

ORIGINAL RESEARCH PAPER

## Effect of Exposure to Ionizing Radiation on Biomarker of Oxidative Damage of DNA

Farhad Forouharmajd<sup>1</sup>, Azam Salehi<sup>2,\*</sup>, Karim Ebrahimpour<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Department of Occupational Health Engineering, School of Public Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>2</sup> Department of Occupational Health Engineering, School of Public Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

<sup>3</sup> Department of Environmental Health Engineering, School of Public Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Received: 2019-03-13

Accepted: 2021-04-24

### ABSTRACT

**Introduction:** one of the most important complications of exposure to ionizing radiation is emergence of cancer tumors, which happens as a result of oxidative DNA. Therefore, the present study was conducted, aimed to measuring 8-DIHYDROxy- 2'- DEOXYGUANOSINE (8-OHdG) level in radiographers' urine as oxidative damage biomarker, as well as comparing this biomarker with cumulative effective doses.

**Material and Methods:** In the present study, the samples were selected into two categories, 35 of whom were from different radiography groups (including nuclear medicine, radiology, radiotherapy, CT scan), and 35 subjects were from the staff, who had no exposure to radiation. The results of the film badge were gathered from the hospitals. Since film badge monitoring period was found to be 2 months, the collective effective dose was obtained according to the respective formula for 30 last period and 6 last period. Then, at the end of the work shift, the urine samples were taken to determine the 8-OHdG concentration. The samples were obtained via the SPE (solid-phase extraction) method. After that, the 8-OHdG concentration was read by the GC/MS analyzer. Finally, the data extracted from the 8-OHdG concentration and the collective effective dose of the radiation were analyzed by SPSS software.

**Results:** The results showed an increase in the level of 8-OHdG, as one of the oxidative biomarkers in the body of radiographers, but the level of 8-OHdG showed a direct relation in the body of the radiographers with an average collective effective dose of radiation in the last 30 as well as the last 6 periods.

**Conclusion:** Observing the radiation protection principles by radiation workers results in decreased radiation and, in turn, reduces the level of oxidative stress, thus, reducing the potential effects of radiation.

**Keywords:** Radiography staff; Collective effective dose; 8-Dihydroxy2'- DEOXYGUANOSIN

### 1. INTRODUCTION

Despite the benefits of ionizing radiation in the diagnosis and treatment of diseases, they are potential hazards from the perspective of radiation protection. There is a long history of exposure to radiation and increased incidence of malignancies and cancer. The ICRP Commission has offered the rates of collective dosage to optimize the radiological protection. This unit is usually used to obtain a possibility and the generalized estimation of the occurrence of cancer and hereditary problems in a known population. It is also used for the rough comparison of the created biological

effects due to the various ionizing radiation in a certain population or a group. In addition, ionizing radiation, as a toxicant and carcinogen agent, can produce reactive oxygen species followed by severe oxidative and DNA damage.

8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) is one of the main modified alkaline products of DNA. Various methods have been developed for quantitative measurement of 8-OHdG and 8-oxodG in human DNA specimens, which include HPLC, GC/MS, the chemistry of immunity, and ELISA test. Since all of the occupied radiography staff in the radiology, radiation therapy, CT scan and nuclear medicine sections are in contact with the

\* Corresponding Author Email: [salehiazam113@gmail.com](mailto:salehiazam113@gmail.com)



Variable	Radiography staff (n=35)	non-radiation worker (n=35)
Age(year): Mean $\pm$ SD Range	40.6 $\pm$ 8.6 26-56	41.6 $\pm$ 6.7 29-55
Sex: Male Female	19 (54.3%) 16 (45.7%)	22 (62.9%) 13 (37.1%)
work experience(year) Mean $\pm$ SD Rang	15.8 $\pm$ 8.6 3-29	16.1 $\pm$ 7.5 2-30

ionizing radiation, this study aimed to determine the level of 8-OHdG in the urine of these people and to compare it with the mean collective effective dose to find out the biological effects of ionizing radiation which may contribute to optimizing the radiation protection.

## 2. MATERIAL AND METHODS

This study consisted of four different sections:

Section 1: In this cross-sectional study, 70 subjects were selected in two groups, 35 of whom were selected from the different radiography staff working in four state hospitals in the city of Isfahan, including the ones in the nuclear medicine (6 people), radiotherapy staff (8 people), radiology personnel (10 people) and CT-scan personnel (11 people) as the group exposed to different ionizing radiation, and 35 non-radiation workers were selected among Isfahan Medical Science University staff as the control group (the group that had no exposure to ionizing radiation).

Section 2: This section included collecting the results of the film badge belonging to each radiation worker from the corresponding hospitals and calculating the collective effective dose. For this purpose, the selected hospitals were visited, and the necessary coordination with the management team was performed. Then, the results of the film badges related to all the required personnel were obtained. Since the film badge determines the effective dose of each radiographer, the collective effective dose was obtained according to the following formula. Section 3: The urine samples in both groups were analyzed. a. Urine samples were taken from the selected personnel at the end of their shift work. b. The concentration of creatinine in the urine was measured in an approved medical laboratory using its commercial kit purchased from Sigma

group	Mean $\pm$ SD (ng/mg of creatinine)	P-value
Radiography staff	259.4 $\pm$ 31.07	0.003*
non-radiation worker	141.1 $\pm$ 21.8	

Diagnostics (St. Louis, MO, USA), based on the Slot method.

c. Preparation and urine samples clean-up were performed according to a previously described method with some modifications.

d. The analysis was performed on a quadruple Agilent GC-MS D: model 7890A (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA) coupled to a mass selective detector model 5975C inert, equipped with a split/splitless injector. Quantification was performed at the selected ion monitoring (SIM) mode based on the selection of mass peaks with the highest intensity for 8OHdG to gain the highest possible sensitivity, ( $m/z$  207). Section 4: Statistical analysis: The data from the demographic checklist as well as the results of 8-OHdG concentration in both groups were analyzed using SPSS software.

## 3. Results and Discussion

The results of this study showed that the concentration of 8-OHdG in the urine of the radiographers group (with the average 259.4  $\pm$  31.07 ng / mg of creatinine) was significantly different from that in the group of non-radiation workers (with the average 141.1  $\pm$  21.8 ng/ mg of creatinine) ( $P = 0.003$ ).

Regarding the similarity between the two groups of radiographers and non-radiation workers in terms of sex, age, work experience and also elimination of any factor in both groups that contradict the inclusion criteria to the study, it can be concluded that the ionizing radiation was effective in the increased level of 8-OHdG, as one of the oxidative biomarkers in the body of the radiographers..

According to the results of this study, the level of 8-OHdG has a direct relation in the body of the radiographers with an average collective effective dose of radiation in the last 30 as well as the last 6 periods ( $P=0.009$ ).

#### 4. CONCLUSION

Observing the radiation protection principles by radiation workers results in decreased radiation

which could in turn reduce the level of oxidative stress, followed by reducing the potential effects of radiation.

## بررسی ارتباط بین دوز موثر تجمعی پرتو با غلظت ۸-هیدروکسی-۲-دئوکسی گوانوزین در ادرار پرتوکاران شاغل در بیمارستانهای اصفهان

فرهاد فروهر مجد<sup>۱</sup>، اعظم صالحی<sup>۲\*</sup>، کریم ابراهیم پور<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> دانشکده بهداشت، گروه مهندسی بهداشت حرفه ای، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۲</sup> دانشکده بهداشت، گروه مهندسی بهداشت حرفه ای، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

<sup>۳</sup> دانشکده بهداشت، گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۲/۲۲، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۲/۰۴

### چکیده

**مقدمه:** یکی از مهمترین عوارض مواجهه با اشعه یونیزان تومورهای سرطانی است که در اثر آسیب اکسیداتیو DNA رخ می دهد. از آنجایی که پرتوکاران بیشترین تماس و دوز تجمعی اشعه یونیزان را دارند، بررسی میزان استعداد ابتلا به سرطان در این قشر از ضرورت بالایی برخوردار است. بنابراین مطالعه حاضر با هدف اندازه گیری سطح ۸-هیدروکسی ۲-دئوکسی گوانوزین (8-OHdG) ادرار کارکنان پرتوکاران شاغل در بیمارستانها و مراکز درمانی به عنوان بیومارکر آسیب اکسیداتیو و مقایسه آن با میزان دوز موثر تجمعی پرتو انجام گرفت.

**روش کار:** در این مطالعه مقطعی ۷۰ نمونه در دو گروه (۳۵ نفر پرتوکار شامل گروههای پزشکی هسته ای، رادیوتراپی، رادیولوژی و سی تی اسکن و ۳۵ نفر غیرپرتوکار) جهت مطالعه انتخاب شدند. ابتدا نتایج فیلم بچ از بیمارستانها جمع آوری گردید. از آنجائیکه هر دوره پایش فیلم بچ دوماه است و باتوجه به فرمول مربوطه، دوز موثر تجمعی پرتو جهت ۶ دوره گذشته (یکسال گذشته) و ۳۰ دوره گذشته (۵ سال گذشته) بدست آمد. سپس در پایان شیفتهای کاری نمونه ادرار هر دو گروه جهت تعیین غلظت 8-OHdG گرفته شد. نمونه ها به روش SPE (solid-phase extraction) استخراج شدند و بعد از آن غلظت ماده مذکور توسط دستگاه GC/MS قرائت گردید. نهایتاً داده های حاصل از تعیین غلظت 8-OHdG و دوز موثر تجمعی پرتو از طریق نرم افزار SPSS تحلیل شد.

**یافته ها:** نتایج بدست آمده نشان داد که پرتویونیزان ضمن اینکه بر افزایش سطح 8-OHdG به عنوان یکی از بیومارکرهای اکسیداتیو در بدن پرتوکاران تاثیر داشته است بلکه سطح 8-OHdG در بدن پرتوکاران با میانگین دوز موثر تجمعی پرتو در ۳۰ دوره گذشته و ۶ دوره گذشته نیز ارتباط مستقیم دارد. ( $P=0,009$ )

**نتیجه گیری:** رعایت اصول حفاظت پرتویی از سوی پرتوکاران منجر به کاهش پرتوگیری و به نوبه خود موجب کاهش سطح استرس اکسیداتیو و در نتیجه کاهش اثرات احتمالی پرتو میگردد.

**کلمات کلیدی:** پرتوکاران، دوز موثر تجمعی پرتو، ۸-هیدروکسی-۲-دئوکسی گوانوزین

## مقدمه

به دلیل اجتناب ناپذیر بودن تشخیص و درمان بسیاری از ناهنجاریها با استفاده از پرتوهای یونیزان و منافع منحصر به فرد آن، عدم استفاده از این پرتوها سلامت جامعه را به خطر می اندازد. با وجود منافی که پرتوهای یونیزان در تشخیص و درمان بیماریها دارند، از دیدگاه حفاظت در برابر پرتو منشأی خطرات بالقوه ای هستند. در مورد رابطه بین پرتوگیری و افزایش بروز بدخیمی ها و سرطان سابقه ای بسیار طولانی وجود دارد (۱) بیماران زیادی تحت رویه های تشخیصی و درمانی در بخش رادیولوژی و اشعه درمانی قرار می گیرند. علیرغم فواید بالینی آشکار برای بیماران، پیچیدگی رویه های اشعه درمانی موجب می شود که تماس اشعه به صورت تجمعی زیاد شود. (۲) به منظور بهینه سازی محافظت رادیولوژیک، کمیسیون ICRP مقادیر دوز تجمعی را معرفی کرد. دوز موثر تجمعی پرتو عبارتست از حاصلضرب دز موثر میانگین برای هر نفر از یک گروه و یا جمعیت در تعداد نفراتی که مورد تابش قرار گرفته اند. این واحد معمولاً برای بدست آوردن یک احتمال و تخمین کلی از ایجاد سرطان و نواقص ارثی در یک جمعیت مورد استفاده قرار میگیرد و همچنین برای مقایسه تقریبی تاثیرات بیولوژیکی ایجاد شده در اثر پرتوهای یونیزان مختلف در یک جمعیت و گروه نیز بکار می روند (۳) این مقادیر نشان دهنده گروهی از افراد می باشند که در معرض تشعشع و دوره تشعشع قرار گرفته اند. اسم خاصی که برای مقدار دوز تجمعی استفاده می گردد man sievert است. هدف دوز تجمعی عمل به عنوان ابزاری در بهینه سازی محافظت رادیولوژیکی است. دوز موثر تجمعی ابزاری مفید برای محافظت تشعشعی شغلی است (۴) متوسط دوز موثر تجمعی در واحدهای رادیولوژی که تست های تشخیصی مختلف انجام می دهند، متغیر است و در بعضی تست های تشخیصی بالاتر است، مثل تکنسین های مداخلات فلورسکوپی هدایت شده در معرض دوز نسبتاً بالاتری نسبت به تست های تشخیصی و پرتو درمانی دیگر قرار می گیرند (۵) پایش اشعه برای کلیه پرسنل پرتوکار

الزامی است تا در صورت لزوم تعدیل کاری انجام شده و ایمنی کارکنان رعایت شود. پایش اشعه به دو شیوه انجام می شود، اندازه گیری با دوز سنج محیطی که در بخش های رادیولوژی نصب می شود و شیوه دوم اندازه گیری دوز اشعه شخصی است که در آن شخص دستگاه دوزیتر را به بدن خود وصل می کند (۶) تابش اشعه یونیزان می تواند رادیکال های آزاد را تولید کند که موجب آسیب اکسیداتیو سلولی DNA و همیاری با وقوع سرطان می شود. (۷) تجمع آسیب DNA ناشی از رادیکال های آزاد می تواند یک واقعه کشنده برای ارگانسیم باشد. افزایش سطح پایه اکسیداسیون DNA با بیماری های مختلفی از جمله دیابت ملیتوس، سرطان، بیماری دژنراتیو سیستم عصبی، بیماری های ترمینال کلیوی همراه است (۸).

۸-هیدروکسی-۲-دی اکسی گوانوزین (8-OHdG) یکی از اصلی ترین محصولات بازی تعدیل شده DNA است. تشکیل 8-OHdG در سرم، لکوسیت ها و ادرار غالباً برای بررسی سطح استرس اکسیداتیو در انسان اندازه گیری می شود. این ترکیب یک ماده سرطانزای شناخته شده است که با تیمدین جفت شده و تبدیل  $G:C \rightarrow T:A$  رخ می دهد. تصور بر این است که افزایش استرس اکسیداتیو با تشکیل تومور همراه است (۹) بنابراین تعیین سطح 8-OHdG می تواند میزان استعداد شخص برای ابتلا به بافت توموری و سرطان را مشخص کند. (۱۰) روش های گوناگونی برای اندازه گیری کمی 8-OHdG و 8-oxodG در نمونه های DNA انسانی ایجاد شده است که شامل HPLC، GC/MS، بافت شیمی ایمنی و تست ELISA است (۸). حساس ترین روش اندازه گیری FPG (آنزیم فورمامیدوپیریمیدین گلیکولاز DNA) و CG/MS است (۱۱). هرچند روش های دیگری برای اندازه گیری سطح 8-OHdG و 8-oxodG در مایعات زیستی انسان از قبیل ادرار، سرم، پلاسما و خون وجود دارد. اسپکترومتری توده ای (MS)، تشخیص الکتروشیمیایی (EC) و روش های مبتنی بر ELISA برای تجزیه ضایعات DNA از ادرار استفاده می شود (۱۲)

کنندگان گرفته شد. ابتدا توسط یک چک لیست اطلاعات دموگرافیک شرکت کنندگان شامل (جنس، سن، سابقه کار و نوع گروه شغلی) جمع آوری گردید. مراحل انجام کار شامل ۳ قسمت بود:

جمع آوری نتایج فیلم بچ متعلق به هر پرتوکار از بیمارستان مربوطه و محاسبه دوز موثر تجمعی

جهت این امر به بیمارستانهای منتخب مراجعه شد و پس از هماهنگیهای لازم با مدیریت نتایج فیلم بچ کلیه پرسنل دریافت گردید. با توجه به اینکه فیلم بچ ها دوز موثر دریافتی هر پرتوکار را مشخص میکنند، با جمع آوری نتایج دوز موثر پرتو در ۶ دوره گذشته و ۳۰ دوره گذشته کاری هر پرتوکار (از آنجا که هر دوره پایش فیلم بچ برابر ۲ ماه است، بنابراین ۶ دوره گذشته برابر با ۱ سال گذشته و ۳۰ دوره گذشته همان ۵ سال گذشته است) و از طریق محاسبات، دوز موثر تجمعی طبق فرمول زیر (۱۴) برای گروه پرتو کاران ۳۵ نفر [ بدست آمد.

$S = \sum E_i \cdot N_i$  که E میانگین دوز موثر در زیرگروه جمعیت i (جمعیت پرتوکاران بیمارستان شامل چهار زیر گروه پزشکی هسته ای، رادیوتراپی، رادیولوژی و سی تی اسکن) و  $N_i$  تعداد افراد در هر زیرگروه است.

جمع آوری و آنالیز نمونه های ادرار در هر دو گروه:

مواد

استاندارد 8-OHdG, 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (N-methyl-trifluoroacetamide, N-(trimethylsilyl) trifluoroacetamide, MSTFA) از شرکت سیگما (Louis, MO, USA) خریداری شد. محلولهای مخصوص HPLC و GC شامل متانول و اسید فرمیک (۰.۹۸٪) از شرکت MERK تهیه گردید.

جمع آوری نمونه های ادرار

معیارهای ورود به مطالعه در هر دو گروه پرتوکار و غیرپرتوکار از طریق چک لیستی بررسی گردید. در صورت

افزایش فزاینده کاربرد تجهیزات رادیولوژیک، گسترش راهبردهای درمانی رادیولوژیک، افزایش در دسترس قرار گرفتن استفاده از اشعه یونیزان برای اهداف درمانی موجب شده است که بررسی و شناخت مجدد در مورد تاثیر بیولوژیک دوزهای بالا و پایین اشعه یونیزان ضرورت پیدا کند. شواهد اپیدمیولوژیک و مشاهدات تجربی گویای وجود رابطه بین پرتوگیری و افزایش بروز بدخیمی هایی مانند سرطان و لوکمیا است (۱۳).

از آنجایی که کلیه پرسنل پرتوکار شاغل در بخش های رادیولوژی، پرتو درمانی، سی تی اسکن و پزشکی هسته ای در تماس با اشعه یونیزان قرار دارند، بررسی میزان استعداد ابتلا به سرطان در این قشر از ضرورت بالایی برخوردار است. بنابراین مطالعه حاضر با هدف اندازه گیری سطح 8-OHdG ادرار پرتوکاران به عنوان بیومارکر آسیب اکسیداتیو و تعیین ارتباط آن با سطح دوز موثر تجمعی پرتوهای یونیزان دریافتی انجام شد.

### روش کار

در این مطالعه مقطعی تعداد ۷۰ نمونه دردوگروه کنترل و مورد جهت مطالعه انتخاب شدند. ۳۵ نفر از پرسنل گروههای مختلف پرتوکار شاغل در ۴ بیمارستان دولتی شهر اصفهان شامل گروه پزشکی هسته ای (۶ نفر)، رادیوتراپی (۸ نفر)، رادیولوژی (۱۰ نفر) و سی تی اسکن (۱۱ نفر) به عنوان گروهی که در معرض انواع پرتوهای یونیزان قرار داشتند و ۳۵ نفر پرسنل غیر پرتوکار از بین کارمندان دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به عنوان گروهی که هیچ گونه مواجهه شغلی با پرتو یونیزان نداشتند، انتخاب شدند. با توجه به محدودیت در تعداد پرتوکاران موجود در بیمارستانهای دولتی شهر اصفهان خصوصا گروههای رادیوتراپی و پزشکی هسته ای و عدم همکاری بیمارستانها و مراکز خصوصی، حداقل نمونه ۳۵ نفر پرتوکار و ۳۵ نفر غیر پرتوکار محاسبه گردید.

پس از هماهنگی با مدیریت بیمارستانها، رضایت نامه آگاهانه با کد اخلاق IR.MUI.REC.1396.3.293 از هریک از شرکت کنندگان گرفته شد از هریک از شرکت

داخل کارتریج عبور نمود. بعد از آن ۵ میلی لیتر از اسید فرمیک ۲۰ mM به هر کارتریج اضافه گردید و با همان سرعت عبور داده شد. سپس در پایان محلول نهائی شامل ۵ میلی لیتر متانول ۱۷٫۵٪ (v/v) در اسید فرمیک برای جداسازی 8-OHdG به هر کارتریج اضافه گردید. بعد از مراحل جداسازی و تصفیه برای جلوگیری از آلودگی هم زمان و بهینه سازی، کارتریج ها تحت خلا کاملا خشک شدند. جهت این امر ابتدا مقادیر جمع آوری شده 8-OHdG در دمای ۸۰°C منجمد شده و با دستگاه خشک کن منجمد ساز (operon Spanish company, FDU\_8612) خشک شدند. هر کارتریج برای جداسازی و تصفیه یک نمونه ادرار مورد استفاده قرار گرفت. در ادامه به هریک از نمونه های خشک شده ۵۰ μl مشتق ساز (Acetonitrile/MSTFA, 1:1, v/v) اضافه شد. نمونه ها داخل گرمخانه به مدت ۱ ساعت در دمای ۸۰°C قرار گرفتند. ۲ μl نمونه جداسازی شده برای تزریق به دستگاه GC-MS آماده گردید.

#### آنالیز با GC-MS

آنالیز 8-OHdG، با استفاده از دستگاه کروماتوگرافی گازی (Agilent Technologies, Palo Alto, CA, USA) مجهز به آشکارساز طیف سنج جرمی مدل 7890A و اینجکتور مدل 5975C انجام شد. هلیوم با درصد خلوص ۹۹/۹۹٪ به عنوان گاز حامل با دبی ml/min ۲ استفاده شد. همچنین از ستون مدل DB-5MS جهت آنالیزها استفاده گردید که مشخصات آن بدین شرح می باشد: طول ستون ۶۰ متر، قطر داخلی ۰/۲۵ میلی متر و ضخامت ۰/۲۵ میکرومتر. شرایط دمایی دستگاه GC/MS نیز بدین شرح می باشد: دمای آون نگهداری دمای ۳۰۰°C برای ۵ دقیقه و در نهایت افزایش دما تا ۳۰۰°C با ۱۵°C/min به مدت ۴ دقیقه، دمای اینجکتور ۳۲۰°C و روش تزریق Split (Split ratio: 2:1) بود. به منظور افزایش حساسیت و دقت روش آنالیز، از مد SIM (Selected Ion Monitoring) بر اساس انتخاب جرم با فراوانی بیشتر ۲۰۷ [m/z] استفاده شد (۱۷).

ممانعت از دادن ادرار، مصرف سیگار، مصرف چای و قهوه در طول شیفت کاری، مصرف الکل، مصرف دارو حتی در چند روز قبل از نمونه گیری، ابتلاء به بیماریهای حاد و مزمن از قبیل (سرطان، دیابت، بیماریهای ترمینال کلیوی، بیماریهای دژنراتیو سیستم عصبی، فشار خون بالا و یا هر بیماری شناخته شده دیگری) و همچنین در گروه پرتوکار در صورت اشتغال در شغل دومی که مواجهه با پرتوهای یونیزان داشته باشند، نمونه ها از مطالعه خارج شدند و از پرسنلی که انتخاب شدند در پایان شیفت کاری نمونه گیری ادرار انجام گرفت. نمونه های ادرار بر روی یخ به آزمایشگاه انتقال داده شدند. ۲ سی سی از هر نمونه جهت تعیین غلظت کراتینین جدا گردید و به آزمایشگاه مورد نظر فرستاده شد [مرحله ۲-۳] و مابقی برای انجام مراحل آزمایش داخل فریز (-۸۰) درجه سانتیگراد (نگهداری گردید [مراحل ۲-۴ و ۲-۵]).

#### سنجش کراتینین ادرار

غلظت کراتینین ادرار با استفاده از کیت تجاری خریداری شده از سیگما (St. Louis, MO, USA) در یک آزمایشگاه طبی مورد تایید طبق روش Slot اندازه گیری شد (۱۵).

#### آماده سازی نمونه ها

آماده سازی و تمیز کردن نمونه های ادرار براساس روشی که قبلا اجرا شده است با اندک تغییرات انجام گرفت (۱۶). طبق این روش ابتدا نمونه های ادرار با اسید فرمیک [v/v, ۱:۱۰] اسیدی شده و در دمای ۴°C به مدت ۱ ساعت گرمخانه گذاری شدند و بعد با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ گردیدند. کارتریج های Waters Oasis® HLB (بسته ۶۰ میلی گرم) برای جداسازی و تصفیه استفاده شدند. کارتریج ابتدا با ۵ میلی لیتر متانول و سپس ۸ میلی لیتر اسید فرمیک ۲۰ mM (PH=۲٫۷۵) تیمار شد. ۵ میلی لیتر از هر نمونه ادراری که سانتریفیوژ شده داخل هر کارتریج ریخته شد و نمونه با دبی ۱ ml/min از



جدول ۱. داده های دموگرافیک مورد بررسی دو گروه

متغیر	گروه پرتوکار (تعداد=۳۵)	گروه غیر پرتوکار (تعداد=۳۵)
سن (سال) میانگین ± انحراف معیار رنج	۴۰/۶ ± ۸/۶ ۵۶-۲۶	۴۱/۶ ± ۶/۷ ۵۵-۲۹
جنس مرد زن	(۵۴٪/۳)۱۹ (۴۵٪/۷)۱۶	(۶۲٪/۹)۲۲ (۳۷٪/۱)۱۳
سابقه کاری میانگین ± انحراف معیار رنج	۱۵/۸ ± ۸/۶ ۲۹-۳	۱۶/۱ ± ۷/۵ ۳۰-۲

#### تحلیل داده ها

داده های حاصل از چک لیست دموگرافیک و همچنین نتایج غلظت 8-OHdG در ادرار هر دو گروه از طریق نرم افزار SPSS مورد تحلیل قرار گرفتند. داده های کیفی بر اساس تعداد و درصد بیان شد، و داده های کمی از نظر میانگین، انحراف استاندارد و رنج بیان شدند. نرمالیتی داده های کمی (اطلاعات مربوط به سن، سابقه کاری، دز موثر تجمعی پرتو و میانگین غلظت 8-OHdG) با آزمون Kolmogorov-Smirnov بررسی شد که نشان داد توزیع (سن، سابقه کار و غلظت 8-OHdG) نرمال و توزیع دز موثر تجمعی پرتو غیرنرمال می باشد. به همین جهت از آزمون کای اسکوئر برای مقایسه داده های کیفی بین دو گروه استفاده شد و از آزمون t مستقل برای مقایسه میانگین غلظت 8-OHdG در دو گروه و مقایسه داده های کمی (سن و سابقه کار) بین دو گروه. سپس به منظور مقایسه میانگین غلظت 8-OHdG در گروه های مختلف پرتوکار، آزمونهای one-way Anova و tukey post hoc استفاده شد. علاوه بر این، ضریب همبستگی اسپیرمن برای ارزیابی ارتباط غلظت 8-OHdG با دوز موثر تجمعی محاسبه شد.

#### یافته ها

دامنه سنی در گروه پرتوکاران از ۲۶ تا ۵۶ و در گروه

غیر پرتوکاران از ۲۹ تا ۵۵ سال بود. آزمون کای اسکوئر نشان داد که فراوانی جنس بین دو گروه تفاوت معنادار نداشت ( $P = ۰/۴۷$ ). آزمون t مستقل نشان داد که میانگین سن ( $P = ۰/۵۹$ ) و سابقه کار ( $P = ۰/۸۶$ ) بین دو گروه اختلاف معنادار نداشت. نتایج حاصل از بررسی داده های دموگرافیک هر دو گروه پرتوکار و غیر پرتوکار شامل (جنس، سن و سابقه کار افراد) در جدول ۱ آمده است.

با بررسی داده های حاصل از آنالیز نمونه های ادرار نتایج زیر برای دو گروه پرتوکار و غیر پرتوکار بدست آمد: همانطور که در جدول ۲ آمده است، آزمون t مستقل نشان داد که میانگین غلظت 8-OHdG هیدروکسی ۲-دئوکسی گوانوزین در ادرار در گروه پرتوکار به طور معناداری بیشتر از گروه غیر پرتوکار بود ( $P = ۰/۰۰۳$ ).

با تحلیل بیشتر داده ها میانگین غلظت 8-OHdG هیدروکسی ۲-دئوکسی گوانوزین در ادرار گروه های مختلف پرتوکار نیز بدست آمد:

آزمون آنالیز واریانس یکطرفه نشان داد که در پرتوکاران میانگین غلظت 8-OHdG هیدروکسی ۲-دئوکسی گوانوزین در ادرار بین مشاغل مختلف تفاوت معنادار داشت ( $P = ۰/۰۱۳$ ). با بررسی بیشتر توسط آزمون tukey post hoc نتایج حاکی از آن بود که بین



جدول ۲. میانگین غلظت ۸- هیدروکسی ۲- دئوکسی گوانوزین در ادرار در دو گروه

گروه	میانگین $\pm$ انحراف معیار (نانوگرم بر میلی گرم کراتینین)	P-value
پرتوکار	$259/4 \pm 31/07$	$0/003^*$
غیرپرتوکار	$141/1 \pm 21/8$	

جدول ۳. میانگین غلظت ۸- هیدروکسی ۲- دئوکسی گوانوزین در ادرار گروههای مختلف پرتوکار

گروه پزشکی هسته ای	گروه رادیوتراپی	گروه رادیولوژی	گروه سی تی اسکن	غلظت 8-OHdG (ng/mg of creatinine) میانگین $\pm$ انحراف معیار
$91/6 \pm$	$39/7 \pm$	$42/5 \pm$	$262/04 \pm 53/4$	
				P
				آزمون تعقیبی tukey
				P <sub>2</sub>
P <sub>1</sub> : p-value برای مقایسه میانگین غلظت بین گروه پزشکی هسته ای با گروههای رادیولوژی، رادیوتراپی و سی تی اسکن P <sub>2</sub> : p-value برای مقایسه میانگین غلظت بین گروه رادیولوژی و رادیوتراپی * $p < 0.05$ : ارتباط معنادار است.				

داری بیشتر از شش دوره گذشته (یکسال گذشته) بود (p=0.001). از آنجا که هدف از این مطالعه، تعیین دوز مؤثر جمعی پرتو است و طبق فرمول دوز مؤثر جمعی  $(S = \sum E_i.N_i)$ ، میزان دوز مؤثر جمعی برای هر دوره محاسبه شده است. آزمون t زوجی نشان داد که میانگین دوز مؤثر جمعی در ۳۰ دوره گذشته بطور معنی داری بیشتر از شش دوره گذشته در گروه پرتوکار بود (p=0.001). میانگین دوز مؤثر پرتو در ۶ دوره گذشته و ۳۰ دوره گذشته (mSv) و میانگین دوز مؤثر جمعی (manSv) در جدول ۴ نشان داده شده است.

میانگین غلظت ۸- هیدروکسی ۲- دئوکسی گوانوزین در ادرار گروه پزشکی هسته ای با گروه رادیوتراپی (P = 0/02) = (P = 0/014) و رادیولوژی اختلاف معناداری وجود دارد اما با گروه CT اسکن اختلاف معنادار ندارد (P = 0/09). نتایج در جدول ۳ آمده است. در مرحله بعد، میزان دوز مؤثر دریافت شده توسط هر پرتوکار با توجه به نتایج فیلم بیج های موجود در هر بیمارستان برای دوره های مختلف به دست آمد. آزمون t زوجی نشان داد که میانگین دوز مؤثر برای ۳۰ دوره گذشته (۵ سال گذشته) در گروه پرتوکار به طور معنی

جدول ۴. میانگین دز مؤثر (mSV) و دز مؤثر تجمعی (manSv) در ۳۰ و ۶ دوره گذشته در گروه پرتوکار

میانگین $\pm$ انحراف معیار	دز مؤثر پرتو		دز مؤثر تجمعی پرتو	
	دوره ۶ گذشته	دوره ۳۰ گذشته	دوره ۶ گذشته	دوره ۳۰ گذشته
	$.77 \pm .25$	$2.67 \pm .87$	$5.22 \pm 1.29$	$18.7 \pm 4.2$
آزمون t زوجی		$0.001^*$		
	P <sub>1</sub>			$0.001^*$
P <sub>2</sub>				
P <sub>1</sub> -value: برای مقایسه میانگین دوز مؤثر جهت ۶ دوره و ۳۰ دوره گذشته				
P <sub>2</sub> -value: برای مقایسه میانگین دوز مؤثر تجمعی جهت ۶ دوره و ۳۰ دوره گذشته				
* $p < 0.05$ : ارتباط معنادار است.				

جدول ۵. میانگین دز مؤثر (mSV) و دز مؤثر تجمعی (manSv) در ۳۰ دوره و ۶ دوره گذشته در گروه‌های مختلف پرتوکار

متغیر	نام گروه پرتوکار	تعداد	دز مؤثر پرتو (mSV) میانگین $\pm$ انحراف معیار	دز مؤثر تجمعی پرتو (manSv) میانگین
دوره گذشته	رادیوتراپی	۸	$.25 \pm 1.22$	۲/۰۶
	پزشکی هسته ای	۶	$3.63 \pm .71$	۲۱/۷۹
	رادیولوژی	۱۰	$.08 \pm .02$	.۸۴
	سی تی اسکن	۱۱	$.22 \pm .13$	۲/۴۸
دوره ۳۰ گذشته	رادیوتراپی	۸	$.36 \pm .27$	۲/۸۸
	پزشکی هسته ای	۶	$11.95 \pm 2.6$	۷۱/۷۲
	رادیولوژی	۱۰	$.23 \pm .04$	۱/۸
	سی تی اسکن	۱۱	$1.51 \pm .8$	۱۶/۷۴

در ادار این گروه مورد بررسی قرار گرفت و ضریب همبستگی اسپیرمن نشان داد که در گروه پرتوکار غلظت 8-OHdG در ادار با دوز مؤثر تجمعی پرتو ۶ دوره گذشته ارتباط معنادار دارد ( $P = .009$ ). همچنین با دوز مؤثر تجمعی پرتو ۳۰ دوره گذشته رابطه مستقیم داشت ( $P = .009$ ).

### بحث

از سال ۱۹۵۶ تاکنون شواهد اپیدمیولوژیک و مشاهدات

علاوه بر این، دوز مؤثر تجمعی بین گروه‌های مختلف پرتوکار برای دوره های مختلف مورد بررسی قرار گرفت. آزمون Kruskal-Wallis نشان داد که میانگین مقدار دز مؤثر پرتو در ۳۰ و ۶ دوره گذشته و همچنین دز مؤثر تجمعی پرتو در ۳۰ و ۶ دوره گذشته در گروه پزشکی هسته ای به طور معنی داری بالاتر از گروه های دیگر بود ( $P=0.001$ ). نتایج آن در جدول ۵ خلاصه شده است. در نهایت رابطه بین دوز مؤثر تجمعی پرتو در گروه پرتوکار با غلظت ۸- هیدروکسی ۲- دئوکسی گوانوزین

تجربی حاکی از وجود رابطه بین پرتوگیری و افزایش بروز بدخیمی‌هایی از قبیل سرطان، آسیب‌های ژنتیکی و لوسمی است (۱۸-۱۹). همچنین مطالعات سیتوتونیک نشان داده اند که قرار گرفتن در معرض سطح پایین تشعشعات یونیزان به مدت طولانی، فراوانی ناهنجاریهای کروموزومی را افزایش میدهد (۲۱-۲۰). کارکنان پرتوکار بیمارستانها در معرض دوزهای پایین اشعه یونیزان قرار دارند (۲۲). جدیدترین مطالعه در خصوص پرتوگیری و سرطانزایی در تکنولوژیستهای رادیولوژی ایالات متحده آمریکا صورت گرفته است. در این مطالعه ۱۴۶۰۲۲ تکنولوژیست رادیولوژی با سابقه کاری دوسال و یابیشتر، مورد مطالعه قرار گرفتند. نتایج این مطالعه نشان داد که این گروه از تکنولوژیستها، فراوانی ابتلا به سرطان سینه و لوسمی بیشتری داشته اند (۲۳).

8-OHdG یکی از اشکال غالب ضایعات اکسیداتیو ناشی از رادیکال آزاد است که برای تخمین آسیب DNA استفاده می شود. چندین مطالعه گزارش کرده اند که غلظت 8-OHdG در اثر مواجهه با پرتوهای یونیزان با دوز پایین افزایش می یابد. یافته های یک پژوهش نشان داد که سطح 8-OHdG در ادرار افرادی که با پرتوهای یونیزان مواجهه داشته اند بطور معناداری نسبت به افرادی که مواجهه نداشته اند، بالاتر است (۲۴-۲۵). نتایج این مطالعه نیز نشان داد که غلظت 8-OHdG در ادرار گروه پرتوکار با غلظت این ماده در ادرار گروه غیرپرتوکار تفاوت معناداری دارد ( $P = 0/003$ ). با توجه به مشابهت دو گروه پرتوکار و غیر پرتوکار از نظر جنس، سن، سابقه کاری و حذف هرگونه عامل در هر دو گروه که مغایرت با معیارهای ورود به مطالعه را داشته است، میتوان گفت نتیجه بدست آمده موید این مطلب است که پرتویونیزان بر افزایش سطح 8-OHdG به عنوان یکی از بیومارکهای اکسیداتیو در بدن پرتوکاران تاثیر داشته است. همچنین مشخص گردید که غلظت ادراری 8-OHdG در گروه پزشکی هسته ای از گروه رادیوتراپی و رادیولوژی بالاتر است و بیشترین مقدار دوز موثر و بیشترین مقدار دوز موثر تجمعی نیز مربوط به

گروه پزشکی هسته ای بود. دوز دریافتی کارکنانی که در گروه پزشکی هسته ای مشغول به کارند نسبت به بقیه گروهها به علت کار در منطقه ممنوعه (فاصله کم تکنسین با منبع پرتو) نسبت به سایر کارکنان بالاتر است. توصیه شده است برای کاهش میزان تماس با اشعه، زمان صرف شده با منبع اشعه به حداقل رسانده شود؛ هرچه فاصله با منبع بیشتر باشد، میزان مواجهه کمتر است، اگر فاصله تکنسین از منبع دو برابر شود، میزان مواجهه چهار برابر کمتر می شود؛ هر شیئی که بین تکنسین و منبع اشعه قرار گیرد مقداری از مواجهه را می کاهد و به عنوان یک قانون کلی، هرچه شی یا ماده بین تکنسین و منبع اشعه متراکم تر باشد، محافظت بهتری ایجاد می کند (۲۶). همچنین، طبق نتایج این مطالعه مشخص گردید، ارتباط مستقیم بین میانگین دوز موثر تجمعی و غلظت ادراری 8-OHdG وجود دارد. نتیجه به دست آمده هم راستا با بسیاری از مطالعاتی (۲۷) است که بیان میکنند هرچقدر میزان دوز پرتو دریافتی بیشتر باشد، میانگین غلظت 8-OHdG به عنوان بیومارکر آسیب اکسیداتیو DNA بیشتر است. هرچند نتایج این مطالعه، در تضاد با مطالعات دیگری نیز قرار دارد. به عنوان نمونه، در مطالعه ای که YU GaO و همکارانش انجام دادند، هرچند ارتباط کلی مثبت بین سطح سرمی 8-OHdG و دوز پرتو وجود داشت، اما منحنی دوز-پاسخ به دست آمده عملکردی چند وجهی داشت. بازده 8-OHdG در سوپرناتانتها (مایع رویی سرم) افزایش یافته و در ۳ گیگ دوز تابش به اوج خود رسید و سپس با افزایش بیشتر دوز، کاهش یافت. نیز اختلاف سطح سرمی 8-OHdG بین گروه پزشکی هسته ای و رادیولوژی تشخیصی معنادار بود اما اختلاف معناداری بین گروه رادیوتراپی و رادیولوژی تشخیصی و همچنین گروه رادیوتراپی و پزشکی هسته ای مشاهده نگردید (۲۸). بدیهی است رعایت اصول حفاظت پرتویی از سوی پرتوکاران که عبارتند از:

- ۱- کاهش زمان مواجهه با پرتو
- ۲- افزایش فاصله از منبع
- ۳- قراردادن سپر حفاظتی بین شخص و منبع پرتو

وقوع این اثرات با افزایش دوز بیشتر می شود. مصرف آنتی اکسیدانها مانند ویتامین E و C و بتاکاروتن وانجام تمرینات منظم ورزشی موجب کاهش سطح استرس اکسیداتیو می گردد.

### تشکر و قدردانی

مقاله حاضر نتایج حاصل از پایان نامه دانشجویی دوره کارشناسی ارشد به شماره ۳۹۶۲۹۳ و کد اخلاق به شماره IR.MUI.REC.1396.3.293 و با حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان بوده است. بدینوسیله از مدیریت محترم بیمارستانهای شهیدچمران، الزهرا، آیت اله کاشانی و امید و کلیه پرسنل محترم پرتوکار شاغل در بیمارستانهای مذکور که با نویسندگان این مطالعه همکاری کردند قدردانی به عمل می آید.

### REFERENCES

1. Karami V, Zabihzadeh M. Radiation protection in diagnostic X-ray imaging departments in Iran: a systematic review of published articles. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2016;26(135):175-88.
2. Glatz AC, Purrington KS, Klinger A, King AR, Hellinger J, Zhu X, et al. Cumulative exposure to medical radiation for children requiring surgery for congenital heart disease. *The Journal of pediatrics*. 2014;164(4):789-94. e10.
3. International Atomic Energy Agency. *Convention on Nuclear Safety*. 1994; INF/CIRC/449.
4. Clement CH, Fujita H, The Use of Effective Dose as a Radiological Protection Quantity: *Annals of the ICRP*. ICRP, 20YY. The International Commission on Radiological Protection. 2018; ICRP ref 4811-7254-2307.
5. Yun JW, Cha ES, Ko S, Lee WJ. Work practices and radiation exposure among male radiologic technologists assisting fluoroscopically guided interventional procedures. *Radiation protection dosimetry*. 2017;176(4):418-24.
6. American Radiology Association. *ELIMINATE THE GUESSWORK OF OCCUPATIONAL RADIATION-EXPOSURE*. New York; 2017.

۴- محافظت از خود در برابر آلودگی رادیواکتیو با استفاده از لباس و پوشش مناسب منجر به کاهش پرتوگیری آنها خواهد گردید(۲۹).

لازم بذکر است، باتوجه به ارتباط استرس اکسیداتیو و سرطان، به نظری می رسد که مصرف آنتی اکسیدانها مانند ویتامین E و C و بتاکاروتن در پیشگیری از سرطان مفید است(۳۰).

### نتیجه گیری

رعایت اصول حفاظت پرتویی از سوی پرتوکاران منجر به کاهش پرتوگیری و به نوبه خود موجب کاهش سطح استرس اکسیداتیو و در نتیجه کاهش اثرات احتمالی پرتو می گردد. بروز انواع سرطانها و آسیبهای ژنتیکی از اثرات احتمالی پرتوهای یونیزان هستند که احتمال

7. Kato S, Yoshimura K, Kimata T, Mine K, Uchiyama T, Kaneko K. Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine: a biomarker for radiation-induced oxidative DNA damage in pediatric cardiac catheterization. *The Journal of pediatrics*. 2015;167(6):1369-74. e1.
8. Jacob KD, Hooten NN, Trzeciak AR, Evans MK. Markers of oxidant stress that are clinically relevant in aging and age-related disease. *Mechanisms of ageing and development*. 2013;134(3-4):139-57.
9. Hallberg LM, Ward JB, Hernandez C, Ameredes BT, Wickliffe JK, Committee HHR. Part 3. Assessment of genotoxicity and oxidative damage in rats after chronic exposure to new-technology diesel exhaust in the ACES bioassay. *Res Rep Health Eff Inst*. 2015;184:87-105.
10. Płachetka A, Adamek B, Strzelczyk JK, Krakowczyk Ł, Migula P, Nowak P, et al. 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine in colorectal adenocarcinoma—is it a result of oxidative stress? *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2013;19:690.
11. Collins AR, Oscoz AA, Brunborg G, Gaivao I, Giovannelli L, Kruszewski M, et al. The comet assay: topical issues. *Mutagenesis*. 2008;23(3):143-51.
12. Evans MD, Olinski R, Loft S, Cooke MS. Toward consensus in the analysis of urinary 8-oxo-7, 8-dihydro-

- 2'-deoxyguanosine as a noninvasive biomarker of oxidative stress. *The FASEB Journal*. 2010;24(4):1249-60.
13. Fatahi-Asl J, Tahmasebi M, Karami V. The protection knowledge and performance of Radiographers in some hospitals of Ahvaz County. *Jentashapir J Health Res*. 2013;4(5):405-12.
  14. Institute of Standards and Industrial Research of Iran. Protection against ionizing radiation and the safety of radiation sources: Basic standards; 2005 [persian].
  15. Slot C. Plasma creatinine determination a new and specific Jaffe reaction method. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 1965;17(4):381-7.
  16. Lin H-S, Jenner AM, Ong CN, Huang SH, Whiteman M, Halliwell B. A high-throughput and sensitive methodology for the quantification of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine: measurement with gas chromatography-mass spectrometry after single solid-phase extraction. *Biochemical Journal*. 2004;380(2):541-8.
  17. Lim KS, Jenner A, Halliwell B. Quantitative gas chromatography mass spectrometric analysis of 2'-deoxyinosine in tissue DNA. *Nature protocols*. 2006;1(4):1995.
  18. Linet MS, Slovis TL, Miller DL, Kleinerman R, Lee C, Rajaraman P, et al. Cancer risks associated with external radiation from diagnostic imaging procedures. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2012;62(2):75-100.
  19. Fazel R, Krumholz HM, Wang Y, Ross JS, Chen J, Ting HH, et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(9):849-57.
  20. Barquinero J, Barrios L, Caballin M, Miro R, Ribas M, Subias A, et al. Cytogenetic analysis of lymphocytes from hospital workers occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 1993;286(2):275-9.
  21. Nowak B, Jankowski J. Occupational exposure in operational radiology. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. 1991;4(2):169-74.
  22. Maffei F, Angelini S, Forti GC, Violante FS, Lodi V, Mattioli S, et al. Spectrum of chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of hospital workers occupationally exposed to low doses of ionizing radiation. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*. 2004;547(1-2):91-9.
  23. Mohan AK, Hauptmann M, Freedman DM, Ron E, Matanoski GM, Lubin JH, et al. Cancer and other causes of mortality among radiologic technologists in the United States. *International journal of cancer*. 2003;103(2):259-67.
  24. Silva R, Folgosa F, Soares P, Pereira AS, Garcia R, Gestal-Otero JJ, et al. Occupational cosmic radiation exposure in Portuguese airline pilots: study of a possible correlation with oxidative biological markers. *Radiation and environmental biophysics*. 2013;52(2):211-20.
  25. Xuan Z, Gao S, Ye A, Cai D, Yu S, Zhao Y. Detection and analysis of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in urine in radiation workers. *Chin J Health Lab Technol*. 2013;75(13):127-32.
  26. Sackett G. Radiation safety issues for radiologic technologies. Presentation New York: Integrated Science Support, Radiology safety; 2017.
  27. Kawai K, Li Y-S, Kasai H. Accurate measurement of 8-OH-dG and 8-OH-Gua in mouse DNA, urine and serum: effects of X-ray irradiation. *Genes and Environment*. 2007;29(3):107-14.
  28. Gao Y, Wang P, Wang Z, Han L, Li J, Tian C, et al. Serum 8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosine Level as a Potential Biomarker of Oxidative DNA Damage Induced by Ionizing Radiation in Human Peripheral Blood. *Dose-Response*. 2019;17(1):1559325818820649.
  29. Radiation Protection Guidance For Hospital Staff. Prepared for Stanford Health Care, Stanford Children's Health and Veterans Affairs Palo Alto Health Care System ;2017.
  30. Noda N, Wakasugi H. Cancer and Oxidative Stress. *JMAJ* 2011;44(12):535-9