Journal of Military Medicine
2019 ,Volume 21, Issue 5
Pages: 455-467

A brief review on chemical agents involved in chromosomal aberrations in military wars

Houri Edalat *

Human Genetics Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 8 April 2019 **Accepted:** 25 May 2019

Abstract

Chromosomal abnormalities are able to produce genetic instability, which is the main cause of many diseases. Cytogenetics is analysis of any kind of chromosomal abnormalities. Chromosomal alterations can be divided into structural and numerical abnormalities, both of which play a significant role in the development of many diseases, particularly cancer. Today, most cytogenetic analyzes are performed by traditional methods (such as karyotype, banding and micronuclei testing) as well as modern techniques (such as M-FISH, SKY, and CGH). The factors causing chromosomal abnormalities can be classified into both external and internal groups. External factors that play an important role in causing anomalies in war can be classified into two physical (including different types of rays) and chemical agents. In this review, we explain a general model for development of chromosome abnormalities with emphasis on the method of production of abnormalities using chemical agents. According to this general model, each phase of DNA replication can convert any existing abnormalities to a higher degree of abnormality. This general theory can also be employed for chemicals, according to which chemicals producing chromosomal abnormalities can be classified into two main groups of non-delayed and delayed chemicals in terms of their effects. Non-delayed chemicals consist of gaps and breaks and delayed chemicals cause chromatid changes. Finally, some common types of chemicals used in military wars (including Agent Orange, depleted uranium, and mustard gas), with its cytogenetic effects and chromosomal aberrations caused by them, are discussed.

Keywords: Chemical Agents, Military Wars, Chromosomal Aberrations.

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-01-17]

*Corresponding author: **Houri Edalat**, Email: houri.edalat@bmsu.ac.ir

مجله طب نظامی
دوره ۲۱، شماره ۵، آذر و دی ۱۳۹۸
صفحات: ۴۶۷-۴۵۵

مروری بر عوامل شیمیایی دخیل در ناهنجاری‌های کروموزومی در جنگهای نظامی

حوری عدالت *

مرکز تحقیقات ژنتیک انسانی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران

چکیده

تغییرات کروموزومی ناپایداری ژنتیکی را تولید می‌کند که علت اصلی بسیاری از بیماری‌هاست. آنالیز هر نوع تغییر کروموزومی در حوزه علم سیتوژنتیک قرار می‌گیرد. تغییرات کروموزومی را می‌توان به دو قسمت ساختاری و تعدادی تقسیم نمود که هر دو دسته در ایجاد بسیاری از بیماری‌ها به ویژه در تولید سرطان نقش مهمی دارند. امروزه غالب آنالیزهای سیتوژنتیکی توسط روش‌های سنتی (همچون کاریوتایپ و باندینگ و آزمایش میکرونوکلئی) و همچنین روشهای مدرن (همچون M-FISH، SKY، و CGH) انجام می‌پذیرد. عوامل ایجاد کننده ناهنجاری‌های کروموزومی را می‌توان به دو دسته خارجی و داخلی تقسیم بندی نمود. عوامل خارجی که در ایجاد ناهنجاری در جنگ‌ها نقش مهمی را ایفا می‌نمایند را می‌توان به دو دسته فیزیکی (مشتمل بر انواع متفاوتی از اشعه‌ها) و عوامل شیمیایی تقسیم بندی کرد. در این مطالعه، مروری کلی بر مدل عمومی نحوه ایجاد ناهنجاری در کروموزوم‌ها و با تاکید بر نحوه ایجاد ناهنجاری‌ها به وسیله عوامل شیمیایی می‌پردازیم. بر طبق این مدل عمومی، هر دور همانندسازی DNA بعدی می‌تواند هرگونه ناهنجاری موجود را در صورت ترمیم نشدن به صورت بالاتری از شکل خود تبدیل نماید. این تئوری عمومی را می‌توان در مورد مواد شیمیایی نیز استفاده نمود که بر طبق آن مواد شیمیایی به وجود آورنده ناهنجاری‌های کروموزومی از نظر تاثیراتی که ایجاد می‌نمایند، به دو دسته غیر تاخیری و تاخیری قابل تقسیم می‌باشند. ترکیبات شیمیایی غیرتاخیری، گپ‌ها و شکست‌ها و ترکیبات شیمیایی تاخیری، تغییرات کروماتیدی را ایجاد می‌کنند. در پایان، به بررسی اجمالی انواع مواد شیمیایی مورد استفاده قرار گرفته در جنگ‌های نظامی واقع شده در دنیا (مشتمل بر عامل پرتقالی رنگ، اورانیم ضعیف شده، و گاز خردل) و تاثیرات سیتوژنتیکی و ناهنجاری‌های کروموزومی ایجاد شده توسط آنها خواهیم پرداخت.

کلیدواژه‌ها: عوامل شیمیایی، جنگ‌های نظامی، ناهنجاری‌های کروموزومی.

*نویسنده مسئول: **حوری عدالت**. پست الکترونیک: houri.edalat@bmsu.ac.ir
دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۰۱/۱۹ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۰۳/۰۴

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-01-17]

مقدمه

کروموزوم‌ها مواد وراثتی داخل سلولی هستند که واجد ویژگی‌های منحصر به فردی بوده که آنها را از سایر اندامک‌های داخل سلولی متمایز می‌کند. تعداد کروموزوم‌های بین گونه‌های مختلف متفاوت است، اما در هر صورت، تعداد کروموزوم‌ها از سلولی به سلول دیگر در یک موجود زنده ثابت باقی می‌ماند.

غالب سلول‌های انسان محتوی مجموعه کامل دیپلوئیدی ۴۶ کروموزومی می‌باشند که قابل تقسیم به ۲۳ جفت است. گامت‌های بالغ، مشتمل بر اووسیت‌ها و اسپرماتوزواها، به طور طبیعی واجد مجموعه کامل هاپلوئیدی هستند. برخی هسته‌ها مانند هسته‌های سلول‌های کبدی و سلول‌های مایع آمنیوتیک متشکل از چهار مجموعه کروموزومی می‌باشند. سلول‌های خونی بالغ نیز فاقد هسته بوده و بنابراین فاقد کروموزوم می‌باشند. مجموعه هاپلوئیدی در غالب موجودات بین ۶ و ۲۵ بوده و انسان نیز واجد ۲۳ جفت کروموزوم می‌باشند که یکی از آنها کروموزوم جنسی بوده و ۲۲ جفت دیگر اتوزوم محسوب می‌شوند (۱).

شکل ظاهری یک کروموزوم متشکل از دو بازو و یک سانترومر می‌باشد که محل سانترومر و طول بازوها نوع و شماره کروموزوم را در هر هسته مشخص می‌کند. روش‌های مدرن سیتوژنتیکی نیز علاوه بر کاریوتایپ، باندینگ و سنجش میکرونوکلئی به تشخیص ناهنجاری‌های کروموزومی به محققان کمک می‌نمایند. این تکنیک‌ها شامل SKY، FISH، و CGH می‌باشند (۱).

به طور کلی، ناهنجاری‌های کروموزومی به دو دسته تعدادی و ساختمانی تقسیم می‌گردند که در ایجاد بسیاری از بیماری‌های من جمله سرطان نقش دارند (۲،۳). ناهنجاری‌های تعدادی به صورت حذف یا اضافه در تعداد کروموزوم‌ها قابل مشاهده می‌باشند. تغییرات ساختاری نیز مشتمل بر تغییر در قسمت‌هایی از یک کروموزوم محسوب می‌گردد. که مشتمل بر بازآرایی‌هایی همچون حذف، اضافه و جابجا شدن قطعات کروموزومی است.

ایجاد ناهنجاری‌های کروموزومی می‌تواند به جهت دو علت کلی اگزوژنوس (خارجی) و اندوژنوس (داخلی) به وقوع بپیوندد. عوامل اگزوژنوس یا خارجی ایجاد کننده ناهنجاری‌های کروموزومی را می‌توان به دو دسته فیزیکی (مشتمل بر انواع متفاوتی از اشعه‌ها) و عوامل شیمیایی تقسیم بندی کرد (۱).

در این مطالعه، مروری کلی بر عوامل خارجی شیمیایی دخیل در ایجاد انواع مختلف ناهنجاری‌های کروموزومی که در تروریسم و جنگ‌های نظامی مورد استفاده قرار می‌گیرد اشاره نموده و سپس به انجام بررسی اجمالی انواع مواد شیمیایی مورد استفاده قرار گرفته در جنگ‌های نظامی واقع شده در دنیا و تاثیرات سیتوژنتیکی و ناهنجاری‌های کروموزومی ایجاد شده توسط آنها می‌پردازیم.

۲- مدل عمومی نحوه ایجاد ناهنجاری‌های کروموزوم‌های یوکاریوتی

به نظر می‌رسد که این مدل با داده‌های به دست آمده از نحوه تولید ناهنجاری‌های کروموزومی توسط عوامل فیزیکی و شیمیایی سازگارند. به ویژه این مدل به خوبی تفاوت‌های مشاهده شده در انواع ناهنجاری‌های تولید شده توسط این دو عامل ایجاد کننده ناهنجاری در نقاط مختلف چرخه سلولی را توجیه می‌نماید (۴). این تئوری عمومی متشکل از عناصر ذیل می‌باشد:

الف- فرض می‌شود که کروموزوم یوکاریوتی حداقل پیش از همانندسازی (فاز G1)، تنها واجد یک مارپیچ مضاعف DNA است، حتی اگر این مولکول توسط اتصال دهنده پروتئینی یا مولکول‌های دیگری هم قطع شده باشد، رفتار کروموزوم به نحوی است که انگار تنها یک جفت زنجیره پلی نوکلئوتیدی را داراست که به شکل پیوسته از یک انتها تا انتهای دیگر کروموزوم ادامه دارد.

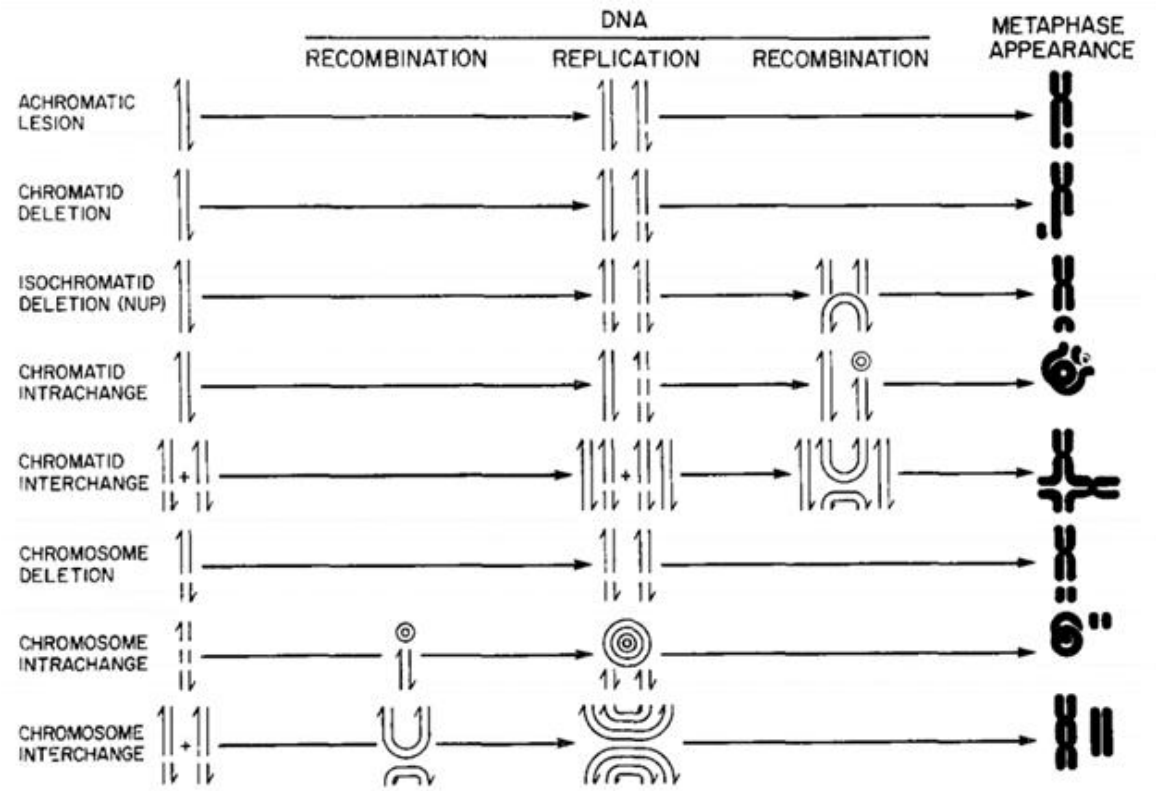
ب- هدف ایجاد ناهنجاری، DNA است. حال، چه نحوه تولید تغییرات DNA مستقیم یا غیر مستقیم باشد، تنها تغییر در خود DNA است که می‌تواند نهایتا ناهنجاری‌های کروموزومی را ایجاد نماید.

ج- ناهنجاری‌ها متشکل از شکست‌های زنجیره پلی نوکلئوتیدی و نوترکیبی بین انتهاهای زنجیره‌های پلی نوکلئوتیدی شکسته شده هستند. نوترکیبی‌ها می‌بایست که قطبیت زنجیره‌های پلی نوکلئوتیدی درگیر را حفظ نمایند. غالب ناهنجاری‌ها، تظاهر شکستگی‌های زنجیره مضاعف پلی نوکلئوتیدی می‌باشند (مانند برش‌ها). برش‌ها که پیش از همانندسازی کروموزوم ظاهر می‌شوند، باید خود نیز همانندسازی شده و در متافاز بعدی به صورت ناهنجاری‌های نوع-کروموزومی تظاهر پیدا کنند. برش‌هایی که پس از همانندسازی موضعی ایجاد می‌شوند، در متافاز بعدی به صورت ناهنجاری‌های نوع-کروماتیدی تظاهر پیدا می‌کنند. زمانی که کروموزوم محتوی شکستگی‌های ایجاد شده در تک رشته پلی نوکلئوتیدی منفرد به متافاز می‌رسد، به شکل آسیب‌های بی رنگ یا اصطلاحا "گپ" مشاهده می‌شود.

د- شکستگی‌های زنجیره مضاعف پلی نوکلئوتیدی می‌توانند مستقیما ایجاد گردند، اما در بیشتر موتاژن‌ها آنها عموما در نتیجه

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-01-17]

مکانیزم‌های ترمیم آنزیمی یا فرایند سنتز طبیعی DNA حاصل می‌گردند. مکانیزم‌های ترمیمی از نوع Excision می‌توانند آسیبهای DNA مانند دایمرهای سیکلوبوتان پیریمیدینی القا شده با UV، نواحی جفت نشده حاصل از تغییرات بازهای شیمیایی و اتصالات تقاطعی بین رشته‌ای را حداقل به صورت موقت به شکست‌های تک رشته‌ای تبدیل کنند. و اما بیشتر این شکست‌های تک رشته ای، به ویژه در سلول‌هایی که به طور کامل مستعد ترمیم هستند، ترمیم می‌گردند. اما بخشی از این شکست‌های تک رشته ای توسط یک نوکلئاز تک رشته ای به شکست‌های دو رشته ای تبدیل می‌گردند. و اما نواحی از رشته پلی نوکلئوتیدی که محتوی چنین آسیب‌هایی هستند، می‌توانند ناهنجاری‌های کروموزومی را تولید نمایند، چرا که نمی‌توانند به صورت الگو در همانندسازی DNA عمل کرده و گپ‌ها در زنجیره تازه سنتز شده در رشته مقابل باقی می‌مانند و نهایتا در اثر پروسه ترمیم نوترکیبی، یا همان پس از همانندسازی، که در اثر تبادل فیزیکی رشته‌ها به وقوع می‌پیوندد، موجب گسترش برخی از آسیب‌های ذکر شده در فوق گشته و هر دو مارپیچ مضاعف دختری را در بر می‌گیرد. بنابراین، هریک از انواع متفاوت ناهنجاری‌های کروموزومی که در متافاز مشاهده می‌شوند، می‌توانند به صورت شکست‌هایی در مارپیچ مضاعف DNA و نوترکیبی بین آنها تعبیر گردند (شکل-۱). هر دور همانندسازی DNA بعدی می‌تواند هرگونه ناهنجاری موجود را به صورت بالاتری از شکل خود تبدیل نماید: یک آسیب بی‌رنگ موجود در یک متافاز، در صورتی که ترمیم نگردد، قادر است تا به یک حذف کروماتیدی در تقسیم بعدی مبدل شود، و دوباره برای دور سوم اگر ترمیم نگردد، در نهایت می‌تواند به حذف از نوع کروموزومی مبدل گردد (۴-۷).



شکل-۱. تصویر شماتیک نشان دهنده نوع ناهنجاری –کروموزومی و –کروماتیدی که به عنوان شکست های رشته مضاعف و تکی پلی نوکلئوتیدی DNA و نوترکیبی مابین آنها تفسیر می گردد (۴).

۲-۱- مکانیزم ایجاد ناهنجاری با کمک مواد شیمیایی

با توجه به مدل عمومی نحوه تولید ناهنجاری کروموزومی که در بالا بدان اشاره شد، این تئوری عمومی را درباره مواد شیمیایی استفاده می‌نماییم. مطابق با تئوری ارائه شده توسط Kihlman، مواد شیمیایی ایجاد کنند ناهنجاری‌های کروموزومی به دو دسته قابل تقسیم می‌باشند. آنهایی که ناهنجاری‌ها را خیلی سریع در میتوز بلافاصله پس از تیمار ایجاد می‌کنند، و آنهایی که تاثیرشان را تنها ساعت‌ها پس از تیمار باقی می‌گذارند. ترکیبات نوع اول که Kihlman از آنها به عنوان تاثیرات "غیرتاخیری" نام می‌برد، ناهنجاری‌ها را در سلول‌های G2 و اواخر S ایجاد می‌نمایند و آنهایی که اثر "تاخیری" از خود بر جای می‌گذارند، به احتمال زیاد در G1 یا اوایل فاز S عمل می‌نمایند. تولید

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-01-17]

ناهنجاری‌ها توسط ترکیباتی که تنها اثر تاخیری دارند می‌بایست تنها پس از انجام وقوع سنتز DNA خود را نشان دهد.

به علاوه، Kihlman اشاره کرد که اکثر عوامل شیمیایی تنها ناهنجاری‌های از نوع کروماتیدی را، صرفنظر از مرحله چرخه سلولی که تیمار در آن آغاز گشته است، ایجاد می‌کنند و این کاملا با نتایج تیمار با اشعه و عوامل فیزیکی متمایز است که در آنها تیمار در فاز G1 ناهنجاری از نوع کروموزومی را ایجاد می‌نماید. او همچنین توانست بر اساس نوع ناهنجاری ایجاد شده مابین ترکیبات ایجادکننده ناهنجاری کروماتیدی تفاوت قائل گردد. برخی ترکیبات، حداقل در ابتدا به نظر می‌رسد که تنها گپ‌ها (یا همان نواحی آسیب‌های بی رنگ) و شکستهای منفرد کروماتیدی یا "قطعه قطعه شدگی" را تولید می‌نمایند. ایزوکروماتید و ناهنجاری‌های از نوع تبادل بسیار نادرند. سایر ترکیبات انواع ناهنجاری‌های کروماتیدی من جمله تبادل‌ها و حذف‌های ایزوکروماتیدی را تولید می‌کنند. معمولا ترکیباتی که تنها گپ‌ها و شکست‌ها را ایجاد می‌نمایند این کار را خیلی سریع (مانند اثر غیرتاخیری) انجام می‌دهند، در حالی که بیشتر ترکیباتی که تغییرات کروماتیدی را ایجاد می‌کنند در دسته‌ای قرار می‌گیرند که Kihlman آنها را از نوع تاخیری می‌داند (۶).

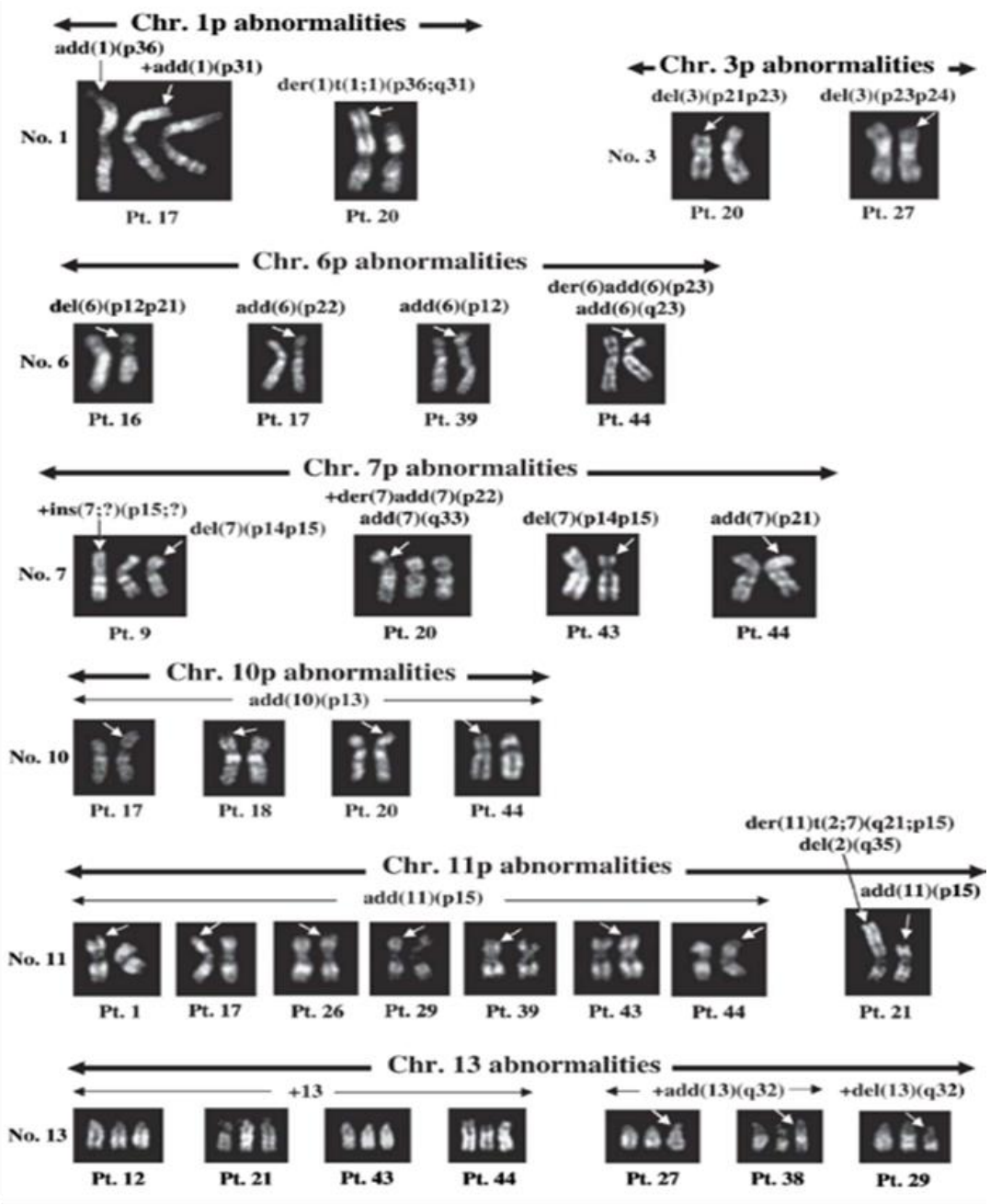
۳- مثال‌های عملی تغییرات کروموزومی ناشی از مواد شیمیایی

۳-۱- گیاه‌کش عامل پرتقالی رنگ: یکی از علف کش‌های کلروفنوکسی بسیار سمی و کارسینوژن بسیار قوی که از اجزای عامل پرتقالی رنگ و سایر مواد شیمیایی بود که در جنگ ویتنام در ویتنام جنوبی نیز مورد استفاده قرار گرفت، دیوکسین است. آلودگی محیط زیست با دیوکسین، اثرات فوق العاده نامطلوبی را بر سلامت انسان باقی می‌گذارد (۸). مسمومیت تقریبا تمام سیستم‌ها، من جمله سیستم تناسلی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. وجود بیماری‌های چند نسلی ممکن است در اثر سمیت مزمن حاصل از دیوکسین (حتی در مقادیر بسیار ناچیز آن) بوده باشد. این اثرات ممکن است در نتیجه وجود تغییرات ژنتیکی و تغییر تنظیم در فعالیت پروتئین (۹) و همچنین آسیب‌های سیتوتوکسیک و سیتوژنتیک که منجر به افزایش میزان بازآرایی-های ژنومی می‌شود، صورت پذیرد (۱۰). در بررسی دیگری که روی بیماران مبتلا به لوکمی میلوئید مزمن (CML) قرار گرفته در معرض دیوکسین صورت گرفت، ناهنجاری‌های ثانویه کروموزومی منحصر به فردی در فاز مزمن CML بیماران ویتنام جنوبی مشاهده گردید. با وجود این که میزان بقای بیماران CML در ویتنام جنوبی کاهش داشت، اما علت آن مشخص نبود (۱۱).

CML یک بیماری بدخیم خونی کلونال است که سلول‌های بنیادی پلوری پوتنت اتفاق می‌افتد. از نظر سیتوژنتیکی این بیماری با جابجایی بین کروموزوم ۹ و کروموزوم ۲۲، t(9;22)(q34;q11)، (فیلادلفیا) (Ph) شناخته می‌شود که در بیش از ۹۵ درصد موارد یافت می‌شود و از این رو، تحت عنوان نماد CML شناخته می-شود. جابجایی Ph یک ژن فیوژن BCR/ABL را تشکیل می‌دهد که آن نیز پروتئین فیوژن $P210^{BCR/ABL}$ را کد می‌کند که فعالیت تیروزین کینازی بالایی داشته و توانایی زیادی را در ایجاد تغییر سرنوشت سلول داراست. CML یک بیماری سه فازی است که با یک فاز مزمن ابتدایی آغاز گشته و با فاز بلاستیک نهایی پایان می‌یابد (۱۲). فاز مزمن CML یک بیماری قابل کنترلی است که ۱ تا ۴ سال پس از تشخیص آن به طول می-انجامد و در آن تغییرات رفتاری خوش خیمی در تومور مشاهده می‌گردد که با پیشرفت بیماری به سمت فاز بلاستیک تغییر می‌کند. این تغییرات رفتاری که از نظر ظاهری با لوکمی حاد شباهت دارند، نسبت به درمان مقاومند. با وجود این که تغییرات ژنتیکی اساسی که موجب القای تغییر شکل به سمت فاز بلاستیک می‌گردند، هنوز مشخص نگردیده است، اما کاملا مشخص است که این تغییر شکل بلاستیک با ناهنجاری‌های کروموزومی اضافه تری، همچون Ph اضافه، 8+، i(17q)، 19+ و 21+ در حدود ۸۰ درصد موارد همراهند (۱۳، ۱۴). به محض ورود به فاز بلاستیک میانگین بقای بیماران در حدود ۱۸ هفته خواهد بود (۱۵). از سه روش کاریوتایپ سنتی، FISH، و RT-PCR به منظور تشخیص رونوشت‌های BCR/ABL استفاده کردند. بررسی سیتوژنتیکی در این بیماران در ویتنام جنوبی نشان داد که کروموزوم Ph در بیش از ۹۰ درصد بیماران مشاهده گردید و بیش از ۳۵ درصد بیماران نیز ناهنجاری‌های کروموزومی ثانویه منحصر به فردی را نشان می‌دادند (شکل-۲) که از این میان می‌توان به تریزومی ۱۳، تریزومی جزئی ۱۳، ناهنجاریهای کروموزومی در 1p، 3p، 6p، 7p، 10p، و 11p اشاره نمود که با ناهنجاریهای کروموزومی که معمولا تحت عنوان ناهنجاری‌های کروموزومی اضافه‌تر در CML فاز بلاستیک (Ph اضافه، 8+، i(17q)، 19+ و 21+) شناخته می‌شوند، متفاوت می‌باشند. از این رو، دانشمندان نتیجه‌گیری کردند که احتمالاً یک ناپایداری ژنتیکی قبل از ایجاد CML وجود داشته که می‌تواند مسئول ایجاد

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-01-17]

چنین ناهنجاری‌های کروموزومی ثانویه و در نتیجه بقای کمتر بیماران CML که در معرض دوز بالای دیوکسین در ویتنام جنوبی قرار گرفته اند، باشد (۱۱). شکل-۱ نمایانگر کاریوتایپ ناقص حاصل از بیمارانی است که ناهنجاری‌های کروموزومی ثانویه منحصر به فردی را نشان می‌دادند. ناهنجاری‌های کروموزومی متعددی از جمله تریزومی ۱۳، تریزومی جزئی ۱۳، ناهنجاریهای کروموزومی در 1p، 3p، 6p، 7p، 10p، و 11p یافت شدند که با ناهنجاری‌های کروموزومی که معمولا تحت عنوان ناهنجاری‌های کروموزومی اضافه تر در CML فاز بلاستیک (Ph اضافه، 8+، i(17q)، 19+ و 21+) شناخته می‌شوند، متفاوت بودند (۸).



شکل-۲. شکل نمایانگر کاریوتایپ ناقص حاصل از بیمارانی است که ناهنجاری های کروموزومی ثانویه منحصر به فردی را نشان می دادند. ناهنجاری های کروموزومی متعددی از جمله تریزومی ۱۳، تریزومی جزئی ۱۳، ناهنجاریهای کروموزومی در 1p، 3p، 6p، 7p، 10p، و 11p یافت شدند که با ناهنجاری های کروموزومی که معمولا تحت عنوان ناهنجاری های کروموزومی اضافه تر در CML فاز بلاستیک (Ph اضافه، 8+، i(17q)، 19+ و 21+) شناخته می شوند، متفاوت بودند (۸).

۳-۲- اورانیم ضعیف شده: اورانیم ضعیف شده (DU)، یک فلز سنگین سمی شیمیایی واجد ویژگی‌های رادیواکتیو ضعیف است که به طور گسترده ای در امور نظامی به منظور ساخت اسلحه و زره پوش‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد. تقاضای فراوان استفاده از این ماده در تسلیحات نظامی به برخی ویژگی‌های آن نظیر دانسیته بالا، خاصیت احتراقی بالا به دلیل

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-01-17]

تمایل زیاد آن جهت ترکیب با اکسیژن، خاصیت خود برندگی، و ارزان بودن ماده فوق بر می‌گردد. اورانیم سنگین ترین عنصر موجود در طبیعت است که به طور طبیعی در خاک، سنگ و آب یافت می‌شود و عمدتا از سه ایزوتوپ اورانیم ۲۳۴ به میزان ۰/۰۰۵ درصد، اورانیم ۲۳۵ به میزان ۰/۷۲ درصد و اورانیم ۲۳۸ به میزان ۹۹/۲۷ درصد تشکیل یافته است که به محض تجزیه اشعه بتا و ذرات آلفا را از خود ساطع می‌نماید. اورانیم طبیعی جهت افزایش غلظت ایزوتوپ شکاف پذیر اورانیم ۲۳۵ جهت استفاده در سوخت‌های هسته‌ای و تولید سلاح مورد فراوری قرار می‌گیرد. فرایند غنی‌سازی منجر به تولید فلز اورانیمی می‌شود که فاقد یا دارای مقدار بسیار ناچیزی از اورانیم ۲۳۵ و اورانیم ۲۳۴ بوده و در نتیجه ۴۰ درصد تابش ذرات آلفای کمتری را نسبت به اورانیم طبیعی داراست. در طی جنگ خلیج فارس که در سال ۱۹۹۱ اتفاق افتاد، تسلیحات DU به طور وسیعی در جنگ مورد استفاده قرار گرفته و نتیجتا برخی از اعضای پرسنل نظامی در معرض DU قرار گرفتند. به علاوه، غیرنظامیانی نیز که در نزدیکی نواحی جنگی زندگی می‌نمایند، به احتمال زیادی در معرض این ماده قرار می‌گیرند. این در معرض قرار گرفتن، استنشاق ذرات اسپری شده، تماس پوستی، آلودگی زخم، و باقی ماندن قطعات فلز DU در بافتهای نرم این افراد نظامی را شامل می‌شدند. در آن زمان تبلیغات گسترده و وسیعی در زمینه اینکه قرار گرفتن در معرض DU ممکن است نتایج خطرناکی برای سلامتی همچون آسیب به اندامها، قرار گیری در معرض اشعه، افزایش شیوع سرطان و نقایص تولد را ایجاد نماید (۱۶). گزارشات متعدد گذشته حاکی از این موضوع هستند که DU قادر به ایجاد اثرات عصبی، تولید مثلی، ژنوتوکسیک، و لوکموژنیک هستند. اما در زمینه قدرت سرطانزایی این ماده دانش ناچیزی وجود دارد و بررسی‌های اپیدمیولوژیکی در ارتباط با اثر سرطانزایی این ماده متناقض هستند که البته هیچ یک از این بررسی‌ها به دلیل کم بودن تعداد افراد مورد مطالعه، فقدان اطلاعات صحیح در زمینه در معرض قرار گرفتن DU، گروه‌های جوان، و زمان کوتاه پیگیری قابل قبول نمی‌باشند. از سوی دیگر، داده-های تجربی غالبا مثبت می‌باشند. یکی از اهداف اصلی سرطان زایی DU بافت ریه است. فلز محتوی DU تحت تاثیر احتراق مقادیر زیادی ذرات غبار مانند اکسید اورانیم بسیار ریزی را به داخل محیط آزاد می‌سازد. چنین ذرات غبار مانندی به قدر کافی کوچک بوده و به راحتی می‌توانند تا قسمت‌های عمیق ریه در اثر استنشاق نفوذ نمایند و نتیجتا سلول‌های ریوی را در معرض DU قرار دهند. بررسی‌های گذشته تاثیر سرطان زایی این ماده را بر سلول‌های برونشیال انسانی مورد توجه قرار داده اند. سلول‌های برونشیال انسان به وسیله DU تغییر شکل یافته و ناپایداری کروموزومی عمده‌ای را که مطابق با فنوتیپ نئوپلاستیک است، نشان می‌دهد (۱۷).

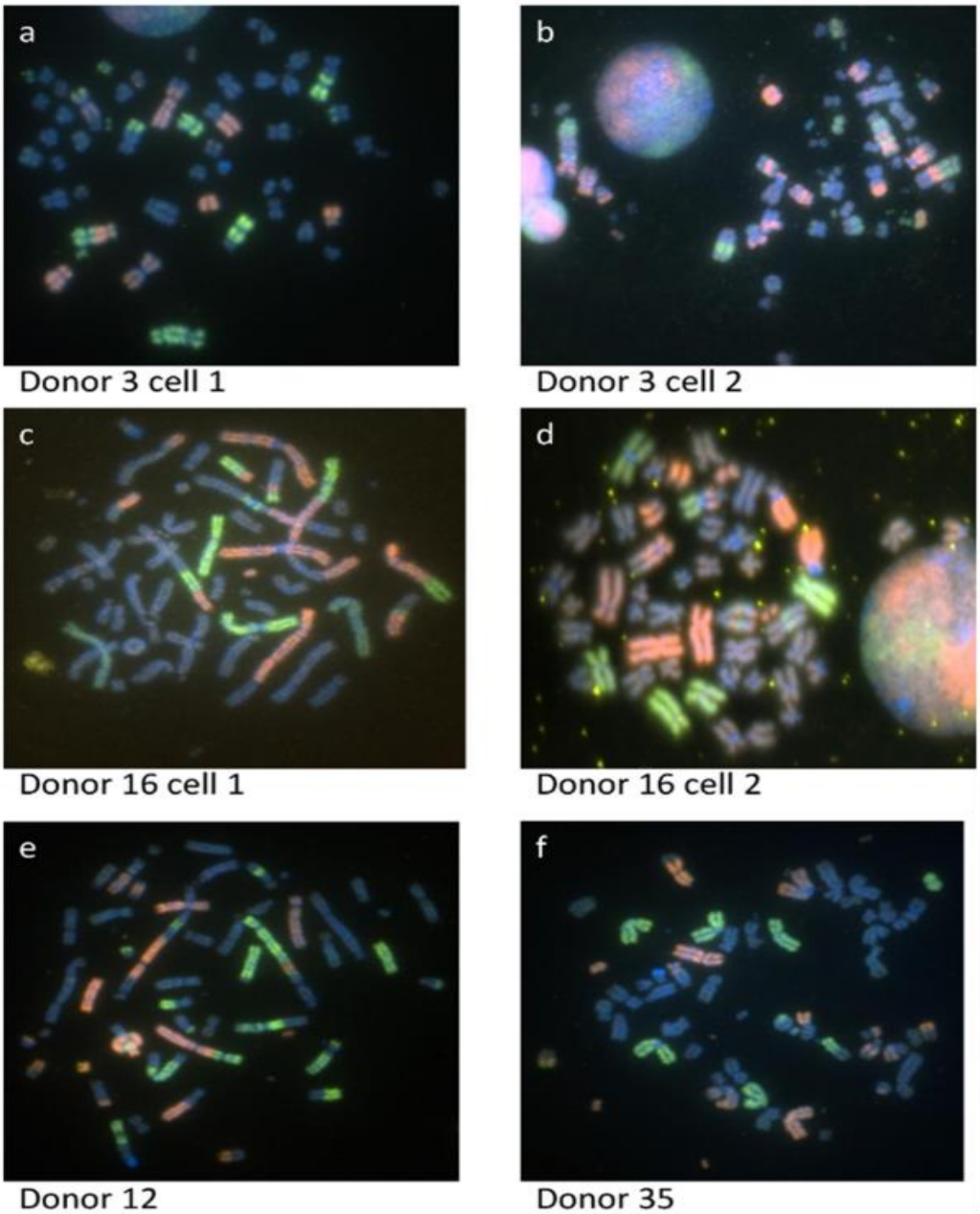
شایعترین نوع قرارگیری در معرض DU از طریق استنشاق ذرات بود که می‌توانست در صورت محلول بودن در آب در ریه‌ها جذب گردیده و نتیجتا در کل بدن توزیع گردد (۱۸, ۱۹). آنگاه DU در استخوان، کلیه‌ها و سایر بافت‌های نرم تجمع می‌یابد (۲۰). تنها ۱۰ درصد از DU محلول در آب استنشاق گردیده در بدن نگهداری می‌گردد. دو سوم آن سریعا از طریق ادرار دفع شده و بیشتر مقدار باقیمانده در طول زمان خارج می‌شود (۲۰). این نوع در معرض قرار گرفتن که به طریق استنشاق صورت می‌پذیرد بسی نسبت به نوع دیگری که در آن سربازان دارای قطعات این فلز در بدن خود هستند، موقتی تر است. افراد واجد ترکش‌های اورانیم رنج‌های جسمی و در معرض قرار گرفتن‌های مزمن بیشتری را تحمل می‌کنند که می‌تواند تا حداقل دو دهه وجود اورانیم در ادرار باشد (۲۱). سمیت و رادیواکتیویتی DU سوالاتی را در زمینه اثرات ژنوتوکسیک احتمالی این ماده به ویژه در افراد واجد ترکش نسبت به افرادی که در معرض استنشاق ماده فوق قرار گرفته اند، مشخص می‌نماید. از این رو، دپارتمان جنگ اول عراق، گروهی از سربازانی را که به مدت حداقل ۲۰ سال در معرض DU قرار گرفته بودند مورد بررسی قرار داد (۲۲). افرادی که در معرض استنشاق اورانیم قرار داشتند، مقدار اورانیم مشابهی را در ادرار نسبت به افراد در جمعیت عادی که در معرض اورانیم قرار نداشتند، نشان داد. این در حالی بود که افراد واجد ترکش فلزی اورانیم میزان زیادی از این ماده را در ادرار خود ترشح می-نمودند. برخی تست‌های مربوط به کلاستوژنیسیتی که در این افراد انجام پذیرفت، مشتمل بر بررسی تبادل کروماتید خواهری (SCE)، میکرونوکلئی، و ناهنجاری‌های کروموزومی بودند که با استفاده از روش رنگ آمیزی FISH بر روی لمفوسیت‌های خون محیطی افراد در معرض قرار گرفته صورت گرفت (۲۳). این نتایج نشان دادند که میزان تغییرات و آسیب‌های کروموزومی محسوس و معناداری در سربازانی که در معرض این آزمایش قرار گرفتند نسبت به افراد کنترل سالم، وجود نداشت. بدین صورت که حداقل ۱۸۰۰ سلول متافازی در هر دهنده جهت بررسی آسیب‌های کروموزومی مورد بررسی قرار گرفت. در مجموع، ۴۷۹ کروموزوم

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-01-17]

واجد جابجایی و ۵۵ کروموزوم دی سنتریک در ۶۴۱۹۳ سلول متافازی بررسی شده در مجموع این ۳۵ فرد، حاصل گردید. کروموزوم‌های جابجا شده شایع ترین نوع ناهنجاری مشاهده شده در این بررسی بودند. زیرا جابجایی‌ها نسبت به سایر انواع ناهنجاری‌ها پایدارتر می‌باشند. البته دخول‌ها نیز از پایداری مشابهی برخوردارند، ولی در این بررسی نادر بوده و تنها ۵ مورد از آنها را تشخیص دادند. برخی ناهنجاری‌های نادری مانند حلقه‌های دورنگ واجد و فاقد سانترومر و هنچنین کروموزومی با ۵ اتصال رنگی نیز مشاهده گردید. شش سلول با ۱۰ یا حتی بیشتر اتصالات رنگی در ۴ دهنده یافت شدند (شکل-۳) (۲۴).

شکل ۲- سلول‌های به شدت آسیب دیده (که تحت عنوان نابهنجار نامیده می‌شوند)، در این بررسی یافت شدند که هریک واجد بیش از ۱۰ اتصال رنگی بودند. شماره هر فرد دهنده در زیر تصویر مشخص شده است.

تنها کروموزوم‌های چند اتصالی سلول‌های a، c، d، و f برای اندازه گیری ناهنجاری‌ها در این بررسی مورد سنجش قرار گرفتند و سلول‌های b و e در این بررسی‌ها وارد نشدند، چرا که تعداد و انواع این ناهنجاری‌ها به حدی زیاد بود که به سادگی و با اطمینان، قابل تعیین نبودند (۲۴).



شکل-۳. سلول های به شدت آسیب دیده (که تحت عنوان نابهنجار نامیده می شوند)، در این بررسی یافت شدند که هریک واجد بیش از ۱۰ اتصال رنگی بودند. شماره هر فرد دهنده در زیر تصویر مشخص شده است. تنها کروموزوم های چند اتصالی سلول های a، c، d، و f برای اندازه گیری ناهنجاری ها در این بررسی مورد سنجش قرار گرفتند و سلول های b و e در این بررسی ها وارد نشدند، چرا که تعداد و انواع این ناهنجاری ها به حدی زیاد بود که به سادگی و با اطمینان، قابل تعیین نبودند (۲۴).

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-01-17]

۳-۳- گاز خردل: ترکیبات شیمیایی همچون گاز خردل (یا سولفور موستارد)، که واجد خصوصیات آلکیله کنندگی می‌باشد، بر علیه سربازان ایرانی در جنگ ایران-عراق مورد استفاده قرار گرفت. در مورد گاز خردل و تاریخچه استفاده از آن در مورد انسان به جنگ جهانی اول و دوم و جنگ ایران-عراق در ۱۹۸۱ بر می‌گردد (۲۵, ۲۶). به علاوه، اخیرا مستنداتی مبنی بر استفاده از گاز خردل در لیبی و سوریه (۲۷) به دست آمده که خطری جدی را برای ساکنین این کشورها و هم چنین کشورهای همسایه فراهم می‌کند. گاز خردل که غالبا با عنوان عامل تاول زا محسوب می‌شود (۲۸, ۲۹)، باعث آسیب فوری به بافت پوست، چشم و راه‌های هوایی گشته و خیلی سریع در طی مدت زمان ۱ ساعت منجر به ایجاد تاول‌های پر شده از مایع می‌شود. اما تاثیرات مزمن این ترکیب بیشتر اثرات پوستی، چشمی، و تنفسی را شامل می‌گردد (۲۶, ۳۰-۳۳)، هرچند مشکلات عصبی (۳۴)، تولید مثلی (۳۵)، و سرطان‌های بافت‌های مختلف (۳۶-۳۸) نیز مشاهده گردیده است. جالب است که میزان بروز سرطان در افرادی که در تولید این گاز نقش داشته اند، بالاتر بوده است (۳۹). بر طبق یک بررسی که بر روی جانبازان ایرانی صورت گرفت، احتمال خطر توسعه CML در قربانیان قرار گرفته در معرض گازخردل احتمالاً نسبت به افراد نرمال بالاتر بود (۴۰).

در بررسی جالب دیگری که با استفاده از جانشین گاز خردل، تحت عنوان 2-CEES صورت پذیرفت، مشاهده کردند که ماده 2-CEES باعث ایجاد تکثیر سانترومر و آنیوپلوئیدی در سلول‌های انسانی و موشی می‌شود (۴۱).

گاز خردل می‌تواند DNA را آلکیله کرده و اتصالات بین رشته ای تشکیل دهد. مشخص شده است که بسیاری از پروتئین‌ها وظیفه تنظیم همانندسازی سانتروزوم‌ها را به عهده دارند به گونه-ای که تنها دو سانتروزوم با ورود هر سلول به میتوز حضور داشته باشند. برخی از این پروتئین‌ها به عنوان اهداف یا واسطه‌ها در سمیت گاز خردل عمل می‌کنند که می‌توان از بین آنها به p53، PARP، و NF-κB اشاره نمود (۴۲-۴۶). بنابراین، می‌توان پیشنهاد کرد که گاز خردل قادر است به طور شدیدی بیولوژی سانتروزوم، و به ویژه تعداد سانتروزوم را تحت تاثیر قرار داده و باعث افزایش ناپایداری کروموزومی (CIN) شود (اشکال ۳ ، ۴).

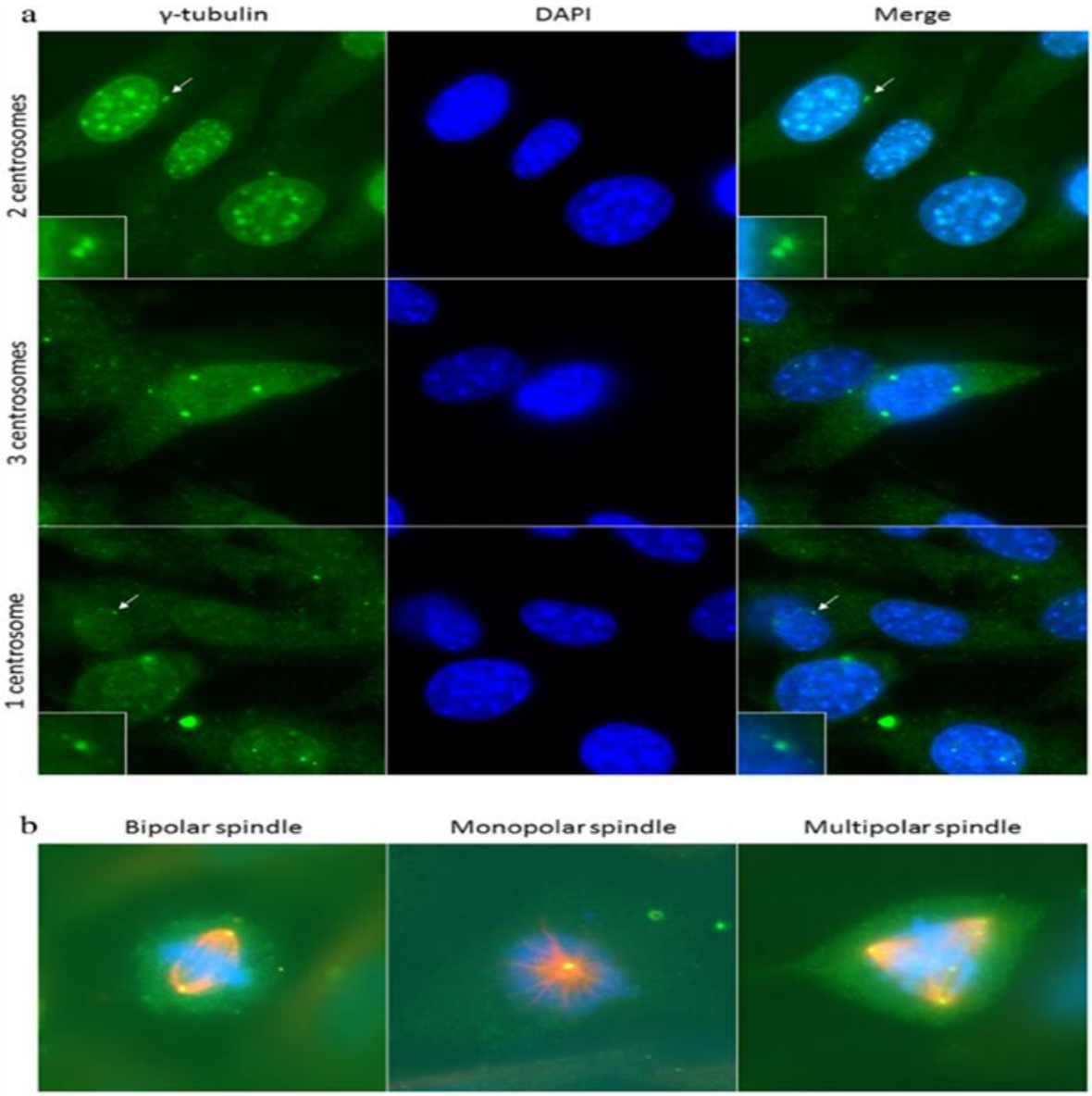
تکثیر سانتروزوم القا شده با 2-CEES باعث تشکیل دوک‌های میتوزی تک قطبی و چند قطبی می‌گردد. سلول‌های تیمار شده با 2-CEES به مدت ۲۴ ساعت و سپس رنگ آمیزی ایمنی شده با گاما-توبولین سانتروزوم‌ها را به رنگ سبز رنگ آمیزی می‌کند، DAPI نیز رنگ DNA/هسته را به رنگ آبی (a) یا سبز با گاما-توبولین و آبی با DAPI و قرمز با آلفا توبولین در می‌آورد تا میکروتوبول‌ها مشخص گردند (۴۱) (شکل-۴، ۵).

سلول‌ها با غلظت ۲۵۰ میکرومولار 2-CEES به مدت ۲۴ ساعت تیمار گشته و سپس به مدت ۵ روز در محیط طبیعی انکوبه شدند. آنگه سلول‌ها را با غلظت ۰/۵ میکروگرم در میلی لیتر ماده کلسمید تیمار، فیکس و نهایتا با DAPI رنگ آمیزی کردند تا بتوانند کروموزوم‌ها را مشاهده کنند (۴۱). به طور کلی، این مطالعه نشان داد که میزان پایین تر از مقدار سمی از ماده 2-CEES که به عنوان آنالوگ گاز خردل شناخته می‌شود، موجب تکثیر سانتروزوم و ناپایداری کروموزومی در سلول‌ها می‌گردد و نتیجتا میزان جهش مورد نیاز تومورزایی را افزایش می‌دهد که احتمالا به همین دلیل است که افرادی که در معرض گاز خردل قرار می-گیرند شیوع سرطان بالاتری را نسبت به افرادی که در معرض‌ای گاز قرار ندارند، نشان می‌دهند (۴۱).

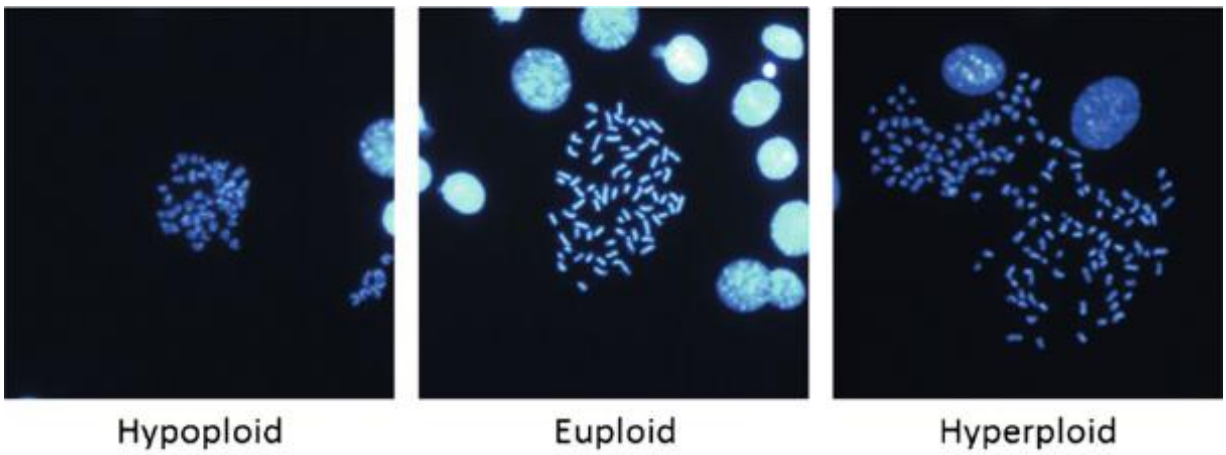
در بررسی جالب دیگری میزان آسیب و پلی پلوئیدی القا شده در لوکوسیت‌های محیطی انسان را تحت تاثیر سه ماده نیتروژن موستارد، ۶-مرکاپتوپورین، و A-649 چه در *in vitro* و چه در *in vivo* مورد بررسی قرار دادند (۴۷).

در آن زمان کاملا روشن بود که برخی داروهای مربوط به شیمی درمانی قادر به القای اثرات سیتوژنتیکی در لوکوسیت‌های انسانی هستند. اما این بررسی آنالیز کروموزومی لوکوسیت‌های محیطی بیماران تیمار شده با نیتروژن موستارد (HN2)، ۶-مرکاپتوپورین (6-MP) و A-649 را جهت مطالعه پلی پلوئیدی و سایر آسیب‌ها مورد بررسی قرار داد. پلی پلوئیدی در این بررسی، در واقع سلول‌هایی را نشان می‌دهد که واجد درون همانندسازی مجدد هستند. با نیتروژن موستارد، بیشترین مقدار پلی پلوئیدی (تا ۱۵ درصد) و با ۶-مرکاپتوپورین کمترین مقدار پلی پلوئیدی (تا ۹ درصد) مشاهده شد. آسیب کروموزومی با افزایش شکستگی‌های کروماتیدی و قطعه قطعه سازی کروموزوم مشخص شد. بیشترین بازآرایی‌های قابل مشاهده، کروموزوم‌های دی سانتریک بودند. چنین نتایجی در کشت‌های گروه کنترل تیمار نشده یافت نشد. زمانی که لوکوسیت‌های یک فرد دهنده طبیعی با این سه ماده در *in vitro* مورد آزمایش قرار گرفتند، تغییرات مشابه پلی‌پلوئیدی و ناهنجاری‌های ساختاری در آنها ایجاد گردید (شکل-۶) (۴۷).

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-01-17]

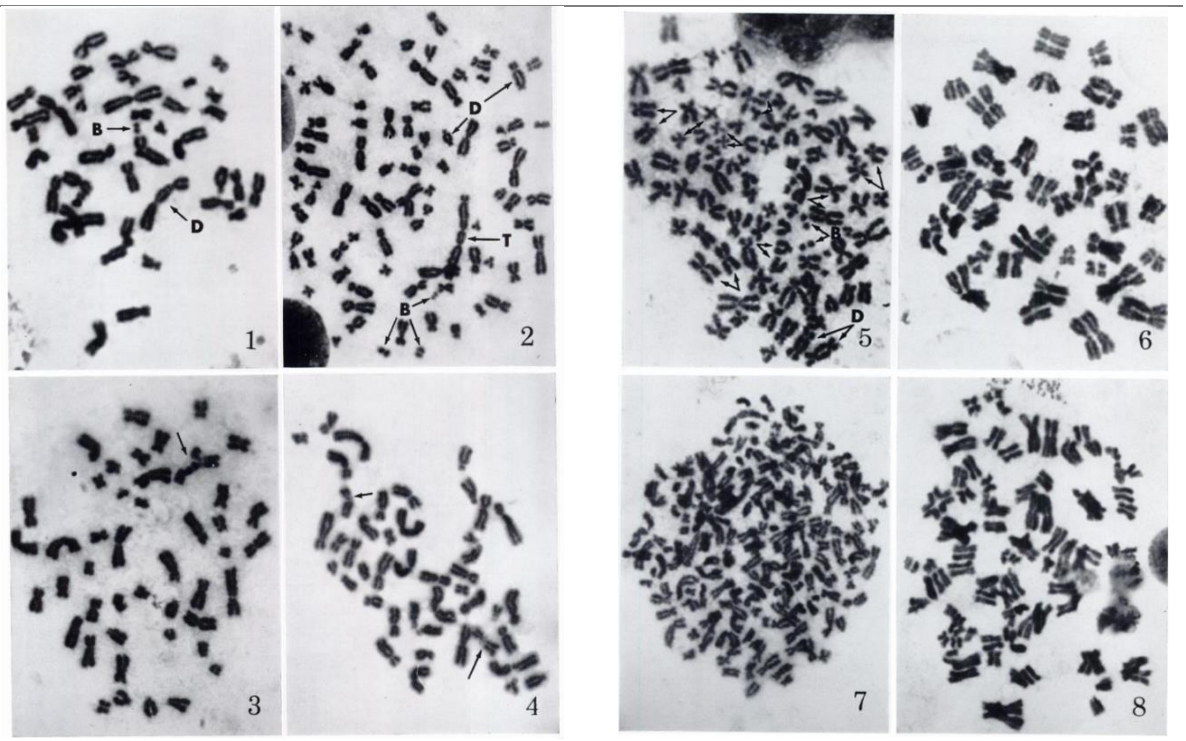


شکل-۴. تکثیر سانتروزوم القا شده با 2-CEES باعث تشکیل دوک های میتوزی تک قطبی و چند قطبی می گردد. سلول های تیمار شده با 2-CEES به مدت ۲۴ ساعت و سپس رنگ آمیزی ایمنی شده با گاما-توبولین سانتروزوم ها را به رنگ سبز رنگ آمیزی می کند، DAPI نیز رنگ DNA/هسته را به رنگ آبی (a) یا سبز با گاما-توبولین و آبی با DAPI و قرمز با آلفا توبولین در می آورد تا میکروتوبول ها مشخص گردند (۴۱).



شکل-۵. سلول ها با غلظت ۲۵۰ میکرومولار 2-CEES به مدت ۲۴ ساعت تیمار گشته و سپس به مدت ۵ روز در محیط طبیعی انکوبه شدند. آنگه سلول ها را با غلظت ۰/۵ میکروگرم در میلی لیتر ماده کلسمید تیمار، فیکس و نهایتا با DAPI رنگ آمیزی کردند تا بتوانند کروموزوم ها را مشاهده کنند (۴۱).

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-01-17]



شکل-۶. نشان دهنده کشت ۷۲ ساعته لوکوسیت های محیطی از بیماران تیمار شده با HN2، 6-MP، و A-649 پس از رنگ آمیزی با استیک اورسئین می‌باشد.

1. B، شکست کروموزومی; D، کروموزوم دی سانتریک. (بزرگنمایی، ۱۶۰۰ برابر).
2. میتوز سطح تتراپلوئیدی. B، شکست کروموزومی; D، کروموزوم دی سانتریک T، کروموزوم تری سانتریک. (بزرگنمایی، ۴۰۰ برابر).
3. به بازآرایی های پیچیده ای که حاصل از شکست و تبادل کروماتیدی است، دقت فرمایید. (بزرگنمایی، ۱۶۰۰ برابر).
4. انقباضات ثانویه با پیکان نمایش داده شده اند. (بزرگنمایی، ۱۶۰۰ برابر).
5. میتوز سطح تتراپلوئیدی با کروموزوم هایی که به طور تصادفی پخش شده اند. به کروموزوم های جفت شده که ویژگی همانندسازی مجدد درونی (پیکان ها) می باشد، توجه کنید. (بزرگنمایی، ۱۴۰۰ برابر).
6. میتوز درون همانند سازی شده مجدد تتراپلوئیدی با کروموزوم های تیپیک دیپلوئید. (بزرگنمایی، ۱۴۰۰ برابر).
7. میتوز اکتوپلوئیدی همراه با کروموزوم هایی که به صورت تصادفی پخش شده اند. (بزرگنمایی، ۱۲۰۰ برابر).
8. میتوز درون همانند سازی شده مجدد با کروموزوم های تیپیک کوادروپلوئیدی. (بزرگنمایی، ۱۲۰۰ برابر) (۴۷).

نتیجه‌گیری

با فهم و درک عوامل شیمیایی احتمالی مورد استفاده در جنگهای نظامی همچون گیاه کش‌ها، اورانیم ضعیف شده و عوامل آلکیله کننده ای مانند گاز خردل و فهم مکانیزم‌های سیتوژنتیکی درگیر در آنها می‌توان پرسنل نظامی و سربازان را تا حدی نسبت به عواقب جنگ‌ها و حتی پیشگیری زودرس این افراد از عواقب بیشتر عوامل شیمیایی مورد استفاده در جنگ‌های نظامی آگاه کرد.

تشکر و قدردانی: نویسنده مقاله از آقای دکتر مزدارانی، آقای دکتر تولایی، خانم دکتر قدمی، و خانم مروتی تشکر و قدردانی می‌نماید.

نکات بالینی کاربردی برای جوامع نظامی

- آماده ساختن سربازان و نیروهای مسلح با عوارض و آسیب های ناشی از انواع عوامل شیمیایی جنگ ها به منظور بر حذر داشتن و درمان احتمالی سریع آسیب ها و به ویژه پیشگیری از انتقال آسیب های کروموزومی به نسل بعدی
- آگاه سازی مدیران و فرماندهان از حاد بودن انواع آسیب های حاصل از مواد شیمیایی برای خود فرد و بازمانده های او پس از جنگ

تضاد منافع: نویسنده اعلام می کند، هیچگونه تضاد منافعی در خصوص مرور حاضر وجود ندارد.

منابع:

1. Hunt P. Errors and Insight: Intentional and accidental studies of human chromosome abnormalities. Reproduction. 2019; [Epub ahead of print]

2. Ansari MH, Irani S, Edalat H, Amin R, Roushandeh AM. Deregulation of miR-93 and miR-143 in human esophageal cancer. Tumor Biology. 2016;37(3):3097-103.

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-01-17]

3. Edalat H, Sadeghizadeh M, Jamali Zavarehei M. Codon 12 K-ras mutation detection in Iranian patients with colorectal cancer using PCR-RFLP method. Pathobiology Research. 2010;9:33-8.
4. Bender MA, Griggs HG, Bedford JS. Mechanisms of chromosomal aberration production III. Chemicals and ionizing radiation. Mutation Research/ Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 1974; 23(2):197-212.
5. Iliakis G, Wang H, Perrault A, Boecker W, Rosidi B, Windhofer F, et al. Mechanisms of DNA double strand break repair and chromosome aberration formation. Cytogenetic and genome research. 2004; 104(1-4):14-20.
6. Kamiguchi Y, Tateno H. Radiation-and chemical-induced structural chromosome aberrations in human spermatozoa. Mutation research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 2002;504(1-2):183-91.
7. Moore RC, Bender MA. Time sequence of events leading to chromosomal aberration formation. Environmental and molecular mutagenesis. 1993;22 (4): 208-13.
8. Revich B, Aksel E, Ushakova T, Ivanova I, Zhuchenko N, Klyuev N, et al. Dioxin exposure and public health in Chapaevsk, Russia. Chemosphere. 2001;43(4-7):951-66.
9. Puga A, Ma C, Marlowe JL. The aryl hydrocarbon receptor cross-talks with multiple signal transduction pathways. Biochemical pharmacology. 2009;77(4): 713-22.
10. Golikov S, Rumak V, Sofronov G, Umnova N. Long-term ecological and genetic consequences of use of dioxin-containing environmental agents. Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk. 1998(1):42-50.
11. Xinh PT, Vu HA, Van Man H, Tri NK ,Binh NT, Nghia H, et al. Unique secondary chromosomal abnormalities are frequently found in the chronic phase of chronic myeloid leukemia in southern Vietnam. Cancer genetics and cytogenetics. 2006; 168(1):59-68.
12. Kantarjian H, Talpaz M. Definition of the accelerated phase of chronic myelogenous leukemia. Journal of Clinical Oncology. 1988;6(1):180-2.
13. Sandberg AA, Hossfeld DK, Ezdinli EZ, Crosswhite LH. Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. VI. Blastic phase, cellular origin, and the Ph1 in CML. Cancer. 1971; 27(1):176-85.
14. Mitelman F, Levan G, Nilsson P, Brandt L. Non-random karyotypic evolution in chronic myeloid leukemia. International journal of cancer. 1976;18(1): 24-30.
15. Kantarjian HM, Keating MJ, Talpaz M, Walters RS, Smith TL, Cork A, et al. Chronic myelogenous leukemia in blast crisis: analysis of 242 patients. The American journal of medicine. 1987;83(3):445-54.
16. Miller AC, McClain D. A review of depleted uranium biological effects: in vitro and in vivo studies. Reviews on environmental health. 2007; 22 (1): 75-89.
17. Xie H, LaCerte C, Thompson WD, Wise Sr JP. Depleted uranium induces neoplastic transformation in human lung epithelial cells. Chemical research in toxicology. 2009;23(2):373-8.
18. McClain DE, Benson K, Dalton T, Ejnik J, Emond C, Hodge S, et al. Biological effects of embedded depleted uranium (DU): summary of Armed Forces Radiobiology Research Institute research. Science of the Total Environment. 2001;274(1-3):115-8.
19. McDiarmid MA, Engelhardt SM, Oliver M, Gucer P, Wilson PD, Kane R, et al. Health surveillance of Gulf War I veterans exposed to depleted uranium :updating the cohort. Health physics. 2007;93(1):60-73.
20. Miller A, Fuciarelli A, Jackson W, Ejnik E, Emond C, Strocko S, et al. Urinary and serum mutagenicity studies with rats implanted with depleted uranium or tantalum pellets. Mutagenesis. 1998;13(6):643-8.
21. Mitchel R, Jackson J, Heinmiller B. Inhaled uranium ore dust and lung cancer risk in rats. Health physics. 1999;76(2):145-55.
22. Squibb KS, Gaitens JM, Engelhardt S, Centeno JA, Xu H, Gray P, et al. Surveillance for long-term health effects associated with depleted uranium exposure and retained embedded fragments in US veterans. Journal of occupational and environmental medicine. 2012;54(6):724-32.
23. McDiarmid MA, Albertini RJ, Tucker JD, Vacek PM, Carter EW, Bakhmutsky MV, et al. Measures of genotoxicity in Gulf war I veterans exposed to depleted uranium. Environmental and molecular mutagenesis. 2011;52(7):569-81.
24. Bakhmutsky MV, Squibb K, McDiarmid M, Oliver M, Tucker JD. Long-term exposure to depleted uranium in Gulf-War veterans does not induce chromosome aberrations in peripheral blood lymphocytes. Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis. 2013;757(2):132-9.
25. Duchovic RJ, Vilensky JA. Mustard gas: its pre-World War I history. Journal of chemical education. 2007;84(6):944.
26. Alvanegh AG, Edalat H, Fallah P, Tavallaei M. Decreased expression of miR-20a and miR-92a in the serum from sulfur mustard-exposed patients during the chronic phase of resulting illness. Inhalation toxicology. 2015;27(13):682-8.
27. Terrill WA. Libya and the Quest for Chemical Weapons. Journal of Conflict Studies. 1994;14(1).
28. Nikitin MBD, Kerr PK, Feickert A, editors. Syria's chemical weapons: issues for congress2013: library of congress Washington dc congressional research service.
29. Aasted A, Darre E, Wulf HC. Mustard gas: clinical, toxicological, and mutagenic aspects based on modern experience. Annals of plastic surgery. 1987;19(4):330-3.
30. Smith KJ, Hurst CG, Moeller RB, Skelton HG, Sidell FR. Sulfur mustard: its continuing threat as a chemical warfare agent, the cutaneous lesions induced, progress in understanding its mechanism of action, its long-term health effects, and new

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-01-17]

developments for protection and therapy. Journal of the American Academy of Dermatology. 1995;32 (5):765-76.
31. Nishimoto Y, Burrows B, Miyanishi M, Katsuta S, Shigenobu T, Kettel LJ. Chronic obstructive lung disease in Japanese poison gas workers. American Review of Respiratory Disease. 1970;102(2):173-9.
32. Scholz R ,Woods A. Relapsing and Chronic Ocular Lesions: Following Mustard Gas (Dichloroethyl Sulfide) Burns. Archives of Ophthalmology. 1947;37(2):139-48.
33. Alvanegh AG, Tavallaei M, Edalat H. Evaluating the Epigenetic Effects of the miR17/92 Cluster in Noninvasive Screening of Genetically-Based Respiratory Diseases. Journal of Military Medicine. 2018;20(1):116-26.
34. Alvanegh AG, Tavallaei M, Edalat H. Severe Decline in Mir-20a and Mir-92a in the Context of the Mir-17-92 Cluster: Ideal Biomarkers of Various COPD Subtypes. Acta Medica Iranica. 2019;57(1): 17-26.
35. Thomsen AB, Eriksen J, Smidt-Nielsen K. Chronic neuropathic symptoms after exposure to mustard gas: a long-term investigation. Journal of the American Academy of Dermatology. 1998;39(2): 187-90.
36. Azizi F, Keshavarz A, Roshanzamir F, Nafarabadi M. Reproductive function in men following exposure to chemical warfare with sulphur mustard. Medicine, Conflict and Survival. 1995;11(1):34-44.
37. Iravani S, Rahnavardi M, Gorouhi F, Gorouhi F. Repeated gastrointestinal malignancies in a victim of sulfur mustard gas attack. Indian journal of gastroenterology: official journal of the Indian Society of Gastroenterology. 2007;26(2):102.
38. Doi M, Hattori N, Yokoyama A, Onari Y, Kanehara M, Masuda K, et al. Effect of mustard gas exposure on incidence of lung cancer: a longitudinal study. American Journal of Epidemiology. 2011; 173(6): 659-66.
39. Zojaji R, Balali-Mood M, Mirzadeh M, Saffari A, Maleki M. Delayed head and neck complications of sulphur mustard poisoning in Iranian veterans. The Journal of Laryngology & Otology. 2009;123(10): 1150-4.
40. Yamakido M, Ishioka S, Hiyama K, Maeda A. Former poison gas workers and cancer: incidence and inhibition of tumor formation by treatment with biological response modifier N-CWS. Environmental health perspectives. 1996;104(3):485-8.
41. Ghanei M, Vosoghi AA. An epidemiologic study to screen for chronic myelocytic leukemia in war victims exposed to mustard gas. Environmental health perspectives. 2002;110(5):519-21.
42. Bennett RA, Behrens E, Zinn A, Duncheon C, Lamkin TJ. Mustard gas surrogate, 2-chloroethyl ethylsulfide (2-CEES), induces centrosome amplification and aneuploidy in human and mouse cells. Cell biology and toxicology. 2014;30(4):195-205.
43. Bhat K ,Benton B, Rosenthal D, Smulson M, Ray R. Role of poly (ADP–ribose) polymerase (PARP) in DNA repair in sulfur mustard-exposed normal human epidermal keratinocytes (NHEK). Journal of Applied Toxicology. 2000;20(S1):S13-S7.
44. Fukasawa K, Choi T, Kuriyama R, Rulong S, Woude GFV. Abnormal centrosome amplification in the absence of p53. Science. 1996;271(5256):1744-7.
45. Liu J-L, Ma H-P, Lu X-L, Sun S-H, Guo X, Li F-C. NF-κB induces abnormal centrosome amplification by upregulation of CDK2 in laryngeal squamous cell cancer. International journal of oncology. 2011;39 (4): 915-24.
46. Tong W, Yang Y, Cao W, Galendo D, Frappart L, Shen Y, et al. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 plays a role in suppressing mammary tumourigenesis in mice. Oncogene. 2007;26(26):3857.
47. Ruff AL, Dillman III JF. Sulfur mustard induced cytokine production and cell death: Investigating the potential roles of the p38, p53, and NF-κB signaling pathways with RNA interference. Journal of biochemical and molecular toxicology. 2010;24(3): 155-64.
48. Nasjleti CE, Spencer HH. Chromosome damage and polyploidization induced in human peripheral leukocytes in vivo and in vitro with nitrogen mustard, 6-mercaptopurine, and A-649. Cancer research. 1966;26(12 Part 1):2437-43.

[Downloaded from militarymedj.ir on 2022-01-17]