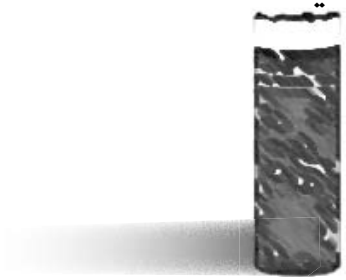
دود سیگار تخریب ژنومی و انتقال به نسل آینده



مهدیه جدلی‌ها[1] ، دکتر رضا یوسفی[2]، دکتر علی‌اکبر موسوی موحدی[2]

۱. دانشکده بیوتکنولوژی، پردیس علوم، دانشگاه تهران
۲. مرکز تحقیقات بیوشیمی، بیوفیزیک دانشگاه تهران

■ **چکیده**

دود سیگار با دارا بودن بیش از ۶۰۰۰ ترکیب شیمیایی مختلف زمینه‌ساز عوارض مرگ‌آوری هم‌چون سرطان، بیماری‌های قلبی ـ عروقی مشکلات کلیوی، دیابت و بیماری‌های دیگر است. دود سیگار سبب ایجاد جهش و تخریب DNA در برخی بافت‌ها و سلول‌های رویشی می‌شود. ترکیبات موجود در دود سیگار قادر هستند جهش‌هایی را در ژنوم ایجاد کنند که انباشته شدن این جهش‌ها به سرطان‌زایی منجر می‌گردد. سیگاری بودن مادران به‌ویژه در دوران بارداری بر سلامت کودکان آن‌ها اثر می‌گذارد. مصرف سیگار در مردان باعث ایجاد جهش و تخریب ژنومی سلول‌های زایشی می‌گردد و از آنجایی که جهش در سلول زایشی و در نتیجه جهش در اسپرم قابل انتقال به نسل بعد می‌باشد، این تغییرات مخرب ممکن است اثرات پایدار و غیرقابل برگشت در ترکیب ژنتیکی فرزندان داشته باشد. علاوه بر موارد مذکور، مواجهه ناخواسته با دود سیگار (دود غیرمستقیم سیگار) نیز می‌تواند عوارض نامطلوبی را ایجاد کند. نکته‌ی دیگر این که اثرات ناشی از دود سیگار در بسیاری موارد به مقدار و چگونگی مصرف آن وابسته است. هدف این تحقیق مرور اثرات نامطلوب سیتوژنتیک و ژنوتوکسیک دود

سیگار بر ژنوم و بررسی خطر انتقال این صدمات به نسل بعدی می‌باشد.

■ مقدمه

دود سیگار شامل حدود شش هزار ماده‌ی شیمیایی مختلف است که بسیاری از آن‌ها ژنوتوکسیک[1] بوده، به این معنی که برای ژنوم مضر هستند. از این‌رو، دود سیگار جدی‌ترین عامل ایجادکننده‌ی جهش در بدن انسان به حساب می‌آید (۱). دود سیگار منشا و زمینه‌ساز عوارض و بیماری‌های متعددی مانند سرطان بیماری‌های قلبی ـ عروقی، مشکلات بارداری نابه‌سامانی کلیوی و دیابت می‌باشد. مدارک و شواهد علمی نشان می‌دهد که در معرض قرار گرفتن طولانی‌مدت با دود سیگار احتمال ابتلا به هر یک از عوارض فوق را به شدت زیاد می‌کند (۲). در سرتاسر جهان بیش از یک میلیارد نفر سیگاری وجود دارد و حدود سه میلیون مرگ سالانه مرتبط با سیگار تخمین زده می‌شود (۳).

استعمال سیگار یک عامل مهم و موثر بر بیماری‌های قلبی است که عامل اول مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته به حساب می‌آید (۴).

دود سیگار عامل ایجاد بیش از ۹۰ درصد از سرطان‌های ریوی (که ۱/۲ میلیون مرگ سالانه در بردارد) و هم‌چنین مرتبط با سرطان‌های دهان، حلق، حنجره، مری، معده، پانکراس، دهانه‌ی رحم، کلیه، مثانه و کولون است (۵، ۴، ۳). یکی از سازوکارهای ایجاد سرطان مربوط به فعالیت جهش‌زایی[2] برخی ترکیبات موجود در دود سیگار است (۱).

■ اثرات جهش‌زایی دود سیگار

پژوهش‌های علمی نشان می‌دهد که دود سیگار باعث القای جهش در برخی نواحی ژنی می‌گردد (۱).

هم‌چنین نشان داده شده که ادرار افراد سیگاری دارای خاصیت جهش‌زایی است که دلیل آن دفع متابولیت‌های سمی، بیگانه و یا جهش‌زا است. بیشترین فعالیت جهش‌زایی در چهار تا پنج ساعت اولیه است و پس از دوازده تا هیجده ساعت به حالت قبل از سیگار کشیدن برمی‌گردد که نشان می‌دهد مواد جهش‌زا سریع (در سه تا پنج ساعت) توسط بدن جذب می‌شوند (۱).

آزمایش‌ها بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان می‌دهند که دود غیرمستقیم سیگار نیز سبب آسیب DNA در سلول‌های رویشی[3] می‌شود (۶ ، ۱). شکست‌های رشته‌ای و اثرات سیتوژنتیک[4] از قبیل تشکیل ریز هسته‌ها[5]، ناپایداری ریز ماهواره‌ها[6] نواقص کروموزومی و تبادل کروماتیدهای خواهری[7] از جمله‌ی این آسیب‌ها هستند (۱).

پژوهش‌های علمی نشان داده که تعداد شکست‌های رشته‌ای DNA در لنفوسیت‌ها سلول‌های دهانی و سلول‌های مجاری ادراری افراد سیگاری به میزان چشم‌گیری زیاد می‌شود. هم‌چنین در لنفوسیت افراد سیگاری میزان جهش در ژنی خاص که به اختصار[8] HPRT نام گرفته است به میزان قابل توجهی بالاتر از افراد غیرسیگاری است (۱).

علاوه بر سرطان و جهش، دود مستقیم و غیرمستقیم سیگار بر باروری هم اثر می‌گذارد و می‌تواند منجر به نازایی شود (۷).

امروزه انواع مختلفی از سیگارهای تجاری وجود دارد که در مورد برخی از انواع جدید سیگارها از قبیل سیگارهایی که نیتروز آمین آن‌ها پایین است یا سیگارهایی که تمایل پایین برای اشتعال دارند ادعا می‌شود به‌دلیل هواگیری متفاوت مواجهه با دود سیگار را کم می‌کنند. ولی نتایج حاصل از سنجش‌های مختلف بر روی ده نوع متفاوت سیگار نشان می‌دهد که عموم آن‌ها ژنوتوکسیک بوده و از نظر میزان سمی بودن هم تفاوت چندانی بین آن‌ها وجود ندارد (۸).

■ اثر دود سیگار بر سلول‌های زایشی[۹] پدری

دود سیگار شکست‌های رشته‌ای DNA، افزایش به DNA[۱۰]، نواقص کروموزومی و آناپلوییدی[۱۱] در اسپرم انسانی را افزایش می‌دهد از این‌رو، دود سیگار برای سلول‌های زایشی انسان جهش‌زا محسوب می‌شود (۱). ناهنجاری‌های ساختاری و عددی از قبیل شکست‌ها و آناپلوییدی‌ها ممکن است برای جنین در حال تکامل کشنده باشد (۹). هنوز اطلاعات موثقی وجود ندارد که موروثی بودن جهش‌های رخ داده در توالی نوکلئوتیدی DNA انسان را نشان دهد اما استعداد ابتلا به بیماری‌های ژنتیکی از قبیل سرطان در فرزندان افراد سیگاری که خود سیگاری نمی‌باشند و مواجهه‌ای با دود سیگار نداشته‌اند بیشتر است. این پدیده تلویحا موروثی بودن این نوع جهش‌ها را تایید می‌کند (۱۰).

تحقیقاتی که اخیرا بر روی سلول‌های بنیادی تولیدکننده‌ی اسپرم در موش انجام گرفته جهش‌زایی دود سیگار را در این سلول‌های زایشی نشان داده است. امروزه حساس‌ترین شاخص برای اندازه‌گیری جهش القایی در سلول‌های زایشی، ESTRها هستند (۱۳-۱۱). ESTR مخفف Expanded simple tandem repeat است که توالی‌های نوکلئوتیدی هستند که به‌طور متوالی در DNA تکرار می‌شوند. این توالی‌ها در سلول‌های زایشی بسیار ناپایدار بوده و از این‌رو شاخص مناسبی برای بررسی جهش می‌باشند. این تحقیقات افزایش معنی‌داری (۱/۴ تا ۱/۷ برابر) در فراوانی جهش در ESTRهای سلول‌های زایشی پس از مواجهه با دود سیگار را نشان می‌دهند. پس مواجهه با دود سیگار منجر به جهش در توالی DNA این سلول‌های بنیادی می‌شود. نتایج این تحقیقات تایید می‌کند که استعمال سیگار می‌تواند در پستانداران سبب ایجاد جهش در توالی DNA سلول‌های زایشی پدری شود (۱۰).

در بسیاری موارد جهش‌ها از آسیب مستقیم به DNA در محل جهش حاصل نمی‌شوند (۱۰، ۱۲ ۱۴). به‌عنوان مثال، یک جهش می‌تواند در جای دیگری از ژنوم رخ دهد و به نحوی منجر به توقف فعالیت ترمیمی DNA پلیمراز گردد، به‌واسطه‌ی این جهش زمینه برای ایجاد جهش در سایر قسمت‌های ژنوم نیز فراهم می‌شود. به‌طور کلی می‌توان گفت مواجهه با دود سیگار می‌تواند از طرق مشابهی در متابولیسم طبیعی DNA و همانندسازی آن تداخل ایجاد کرده و به‌طور غیرمستقیم نیز سبب پدید آمدن جهش در توالی DNA شود (۱۰).

افزایش جهش در DNA سلول‌های زایشی وقوع بیماری‌های ژنتیکی را در فرزندان پدران

سیگاری تحت تاثیر قرار می‌دهد. از این‌رو اثرات مخرب سیگار علاوه بر سرطان و جهش در خود فرد سیگاری به بیماری‌های ژنتیکی در فرزندان آن‌ها نیز می‌انجامد. تجمع جهش‌های ناشی از استعمال سیگار در سلول‌های بنیادی جنسی احتمال موروثی شدن این جهش‌ها را زیاد می‌کند (۱۰).

برای جلوگیری از چنین عوارضی به مردان توصیه می‌شود حداقل در فاصله زمانی معینی قبل از فعالیت جنسی و تولید مثل از استعمال سیگار اجتناب کنند اما تحقیقات بیشتری لازم است تا مدت زمان ادامه داشتن ناپایداری‌های مخرب ژنومی را پس از مواجهه با دود سیگار تعیین کند و در نتیجه‌ی این تحقیقات حداقل زمانی که لازم است قبل از تولید مثل از سیگار اجتناب گردد تخمین زده شود (۱۰).

از رویکردی دیگر در تحقیقات ثابت شده است که با افزایش سن پدر جهش در سلول‌های زایشی انباشته می‌شود. در فرزندانی که پدرانشان سن بالایی دارند احتمال وقوع سندروم‌های مختلف بالاتر است (۱۵). هم‌چنین خطر ابتلا به دیابت نوع اول نیز در این گروه فرزندان افزایش می‌یابد (۱۶ ۱۷). دود سیگار نیز به فرآیند تخریب بخش‌های انتهایی کروموزوم موسوم به تلومر[۱۲] که نقش اساسی در محافظت از کروموزوم و ژن‌ها دارند شتاب می‌دهد (۱۸). در نتیجه استعمال سیگار با افزایش آسیب به تلومرها به افزایش جهش در سلول‌های زایشی منجر می‌شود که این پدیده می‌تواند اثرات مشابه افزایش سن را در فرزندان پدران سیگاری به‌وجود آورد (۱۹).

برخلاف تخمک‌های مادری که پس از تولد تقسیم نمی‌شوند، سلول‌های اسپرم هنوز در حال تقسیم هستند و تاثیر عوامل محیطی بر آن‌ها بسیار بیشتر از سلول‌های زایشی مادری است. بنابراین مصرف سیگار و استنشاق توتون بر تولید اسپرم و کیفیت آن تاثیر می‌گذارد و اثرات موروثی سیگار از طریق پدری از اهمیت زیادی برخوردار است. به‌عنوان مثال، اگر اسپرم پدری دچار جهش شده باشد و پس از انعقاد نطفه نیز کروموزوم‌های مادری نتوانند (به‌دلیل غالب بودن ژن جهش یافته)، جهش ناشی از مصرف سیگار در DNA سلول زایشی پدری را جبران کنند، در جنین نوعی اختلال ژنتیکی به‌وجود خواهد آمد که این اختلال بسته به محل جهش در ژنوم می‌تواند از اهمیت برخوردار بوده و حتی در مواردی کشنده باشد (۱۹).

■ مادران سیگاری و اثرات نامطلوب آن بر فرزندان

شواهد و مدارک قوی وجود دارد که نشان می‌دهد مصرف سیگار توسط مادران طی دوران بارداری برای تکامل جنین مضر است. ترکیبات دود توتون قادر است از جفت عبور کند و رشد داخل رحمی جنین را کاهش دهد (۲۰). در نوزادان متولد شده از مادران سیگاری جهش HPRT بیشتری مشاهده شده و هم‌چنین در این نوزادان جهش‌هایی موسوم به جابه‌جایی قطعات نوکلئوتیدی (ترانسلوکاسیون) و شکست‌های رشته‌ای DNA بیشتر دیده می‌شود (۱).

ارتباط مستقیم بین مصرف سیگار توسط مادران باردار و مشکلات ریوی نوزادان یکی از تاثیرات نامطلوب دیگر مصرف سیگار توسط مادران در دوران بارداری را نشان می‌دهد که به اختلال در

تکامل دستگاه تنفسی جنینی می‌انجامد (۲۱). این پدیده حتی خطر ابتلا به آسم را پس از تولد در دوران کودکی افزایش می‌دهد (۲۲، ۲۳). به‌طور کلی، مواجهه قبل و پس از تولد با دود سیگار (مثلا ناشی از سیگاری بودن اطرافیان) بر مشکلات مزمن تنفسی کودکان و استعداد ابتلا به آسم در کودکی موثر است (۲۳). اگر مواجهه‌ی کودک با دود سیگار در دوران بارداری باشد، بر مشکلات تنفسی برونشیت مزمن و آسم بیشترین اثر نامطلوب را دارد. اگر این مواجهه در اوایل زندگی کودک باشد نیز اثر آن نسبت به سنین بالاتر بیشتر است (۲۴).

■ وابستگی اثرات سیگار به مقدار و چگونگی مصرف

اثرات سیگار در بسیاری از موارد وابسته به مقدار و چگونگی مصرف آن می‌باشد. در تحقیقات مختلف برای بررسی اثرات سیگار همواره عوامل متعددی نظیر تعداد سیگار مصرفی روزانه، سن شروع به مصرف سیگار، تعداد سال‌های مصرف سیگار (طول مدت مواجهه) و یا مدت زمانی که از ترک سیگارگذشته است، در نظر گرفته می‌شود که به دلیل اهمیت و تاثیر این عوامل می‌باشد (۲۵، ۱۹، ۱).

برای نمونه در مورد سرطان مدت مواجهه با دود سیگار می‌تواند از اهمیت زیادی برخوردار باشد. در مورد سرطان مثانه در افراد سیگاری جهش‌های نقطه‌ای در ژن پروتئین مهارکننده‌ی سرطان موسوم به[۱۳] p53 مشاهده می‌شود که این جهش‌ها از نوع ویژه‌ای بوده و با جهش‌های مشاهده گردیده در افراد غیرسیگاری متفاوت است. نکته‌ی حایز اهمیت این است که اگرچه در این مورد بین جهش‌های نقطه‌ای در p53 و تعداد سیگار مصرفی رابطه‌ی مستقیمی وجود ندارد ولی بین این جهش‌ها و تعداد سال‌هایی که بیمار سیگار کشیده ارتباط معنی‌داری وجود دارد. تمام بیمارانی که تومور دارند و جهش‌های ویژه درژن p53 آن‌ها وجود دارد، بیش از سی سال سیگار مصرف می‌کرده‌اند و اگر قبلا سیگاری بوده‌اند، کم‌تر از پنج سال است که ترک کرده‌اند و تا آن زمان بیش از دویست هزار عدد سیگار مصرف نموده‌اند. بنابراین مدت مواجهه با این مواد سرطان‌زا و مقدار مصرفی در سرطان مثانه عامل کلیدی است (۲۵).

در تحقیق دیگری نیز نشان داده شده که بین بیان بیش از حد p53 و تعداد سیگار مصرفی روزانه رابطه‌ی مستقیم وجود دارد (۲۶).

■ دود سیگار[۱۴] محیطی و اثرات آن

سنجش‌های ژنوتوکسیسیتی مختلف نشان می‌دهند که دود محیطی سیگار یا همان دود دست دوم سیگار نیز اثرات ژنوتوکسیک دارد. مطالعات آزمایشگاهی القای شکست‌های رشته‌ای DNA تشکیل افزایش‌ها به DNA و اثرات سیتوژنتیک دود محیطی سیگار را تایید می‌کنند (۲۷).

آزمایشات In Vivo در جوندگان، دود محیطی سیگار را عامل ایجاد شکست‌های تک رشته‌ای DNA، آسیب‌های اکسایشی به DNA، نواقص کروموزومی و تشکیل ریزهسته‌ها نشان می‌دهند. هم‌چنین تایید شده است که مواجهه‌ی نوزاد با دود محیطی سیگار از طریق جفت اثرات ژنوتوکسیک دارد.

به‌طور کلی، دود محیطی سیگار در انسان موجب افزایش‌های DNA، جهش‌زایی ادرار، تبادل کروماتیدهای خواهری، و جهش در ژن HPRT (در نوزادان مادران سیگاری) می‌شود (۲۷).

دود محیطی سیگار می‌تواند در کودکان مشکلات تنفسی مزمن ایجاد کند و آن‌ها را برای ابتلا به عفونت‌های تنفسی مستعد نماید. هم‌چنین دود محیطی سیگار نقش خفیفی در ابتلای کودکان به آسم دارد (۲۸).

■ نتیجه‌گیری

با توجه به مباحث مذکور می‌توان یکی از مهم‌ترین معضلات ناشی از استعمال سیگار توسط پدران را انتقال موروثی برخی عوارض آن به فرزند دانست، در حالی که مصرف سیگار توسط مادران نیز به‌ویژه در دوران بارداری سلامتی کودکان آن‌ها را به‌طور جدی به خطر می‌اندازد. در نتیجه این کودکان به‌طور ناخواسته با عوارض شوم سیگار دست و پنجه نرم می‌کنند. دود محیطی سیگار هم که حاصل مصرف سیگار اطرافیان (در اکثر موارد پدر و مادر) است می‌تواند سایرین به‌ویژه کودکان را تحت تاثیر قرار دهد. لازم به یادآوری است که بسیاری از افراد سیگاری از چنین عوارضی اطلاع ندارند. بنابراین، فرهنگ‌سازی توسط نهادهای اجتماعی و تعیین محدودیت برای استعمال سیگار از طرف قانون‌گذار اهمیت می‌یابد.

■ تقدیر و تشکر

بدین وسیله از کلیه محققانی که با ارسال مقالات خود مولفان را برای انجام این تحقیق یاری نمودند صمیمانه سپاسگزاری می‌شود.

از دانشگاه تهران، شرکت دخانیات ایران وزارت علوم، تحقیقات و فناوری و سازمان مدیریت و برنامه‌ریزی کشور به منظور تصویب طرح «نقش تغذیه، داروها و عوامل محیطی در تعدیل آسیب‌های ناشی از دود سیگار به سلامتی انسان» تقدیر و تشکر می‌شود. این مقاله بخشی از طرح فوق است.

زیرنویس‌ها

۱ ـ موادی که پتانسیل جهش‌زایی و سرطان‌زایی دارند. ژنوتوکسیسیتی به معنای مضر بودن برای محتوای ژنومی سلول می‌باشد.

۲ ـ به هرگونه تغییر غیرعادی در آرایش و ترکیب واحدهای سازنده‌ی DNA (نوکلئوتیدها)، جهش گفته می‌شود و ماده‌ی شیمیایی، تابش و هر چیز دیگری که سبب به‌وجود آمدن جهش گردیده را جهش‌زا و ایجاد جهش را جهش‌زایی می‌نامند.

۳ ـ سلول‌هایی که بدن موجود زنده را تشکیل می‌دهند و بر خلاف سلول‌های جنسی قادر به میوز نبوده و در تولیدمثل شرکت نمی‌کنند.

۴ ـ شاخه‌ای از ژنتیک که در ارتباط با مطالعه‌ی کروموزوم‌ها و تقسیم سلولی می‌باشد.

۵ ـ ریز هسته به بخشی از کروموزوم‌ها اطلاق می‌شود که طی آنافاز میتوز یا میوز وارد هسته‌ی سلول دختری نشده و هسته‌ی سومی را تشکیل می‌دهند. این اختلال اساس آزمایش ریز هسته می‌باشد که برای بررسی ژنوتوکسیک بودن ترکیبات مختلف کاربرد دارد.

۶ ـ ریز ماهواره‌ها واحدهای تکرار شونده‌ی دو تا شش جفت باز هستند که به‌عنوان یک شاخص مولکولی در نظر گرفته می‌شوند که در افراد سیگاری ناپایداری آن‌ها مشاهده می‌گردد.

۷ ـ کروماتیدهای خواهری به نسخه‌های یکسانی از کروموزوم در فرآیند تقسیم سلولی گفته می‌شود که در یک نقطه به نام سانترومر به هم متصل هستند که در مراحل بعدی از هم جدا شده و وارد هسته‌های جداگانه می‌شوند. تبادل بیش از حد طبیعی محتوای

ژنتیکی بین کروماتیدهای خواهری، با سرطان در ارتباط می‌باشد و هم‌چنین به‌عنوان آزمایشی برای تشخیص جهش‌زایی مواد مختلف مورد بررسی قرار می‌گیرد.

۸ ـ HPRT مخفف Hypoxanthin Guanine Phosphribosyl Transferase است این ژن که یک ژن گزارشگر می‌باشد، هیپوگزانتین گوانین فسفو ریبوزیل ترانسفراز نام دارد و بر روی کروموزوم X قرار گرفته است. میزان جهش این ژن شاخصی مناسب برای بررسی اثرات تابش و مواد جهش‌زاست.

۹ ـ به سلول‌های مولد سلول‌های جنسی در موجودات زنده اطلاق می‌گردد. این سلول‌ها حاوی محتوای ژنتیکی بوده که به نسل بعدی به ارث می‌رسد.

۱۰ ـ افزایش DNA یا افزایش به DNA مطابق تعریف اتصال کوالان یک ماده‌ی شیمیایی سرطان‌زا به DNA است که این اتصال ماده‌ی شیمیایی سرطان‌زا به DNA منجر به شروع جهش در آن شده و در صورت عدم تعمیر DNA، آغازی برای سرطان خواهد بود. افزایش DNA به‌عنوان یک شاخص زیستی آزمایشگاهی برای تشخیص کمی سرطان به‌کار گرفته می‌شود.

۱۱ ـ آناپلوییدی به غیرطبیعی بودن تعداد کروموزوم‌ها (بیشتر یا کمتر بودن تعداد کروموزوم‌ها) گفته می‌شود که ویژگی بارز بسیاری از تومورزایی‌ها در سرطان است.

۱۲ ـ تلومر به ناحیه‌ی انتهایی کروموزوم‌ها گفته می‌شود که از توالی‌های تکراری DNA تشکیل شده و کروموزوم را در برابر تخریب محافظت می‌کند.

۱۳ ـ P53 یا پروتئین ۵۳ یک عامل نسخه‌برداری DNA است که در تنظیم چرخه‌ی سلولی اهمیت بسیار زیادی داشته و یک مهارکننده‌ی تومور به حساب می‌آید و با جلوگیری از ایجاد جهش در ژنوم باعث پایداری ژنوم شده و در جلوگیری از سرطان نقش بسیار موثری دارد. جهش و نقص در این عامل می‌تواند اثرات نامطلوبی را برای فرد به دنبال داشته باشد.

۱۴ ـ منظور از دود محیطی یا همان دود دست دوم، دودی است که به واسطه‌ی مصرف سیگار توسط سایرین در محیط وجود دارد و تمام افراد آن محیط را تحت تاثیر قرار می‌دهد و افراد حاضر در این محیط که ممکن است خود اصلا سیگار مصرف نکنند با واسطه، مصرف‌کننده‌ی سیگار محسوب می‌شوند و اصطلاحا در معرض دود دست دوم سیگار می‌باشند.

منابع

1. DeMarini DM. Genotoxicity of tobacco smoke and tobacco smoke Condensate: a review. Mutat Res 2004; 567:447.

2. Solberg LI. Desai JR. O, Connor PJ. Bishop DB, Devlin HM. Diabetic patients who smoke: Are they different? Ann Family Med 2004; 2(1): 26.

3. Peto R. Lopez AD. Boreham J. Mortality from smoking worldwide. Br Med Bull 1996;52.

4. International Agency for Research on Cancer, Tobacco smoking and tobacco smoke, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks of Chemicals to Human, Vol 83 Lyon, France: IARC, 2004.

5. Doll R. Epidemiological evidence of the effects of behavior and the environment on the risk of human cancer. Recent Result Cancer Res 1998; 154: 3.

6. International Agency for Research on Cancer, Tobacco smoking and tobacco smoke, IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks of Chemicals to Human, Vol 38 Lyon, France: IARC, 1986.

7. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility. Fertile Sterile 2004;81: 1181

8. DeMarini DM. Ramadevi G. Szkulinska a. Rao M, Genotoxicity of 10 cigarette smoke condensate in four test system: Comparision between assays and condensates. Mutat Res 2008;650:15.

9. Green S. Auletta A. Fabricant J. Current status of bioassays in genetic toxicology: the dominant lethal assay. A report of the U S. Environmental Protection Agency Gene-Tox Program. Mutat Res 1985; 154: 49.

10. Yauk CL. Berndt ML. Williams A. Mainstream tobacco smoke causes parental germ-line DNA mutation. Cancer Res 2007; 67: 5103.

11. Dubrova YE. Plumb M. Brown J. Stage specificity, dose response, and doubling dose for mouse minisatellite germ-line mutation induced by acute radiation. Proc Natl Acad Aci USA 1998;95:6251.

12. Yauk CL. Advances in the application of germline tandem repeat instability for in situ monitoring. Mutat Res 2004;566:169

منابع

13. Yauk CL. Polyzos A. Rowan-Carroll A. Germline mutations, DNA damage, and global hypermethylation in mice exposed to particulate air pollution in an urban/industrial location. PNAS 2008;105:605.

14. Yauk CL. Dubrova YE. Grant GR. A novel single molecule analysis of spontaneous and radiation induced mutation at a mouse tandem repeat locus. Mutat Res 2002;500:147.

15. Glaser RL. Jiang W. Boadjiev SA. Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome. AM J Hum Genet 2000;66:768

16. Cardwell CR. Carson DJ. Patterson CC. Paternal age at delivery, birth order, birth weigh and gestational age are asspciated with the risk of childhood type 1 diabetes. Diabet Med 2005;22:200

17. Harjutsalo V. Podar T. Tuomilehto J. Cumulative incidence of type 1 Diabetes in 10,168 siblings of Finnish young- onset type 1 diabetic patients. Diabetes 2005;54:563

18. Valdes AM. Andrew T. Gardner JP. Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women. Lancet 2005; 366:662

19. Toschke AM. Ehlin A. Koletzko B. Montgomery SM. Parental smoking is associated with a decreased prevalence of type 1 diabetes mellitus among offspring in two national British birth cohort studies (NCDS and BCS70). J Perinat Med 2007;35: 43.

20. Kramer MS. Determination of low birth weight: methodological assessment and meteanalysis. Bulletin of the World Health Organization 1987;65: 663

21. Hanrahan JP. Tager IB. Segal MR. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. Am Rev Resp Dis 1992; 145: 1129

22. Jaakkola JK. Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. Am J Public Health 2004; 94: 136

23. Gilliland FD. Li YF. Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnance and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. Am J Resp Crit Care Med 2001; 163: 429

24. Jaakkola JK. Kosheleva AA. Katsnelson BA. Prenatal and postnatal tobacco smoke exposure and respiratory health in Russian children. Resp Res 2006; 7:48

25. LaRue h. Allard P. Simoneau M. P53 point mutations in initial superficial bladder cancer occur only in tumors from current o recent cigarette smokers. Carcinogenesis 2000 ;21: 101.

26. Zhang ZF. Sarkia AS. Cordon-Cardo C. Tobacco smoking, occupation, and p53 nuclear overexpression in early stage bladder cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Rev 1994; 3 : 19.

27. Husgavfel-Pursiainen K. Genotoxicity of environmental tobacco smoke: a review. Mutat Res 2004; 567: 427.

28. Jaakkola JJK. Jaakkola MS. Effects of environmental tobacco smoke on the respiratory health of children. Scand J Work Environ Health 2002; 28(Suppl2): 71.