

Evaluation of Total Protein Concentration in Serum of Veterans Exposed to Sulfur Mustard Gas

بررسی میزان پروتئین تام در سرم جانبازان شیمیایی مواجه با گاز سولفور موستارد

M. Shohrati¹, M. A. Esfandiari²,
R. Hajihosseini^{3*}, M. Naderi⁴,
A. Gholbodagh⁵, M. Ghodarzi⁶

1. Assistant Professor Tehran University of Medical Sciences Baghitallah, 2. Student M. Sc. biochemistry, Payame Noor University, Teharan, 3. Assistant Professor, Payam-e-Noor University, Tehran
4. Assistant Professor Tehran University of Medical Sciences Baghitallah, 5. Student M.Sc. Biochemistry, Payame Noor University, Teharan, 6. Student M.Sc. Biochemistry, Payame Noor University, Tehran,
(Received: Sep. 15, 2012; Accepted: Jun. 21, 2013)

مجید شهرتی^۱، مالک اشتر اسفندیاری^۲،
رضا حاجی حسینی^{۳*}، مصطفی نادری^۴، عباس گل بداق^۵،
محمد گودرزی^۶

۱. دکترای تخصصی دانشیار عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، ۲. کارشناسی ارشد آموزش و پرورش منطقه ۱۴ تهران، واحد بهداشت، ۳. دکترای تخصصی عضو هیات علمی دانشگاه پیام نور، ۴. دکترای تخصصی دانشیار عضو هیات علمی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله، ۵. کارشناسی ارشد، دانشگاه پیام نور، ۶. دانشجوی دکتری دانشگاه پیام نور
(تاریخ دریافت: ۹۱/۶/۲۵، تاریخ تصویب: ۹۲/۳/۳۱)

ABSTRACT

The aim of this study was to compare the total protein levels in serum of veteran exposure to sulfur mustard (SM) which was used in the Iran-Iraq war. In this study, 35 patients exposed to mustard gas (case group) and 35 healthy subjects (control group) were evaluated. The total protein concentration was measured by Bradford method. The average amount of protein in serum exposure to sulfur mustard (patients) in compared with a control group, showed no significant differences ($p>0.05$). The observed inflammatory reaction in the lungs and eyes exposed veterans with sulfur mustard gas and the total protein in the serum of healthy individual veterans did not show significant differences in inflammatory factor. Therefore, it should be the amounts of inflammatory factors in local (lungs and eyes) were high and the systemic inflammatory factors may be increased.

Keywords: Sulfur mustard, Bradford.

چکیده

هدف از این مطالعه مقایسه میزان پروتئین تام در سرم افراد مواجهه یافته با گاز خردل (سولفور موستارد) در جنگ ایران و عراق با گروه شاهد می‌باشد. در این مطالعه ۳۵ نفر از افراد مواجهه یافته با گاز خردل (گروه بیمار) و ۳۵ نفر سالم (گروه شاهد) مورد ارزیابی قرار گرفتند. میزان پروتئین تام در سرم دو گروه با روش برادفورد اندازه‌گیری شد. مقدار متوسط پروتئین در سرم افراد مواجهه یافته با گاز خردل (گروه بیمار) در مقایسه با افراد سالم (گروه شاهد)، تفاوت معنی‌داری ندارد ($P>0.05$). با مشاهده واکنش‌های التهابی در ریه و چشم‌های جانبازان شیمیایی مواجهه یافته با گاز سولفور موستارد و با توجه به اینکه میزان پروتئین تام در سرم جانبازان با افراد سالم تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد می‌بایست مقدار فاکتورهای التهابی به صورت موضعی و در محل آسیب (ریه و چشم) بالا باشد و افزایش سیستماتیک فاکتورهای التهابی در جانبازان محتمل نیست.

واژه‌های کلیدی: سولفور موستارد، براد فورد.

مقدمه

سولفور موستارد (بیس ۲- کلرواتیل سولفید)، SM از مواد شیمیایی آلکیل‌کننده تاول‌زاست که تاکنون بیشترین استفاده را به عنوان اسلحه شیمیایی داشته است. استفاده از آن برای اولین بار در جنگ جهانی اول گزارش شد و پس از آن به طور متناوب در درگیری‌های نظامی و به طور وسیع در جنگ ایران-عراق و علیه کردهای عراقی بین سال‌های ۱۹۸۳ تا ۱۹۸۸ میلادی استفاده شده است (Mahmoudi *et al.*, 2005; Gosden, 1988; Shohrati *et al.*, 2012). برعکس سایر مواد شیمیایی با میزان کشندگی بالا، مواجهه با SM بیشتر باعث عوارض درازمدت می‌شود به طوری که تنها ۳ تا ۴٪ مرگ فوری ناشی از مواجهه با این گاز در جنگ ایران و عراق گزارش شده است (Maynard *et al.*, 1991). تماس با این گاز باعث ایجاد عوارضی می‌شود که تقریباً تمام مدت زندگی با مصدوم همراه بوده و در اکثر موارد به سمت ضایعات مزمن پیشروی می‌کند. سولفور موستارد بعد از جذب، کاتیون‌های فعال نوکلئوفیل سولفونیوم را ایجاد می‌کند که باعث ایجاد رادیکال‌های آزاد مخرب و فعال شدن بسیاری از مسیرهای التهاب در مراحل اولیه می‌شود (Zandieh, 1991; Dabrowska *et al.*, 1996). همچنین با اثر بر روی DNA باعث ایجاد تغییرات پایدار در بروز ژنهای دخیل در التهاب، آپوپتوز و چرخه سلولی می‌گردد (Sabourin *et al.*, 2004). عوارض دیررس مواجهه با این گاز از نظر کلینیکی بررسی شده‌اند که به ترتیب ریه‌ها، چشم‌ها و پوست را شامل می‌شوند (Khater *et al.*, 2003; Balali *et al.*, 2005). Mood *et al.*, 2005). Khateri *et al.* (۲۰۰۳) با مطالعه روی ۳۴۰۰۰ نفر ۱۳ تا ۲۰ سال بعد از مواجهه نشان دادند که عوارض دیررس در ریه ۴۲/۵٪ افراد، در چشم ۳۹٪ و در پوست ۲۴/۵٪ آنها دیده می‌شود.

عوارض دیررس ریوی

آسیب‌های ریوی شایع‌ترین عوارض دیررس هستند. تریاد سرفه، خلط و تنگی نفس شایع‌ترین علائم هستند. هموپتزی رگه‌ای، فشار روی قفسه سینه، درد قفسه سینه و دیسپنه شبانه از دیگر موارد با شیوع قابل ملاحظه هستند. در معاینه کراکل، کاهش صداهای ریوی، کلابینگ سیانوز به وفور مشاهده می‌شود (Balali Mood and Navaeian, 1986). در مطالعه‌ای انجام شده روی ۱۹۷ نفر از ایرانیان مواجهه یافته با گاز بعد از گذشت ۱۰ سال ضایعات عبارت بودند از: برونشیت مزمن در ۵۸٪ موارد، آسم در ۱۰٪، برونشیکتازی در ۸٪، باریک شدن راه‌های هوایی بزرگ در ۹٪ و فیبروز ریوی در ۱۲٪ افراد (Emad and Rezaian, 1999). حافظی و همکاران نیز در مطالعه‌ای دیگر نشان دادند که بعد از ۱۶ تا ۲۰ سال از مواجهه، COPD در ۳۵٪ افراد، برونشیکتازی در ۳۲/۵٪، آسم در ۲۵٪، باریک شدن راه‌های هوایی در ۱۵٪ و فیبروز ریوی در ۷/۵٪ آنها دیده می‌شود (Hafezi *et al.*, 2005).

عوارض دیررس چشمی

درصد بالائی از مصدومینی که ضایعات حاد چشمی داشته‌اند دچار عوارض دیررس می‌گردند. حدود ۱٪ از افراد مواجهه یافته در طی جنگ جهانی اول بعد از گذشت زمان متغیر بین ۶ تا ۴۰ سال (متوسط ۱۵ سال) از مواجهه دچار ضایعات زخم شونده قرنیه می‌شوند که به سمت کوری پیشرفت می‌نماید (Blodi, 1971). این ضایعات با پرولیفراسیون عروقی در قرنیه شروع و با زخم و رسوب کلسیم و کلسترول در آن و کدورت قرنیه پایان می‌یابند. نکته جالب، عود این ضایعات در پیوند قرنیه می‌باشد (Dahi *et al.*, 1985; Javadi, 2000). مطالعه‌ای که توسط قاسمی و همکاران بر روی ۱۴۹ نفر از جانبازان شیمیایی جنگ ایران و عراق انجام شده، اثرات دیررس مواجهه با گاز خردل بر روی چشم

گرفتند؛ گروه (۱) شامل ۳۵ نفر افراد سالم به عنوان گروه سالم (میانگین سنی $4/25 \pm 54/11$) و گروه (۲) شامل ۳۵ نفر جانباز شیمیایی در جنگ عراق با ایران که دارای آسیب‌های ریوی، چشمی و پوستی ناشی از مواجهه با گاز خردل می‌باشند به عنوان گروه بیمار (میانگین سنی $4/37 \pm 53/23$) در نظر گرفته شدند، در سطح معنی‌دار ۵٪ تفاوت معنی‌دار بین میانگین سنی افراد هر سه گروه وجود ندارد ($P > 0/05$).

لازم به ذکر است که این مطالعه در کمیته اخلاقی مراکز دخیل در انجام طرح مورد تصویب قرار گرفته و بعد از اخذ مجوزهای لازم، در شروع مطالعه جزئیات طرح برای تمامی افراد مورد مطالعه شرح داده شد و در نهایت، از آنها رضایت‌نامه کتبی نیز گرفته شد.

شرایط ورود به مطالعه

تمامی افراد مورد مطالعه جنسیت مذکر دارند. افراد مورد مطالعه در گروه سالم نباید هیچ‌گونه سابقه بیماری ریوی، چشمی و پوستی داشته باشند. تمامی افراد مورد مطالعه در گروه بیمار باید دارای درگیری‌های ریوی، چشمی و پوستی باشند و همچنین ۲۰ سال از مواجهه آنها با گاز خردل گذشته باشد (طبق اسناد موجود در پرونده پزشکی افراد).

لازم به ذکر است تمامی افراد مورد مطالعه در هر دو گروه به طور دقیق توسط تیم پزشکی متخصص معاینه شده و در صورت داشتن شرایط بالا وارد مطالعه شدند.

شرایط خروج از مطالعه

در هر دو گروه مورد مطالعه، داشتن بیماری‌های عفونی، سندرم شوگرن و آرتریت روماتوئید، همچنین مصرف هرگونه مواد مخدر و سیگار باعث خروج آنها از مطالعه می‌گردد، بنابراین تمامی افراد مورد مطالعه در هر دو گروه، توسط پزشکان متخصص مورد معاینه و ارزیابی‌های بالینی قرار گرفتند و در صورت

این افراد گزارش شده است. این عوارض شامل ترس از نور (۷۳٪)، خشکی چشم (۶۶/۴٪)، بلفاریت (۸۰٪)، آسیب به غدد میبومین (۹۶٪) می‌باشد (Ghasemi *et al.*, 2009).

عوارض دیررس پوستی

شایعترین علامت دیررس پوستی در این افراد خارش پوستی است و در مرحله بعدی احساس سوزش و پوست‌ریزی هستند. دلیل اصلی این علائم خشکی پوست است. Balaly Mood *et al.* (۱۹۸۶) در بررسی ۴۰ نفر با مواجهه شدید بعد از ۱۶ تا ۲۰ سال عوارض پوستی را به شرح زیر گزارش نمودند:

هیپریپوگماتاسیون (۵۵٪)، ضایعات پاپولار اریتماتوس (۴۲/۵٪)، خشکی پوست (۴۰٪)، Cherry angioma (۳۷/۵٪)، آتروفی پوستی (۲۷/۵٪)، هیپوپوگماتاسیون (۲۵٪) و هیپرتروفی در ۲/۵٪ افراد.

این ضایعات به ترتیب شیوع در نواحی ژنیتال، پشت، شکم و قدام قفسه سینه، اندام تحتانی، اندام فوقانی و سرو صورت دیده می‌شوند (Balili Mood and Navaeian, 1986). در مطالعه دیگری در مقایسه با گروه شاهد مشخص شد که آلپسی موضعی، اگزما، کهیر مزمن، ویتیلیگو، پسوریازیس در این افراد شایع‌تر است. به طور کلی نواحی آسیب‌دیده به تروما حساس هستند و با کوچک‌ترین تحریک تاول‌های پوستی در آنجا ظاهر می‌شود. در بررسی هیستوپاتولوژی ضایعات پوستی آتروفی اپیدرم، کراتوز و هیپریپوگماتاسیون بازال به همراه فیروز درم و ملانوفازهای فراوان به چشم می‌خورد (Fekri and Janghorbani, 1992).

مواد و روش‌ها

این مطالعه در سال ۱۳۸۹ (هجری، شمسی) در بیمارستان بقیه ... (عج)، تهران، انجام شده است. در این تحقیق ۷۰ مرد، در دو گروه مورد ارزیابی قرار

نداشتن اختلالات ذکر شده وارد مطالعه شدند.

نمونه‌گیری خون و جداسازی سرم

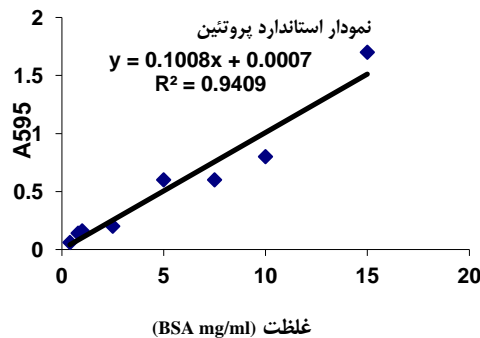
از کلیه افراد (جامعه آماری) به مقدار ۱۰ میلی‌لیتر خون وریدی توسط کارشناس مربوطه گرفته شده به داخل میکروتیوپ منتقل و بلافاصله جهت جداسازی سرم به آزمایشگاه منتقل شدند. در آزمایشگاه تمامی نمونه‌ها با استفاده از سانتریفیوژ یخچال‌دار دردمای ۴ درجه با دور ۸۰۰ rpm به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ شده و سرم جدا شد. نمونه‌ها به محل پژوهشکده جانبازان شیمیایی بیمارستان بقیه‌الله منتقل شده و در داخل فریزر -80°C قرار گرفت.

اندازه‌گیری پروتئین در سرم

در این مطالعه جهت اندازه‌گیری میزان پروتئین در سرم از روش برادفورد Assay (Bradford) استفاده شد. ابتدا به مقدار ۱۰۰ میلی‌لیتر اتانول ۹۵٪، ۲۰۰ میلی‌لیتر فسفریک اسید ۸۸٪ و ۳۵۰ mg serva Blue G را با هم مخلوط کرده و در ظرفی تیره و در بسته در یخچال به‌عنوان استوک نگه می‌داریم سپس جهت تهیه محلول کار برادفورد به میزان مورد نیاز از محلول استوک استفاده می‌کنیم. جهت تهیه ۵۰۰ میلی‌لیتر محلول کار برادفورد، ۱۵ میلی‌لیتر اتانول ۹۵٪ و ۳۰ میلی‌لیتر فسفریک اسید ۸۸٪ را با ۳۰ میلی‌لیتر محلول استوک برادفورد که قبلاً تهیه شده است مخلوط کرده و با اضافه کردن ۴۲۵ میلی‌لیتر آب مقطر حجم محلول را به ۵۰۰ میلی‌لیتر می‌رسانیم (Ng et al., 2000).

جهت رسم نمودار استاندارد (شکل ۱) از پروتئین BSA در رقت‌های مختلف استفاده می‌کنیم. جهت بالا بردن دقت در اندازه‌گیری از هر رقت دو نمونه را مورد سنجش قرار داده و میانگین می‌گیریم. برای اندازه‌گیری میزان پروتئین در اشک، ۱ میکرولیتر از نمونه را با ۹۹ میکرولیتر آب مقطر مخلوط کرده و به ۱ میلی‌لیتر محلول کار برادفورد اضافه می‌نماییم

مخلوط حاصل را خوب تکان داده تا رنگی یکنواخت در تمامی محلول حاصل شود، بعد از ۲ دقیقه میزان جذب را در طول موج ۵۹۵ نانومتر به دست آورده و مقدار پروتئین را از روی نمودار استاندارد محاسبه می‌کنیم.



شکل ۱. نمودار استاندارد پروتئین سرم

آنالیز آماری

در این مطالعه جهت مقایسه میانگین (Mean±SD) غلظت پروتئین‌ها بین گروه‌های مورد مطالعه از تست mann-whitney u در سطح معنی‌دار ۵٪ استفاده شد. در $P < 0/05$ تفاوت معنی‌داری بین غلظت پروتئین‌ها در گروه‌ها به صورت دو به دو مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج

در این مطالعه میانگین غلظت پروتئین در سرم دو گروه مورد مطالعه، اندازه‌گیری و در جدول ۱ و شکل ۲ آورده شده است.

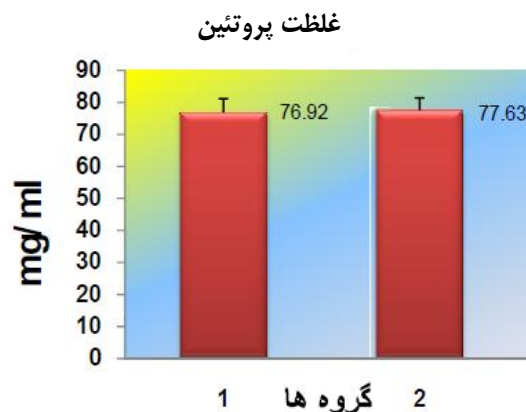
جدول ۱. غلظت پروتئین اندازه‌گیری شده بر حسب

میلی‌گرم بر میلی‌لیتر در هر دو گروه مورد مطالعه می‌باشد.

غلظت پروتئین (mg/ml)	تعداد	گروه‌ها
$76/92 \pm 4/29$ $0/259$	۳۵	۱. افراد سالم (گروه اول) (Mann-Whitney U test)p*
$77/63 \pm 3/89$	۳۵	۲. جانبازان شیمیایی (گروه دوم)

*P مقایسه سطح معنی‌داری بین گروه دوم و اول.

کاهش موزائیکی پارانشیم ریه، نامنظم و گشاد شدن مجاری هوایی بزرگ، ضخیم شدن دیواره برونش‌ها و تیغه‌های بین لوبولی از علائمی بود که در این بیماران مشاهده شد که همگی نشانی از بیماری برونشبولیت انسدادی می‌باشند (Thomason *et al.*, 2004). در چشم ضایعات با پرولیفراسیون عروقی شروع شده و در نهایت باعث رسوب کلسیم در این ضایعات و از دست دادن دید می‌شود (Balili Ghasemi *et al.*, 2005). همچنین Mood *et al.*, (2009) در مطالعاتی بر روی جانبازان شیمیایی مواجه با گاز خردل ضایعات چشمی دیررس در این افراد را به صورت، خشکی چشم، Meibomian MGD (Gland Dysfunction) و بلفاریت معرفی می‌کنند. بیماری چشم خشک یک اختلال در لایه اشک است که علت آن کمبود اشک یا تبخیر بیش از حد اشک می‌باشد. این شرایط سبب آسیب به سطح داخل پلکی چشم می‌شود و با نشانه‌هایی از رنج چشمی مرتبط است (Morgan *et al.*, 2009). شواهد در حال افزایشی وجود دارد که خشکی چشم با التهاب سطح چشمی مرتبط است. مطالعات افزایش سطح سایتوکائین‌های التهابی [IL-1, IL-6, IL-8] و فاکتور نکروزکننده توموری (TNF- α) را در لایه اشکی نشان داده است (Jones *et al.*, 1994; Pflugfelder *et al.*, 1999; Stern *et al.*, 2002; Ronaldo *et al.*, 2005). همچنین Morgan *et al.* (2009) در مطالعاتی بر روی بیماران چشم خشک، افزایش معنی‌داری را در میزان IL-6, IL-1, IL-8 و فاکتور نکروزکننده توموری (TNF- α) در اشک چشم این افراد در مقایسه با گروه کنترل را نشان دادند. این سایتوکائین‌ها واسطه‌های مهم التهابی هستند که دلالت بر بیماری‌زایی زخم قرنیه و عدم پذیرش قرنیه دارند (Dana *et al.*, 1997; Brito *et al.*, 1994; Rosenbaum *et al.*, 1995). در مطالعاتی هم که توسط Haji Hosseini and Esfandiary (2012)



شکل ۲. غلظت پروتئین‌های سرمی در گروه دوم (جانبازان شیمیایی) در مقایسه با گروه اول (سالم) تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد ($p > 0.05$).

میانگین غلظت پروتئین در سرم گروه دوم، گروه بیمار (76.92 ± 3.89 mg/ml، $P = 0.259$)، در مقایسه با گروه اول یعنی گروه سالم (77.63 ± 4.29 mg/ml) تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد.

بحث

مطالعات نشان می‌دهد که جانبازان شیمیایی جنگ عراق با ایران همچنان با گذشت سال‌ها از مواجهه با گاز خردل دارای آسیب‌های ریوی، چشمی و پوستی ناشی از این گاز سمی می‌باشند (Khateri *et al.*, 2003).

در این میان آسیب‌های ریوی درصد بیشتری از جانبازان را درگیر کرده است. نتایج اولین مطالعه‌ای که بر روی ۱۹۷ مصدوم شیمیایی جنگ تحمیلی انجام شده بود نشان داد که در ۵۸/۸٪ بیماران علائم برونشیت مزمن، در ۸/۶۲٪ علائم بیماری برونشکتازی و در ۱۲/۸٪ بیماران علائم فیروزدیده می‌شود (Emad and Rezaian, 1997). اما مطالعات بعدی نشان داد که برونشبولیت انسدادی (اولیتران) شایع‌ترین بیماری ریوی در مصدومین شیمیایی ایرانی است (Thomason *et al.*, 2004; Ghanei *et al.*, 2006; Ghanei *et al.*, 2006; Ghanei *et al.*, 2003). به دام افتادن هوا در ریه،

جانبازان شیمیایی افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد. نتایج حاصل در این مطالعه نشان می‌دهد که میزان پروتئین در نمونه سرمی جانبازان در مواجهه با افراد سالم تفاوت معنی‌داری را ندارد، لذا به نظر می‌رسد با اینکه در اکثر مطالعات انجام شده وجود علائم التهاب در ریه‌ها، چشم و پوست جانبازان شیمیایی بعد از گذشت سال‌ها دیده می‌شود ولی فاکتورهایی مانند انواع سابتوکایین‌ها و ماتریکس متالوپروتئینازها که در ایجاد روند التهاب نقش دارند در سرم این افراد نباید افزایشی داشته باشد، بلکه افزایش این فاکتورها باید به صورت موضعی و در محل آسیب‌ها باشد.

در پایان توصیه می‌شود جهت مشخص شدن افزایش سیستماتیک و یا فاکتورهای التهابی، تمامی این فاکتورها در نمونه‌های سرمی، اشک چشم و پوست جانبازان مورد ارزیابی قرار بگیرد.

انجام شده میزان mmp-9 و mmp-8 در اشک چشم جانبازان شیمیایی افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهد (Haji Hosseini and Esfandiary, 2012). Balili Mood and Navaeian (۱۹۸۶) در بررسی ۴۰ نفر با مواجهه شدید بعد از ۱۶ تا ۲۰ سال عوارض پوستی را به شرح زیر گزارش نمودند:

هیپریپیگماتاسیون (۵۵٪)، ضایعات پاپولار اریتما توس (۴۲/۵٪)، خشکی پوست (۴۰٪)، Cherry angioma (۳۷/۵٪)، آتروفی پوستی (۲۷/۵٪)، هیپویپیگماتاسیون (۲۵٪) و هیپرتروفی در ۲/۵٪ افراد.

این ضایعات به ترتیب شیوع در نواحی ژنیتال، پشت، شکم و قدام قفسه سینه، اندام تحتانی، اندام فوقانی و سرو صورت دیده می‌شوند. در مطالعه‌ای که توسط Shohrati *et al.* (۲۰۱۱) نیز انجام شده میزان mmp-9 و mmp-8 در نمونه‌های پوستی

REFERENCES

- Balali-Mood M, Hefazi M, Mahmoudi M, Jalali I, Attaran D, Maleki M, et al. (2005) Tabatabaee: Long-term complications of sulfur mustard poisoning in severely intoxicated Iranian veterans. *Fundam. ClinPharmacol*, 19: 713-721.
- Balali-Mood M, Hefazi M, Mahmoudi M, Jalali I, Attaran D, Maleki M, et al. (2005) Tabatabaee: Long-term complications of sulfur mustard poisoning in severely intoxicated Iranian veterans. *Fundam.Clin. Pharmacol*, 19: 713-721.
- Balali-Mood M, Navaeian A (1986) Clinical and paraclinical findings in 233 patients with sulfur mustard poisoning. In: *Proceedings of the 2th world congress on new compounds in biological and chemical warfare toxicological evaluation*;, 1986, Ghent, Belgium, Ghent University Press; 464-473.
- Blodi FC (1971) Mustard gas keratopathy. *Int. Ophthalmol. Clin.* 2: 1-13.
- Brito BE, O'Rourke LM, Pan Y, et al. (1999) IL-1 and TNF receptor-deficient mice show decreased inflammation in an immune complex model of uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 40: 2583-2589.
- Dabrowska MI, Becks LL, Lell JL, et al. (1996) Sulfur mustard induces apoptosis and necrosis in endothelial cell. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 141(2): 568-83.
- Dahl H, Glud B, Vangsted P, Norm M (1985) Eye lesions induced by mustard gas. *ActaOphthalmol.* 173 (suppl.): S30-S81.
- Dana MR, Yamada J, Streilein JW (1997) Topical interleukin 1 receptor antagonist promotes corneal transplant survival. *Transplantation.* 63: 1501-1507
- Emad A, Rezaian GR (1999) Immunoglobulins and cellular

- constituents of the BAL fluid of patients with sulfur mustard gas-induced pulmonary fibrosis. *Chest*, 115: 1346-1351.
- Emad A, Rezaian GR (1997) The diversity of the effects of sulfur mustard gas inhalation on respiratory system 10 years after a single, heavy exposure: analysis of 197 cases. *Chest*, 112 p. 734-748.
- Fekri AR, Janghorbani M (1992) Late dermal complications in Iranian veterans. In: Proceedings of seminar on late complications of chemical warfare agents in Iranian veterans. Veteran Foundation, Tehran, Iran, pp. 57-89.
- Ghanei M, et al. (2004) Bronchiolitis obliterans following exposure to sulfur mustard: chest high resolution computed tomography. *Eur J Radiol*, 52(2): 164-9.
- Ghanei M, et al. (2003) High Resolution Computerized Tomography of Chest in Patients Exposed to Sulfur Mustard. *Iran. J. Radiol*.
- Ghanei M, et al. (2006) Tracheobronchomalacia and air trapping following mustard gas exposure. *Am J Respir Crit Care Med*, 173: 304-309.
- Ghasemi H, Ghazanfari T, Ghassemi-Broumand M, Javadi MA, Babaei M, Soroush MR, et al. (2009) Long-term ocular consequences of sulfur mustard in seriously eyeinjured war veterans. *CutanOculToxicol*. 28(2):71-7.
- Ghasemi H, et al. (2009) Long-term ocular consequences of sulfur mustard in seriously eye-injured war veterans *Cutaneous & Ocular Toxicology*, 28(2): 71-7.
- Gosden CM (2001) The 1988 chemical weapons attack on Halabja, Iraq. In: Alexander Y, Hoening M (eds). *Super terrorism: biological weapons, chemical and nuclear*. Transnational Publishers: Ardsley, NY; 7-12.
- Haji Hosseini R, Esfandiari, M (2012) Levels of matrix metalloproteinases (MMPs) in tear fluid of mustard gas exposed patients with chronic dry-eye symptoms. *African J. of Biochem. Res.* 6(5): 55-61, 15 March.
- Hefazi MD, Attaran M, Mahmoudi, Balali-Mood M (2005) Late Respiratory Complications of Mustard Gas Poisoning in Iranian Veterans. *Inhal.Toxicol.* 17: 587-592.
- Javadi MA (2000) Prevention and treatment of complications of CWA. *Chemical Warfare Victims Research Centre Tehran*, 81-101.
- Jones DT, Monroy D, Ji Z, et al. (1994) Sjoögren's syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* 35: 3493-3504.
- Khateri S, Ghanei M, Soroush M, Haines D (2003) Incidence of lung, eye and skin lesions as late complications in 34,000 Iranians with wartime exposure to mustard agent. *J. Occ Environ Med*, 452: 1136-43.
- Mahmoudi M, Hefazib M, Rastina M, Balali Mood M (2005) Long-term hematological unological complications of sulfur mustard poisoning in Iranian veterans. *International Immunopharmacology*, 5: 1479-85.
- Maynard RL, Meredith TJ, Marrs TC, Vale JA (1991) Management of war injuries. *Lancet*, 337: 122.
- Morgan L, Massingale, MS, Xiaohong Li, Maithreyi Vallabhajosyula, OD, Dongmei Chen, Yi Wei DVM, Penny A (2009) Asbell, MBA Analysis of Inflammatory Cytokines in the Tears of Dry Eye Patients. *Cornea - Volume 28, Number 9, October*, 28: 1023-1027.
- Ng V, Cho P, To C (2000) Tear proteins of normal young Hong Kong Chinese. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* Sep; 238(9): 738-745.
- Pflugfelder SC, Jones D, Ji Z, et al.

- (1999) Altered cytokine balance in the tear fluid and conjunctiva of patients with Sjögren's syndrome. *Keratoconjunctivitis sicca*. *Curr Eye Res*. 19: 201-211.
- Rolando M, Barabino S, Mingari C, et al. (2005) Distribution of conjunctival HLA-DR expression and the pathogenesis of damage in early dry eye. *Cornea*. 24: 951-954.
- Rosenbaum JT, Planck ST, Huang XN, et al. (1995) Detection of mRNA for the cytokines, interleukin-1 alpha and interleukin-8, in corneas from patients with pseudophakic bullous keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 36: 2151-2155.
- Sabourin CLK, Rogers JV, Choi YW, Kiser RC, Casillas RP, Babin MC, et al. (2004) Time- and dose-dependent analysis of gene expression using microarrays in sulfur mustard-exposed mice. *J. Biochem. Molecul. Toxicol* 18: 6.
- Shohrati M, Ghanei M, Amini-Harandi A, Foroghi S, Amini-Harandi A (2012) Effect of Nebulized Morphine on Dyspnea of Mustard Gas-Exposed Patients: A Double-Blind Randomized Clinical Trial Study. Article ID 610921, 6 pages.
- Shohrati M, Hajhosseini R, Ahmadi M, Esfandiari MA, Soleimani N, Ghaderi Soha S, Davari SM, Najafian B (2011) Level of matrix metalloproteinases and their inhibitors in skin tissue samples of sulfur mustard exposed chemical patients. *Kowsar medical J.*, 16 (3): 163-167.
- Stern ME, Gao J, Schwalb TA, et al. (2002) Conjunctival T-cell subpopulations in Sjögren's and non-Sjögren's patients with dry eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 43: 2609-2614.
- Thomason JW, Rice TW, Milstone AP (2003) Bronchiolitis obliterans in a survivor of a chemical weapons attack. *JAMA*, 290: 598-599.
- Zandieh T (1991) Immunological changes in chemical warfare victims. *Proceeding of 1th congress of biochemistry*. Tehran, Iran: Pastur Institute Press.