytes of Individuals with α- Thalassemia Variants, Assessed by the Neutral Comet Assay. Hemoglubin 33:247-57.
Thompson C (1995) Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. Science 267: 1426-1462.
Tuker JD, Senft JR (1994) Analysis of naturally occurring and radiation-induced break point location in human chromosomes 1, 2 and 4. Radiation Research 140: 31-36.
Uma Devi P, Sharma AS (1990) Mouse bone marrow response to low doses of whole body gamma irradiation: induction of micronuclei. International Journal of Radiation Biology 57: 97-101.
Venkatachalam P, Paul SFD, Mohankumar MN (1999) Higher frequency of dicentrics and micronuclei in peripheral blood lymphocytes of cancer patients. Mutation Research 425:1-8.
Wilkins RC, Wilkinson D, Maharaj HP, Bellier PV (2002) Cybulski MB, Mclean JRN. Differential apoptotic response to ionizing radiation in subpopulations of human white blood cells. Mutation Research 513: 27-36.
Wojewodzka M, Gradzka I, Buraczewska I (2002) Modified neutral comet assay for human lymphocytes. Nukleonika 47: 1-5.
Yuan J, Anglucci E, Lucarelli G (1993) Accelerated programmed cell death in erythroid precursors of patients with severe β- thalassemia. Blood 82: 374-377.
Yunis JJ, Soreng AL (1984) Constitutive fragile sites and cancer. Science 226: 1199-1204.

[Downloaded from mg.genetics.ir on 2026-11-25]
[DOR: 20.1001.1.20084439.1393.9.4.4.9]