

## عوارض طبّی سلاح‌های شیمیایی

دکتر فریدون عزیزی، دکتر محمد قاسمی برومند، دکتر پرویز طوسی، دکتر رضا محمود رباطی،  
دکتر فهیمه عبداللهی مجد

### مقدمه

استفاده از سلاح‌های شیمیایی در جنگ جهانی اول به طور وسیعی انجام شد (۱) و عوارض چشمی، پوستی، ریوی، خونی و گوارشی آن در کتب معتبر گزارش گردید (۲). اگرچه به علت ضایعات شدیدی ناشی از این مواد، استفاده از آن‌ها غیرانسانی تلقی شده بود و نیز توسط معاهده ۱۹۲۵ ژنو (۳) مصرف آن‌ها ممنوع گردیده است، ولی تحقیقات در مورد عوامل شیمیایی جنگی، نحوه استفاده از آن‌ها و موادی که اثر آن‌ها را خنثی می‌کنند، چند سال بعد ابتدا توسط انگلیسی‌ها و سپس آمریکایی‌ها شروع شد و تاکنون که بیش از ۸۴ سال از معاهده ژنو می‌گذرد، همچنان ادامه دارد (۴). متأسفانه این عوامل مخرب توسط رژیم عراق در طول سال‌های جنگ تحمیلی در دفعات مختلف استفاده شد و با این که استفاده از عوامل شیمیایی توسط شورای امنیت سازمان ملل گزارش شده (۵) و دولت عراق محکوم شده بود (۶) ولی مصرف آن همچنان ادامه یافت.

خردل گوگردی می‌تواند از دو راه در بدن انسان ضایعه ایجاد کند. تماس ممکن است فقط یک بار با مقدار زیاد این ماده اتفاق افتد و باعث بروز علائم حاد شود. این نوع مصدومیت در جریان جنگ‌هایی که عوامل شیمیایی به کار برده می‌شوند (۷)، و یا تماس ماهیگیران با محفظه‌های حاوی خردل گوگردی که سال‌ها قبل به دریا ریخته شده‌اند، دیده می‌شود (۸). تماس این ماده به طور مستمر می‌تواند عوارض مسمومیت مزمن ایجاد کند. این نوع عارضه در کارگران کارخانه‌های شیمیایی گزارش شده است که بیشتر از نوع عوارض نئوپلاستیک می‌باشد (۹). اثرات مختلف خردل گوگردی روی سیستم‌های تنفسی، خونی، گوارشی و اثرات آن بر پوست، چشم و تغییرات ژنتیکی و سرطان‌زایی آن قبلاً<sup>۱</sup> گزارش شده‌اند (۱۰ و ۱۱)، ولی اثرات آن بر سیستم آندوکراین تا دهه اخیر ناشناخته بود. البته اثر سایر عواملی که آلکیل‌کننده<sup>۱</sup> هستند و برای شیمی درمانی سرطان‌ها به کار می‌روند در توقف اسپرما توژنز (۱۲) و ایجاد نارسایی تخمدان (۱۳) گزارش شده ولی این اثرات در پی مصرف مکرر مجموعه‌ای از چند داروی شیمیایی بروز کرده است.

ترکیب خردل سولفور با نام شیمیایی 2-chloroethyl sulphide در سال ۱۸۵۹ توسط گوتری (Guthrie) سنتز شد و وی در آن زمان از خواص تاول‌زایی این ماده مطلع بود (۱۴). این ترکیب اولین بار در سال ۱۹۱۷ در جنگ جهانی اول در منطقه‌ای از خاک بلژیک توسط آلمان‌ها مورد استفاده قرار گرفت و در جنگ جهانی اول ۲/۵

<sup>۱</sup> Alkalating

درصد قربانیان جنگی را به خود اختصاص داد (۱۵) و آخرین بار طی سالهای ۱۳۵۹ تا ۱۳۶۷ (ه ش) در جنگ عراق علیه ایران به کار گرفته شد (۱۶).

خردل سولفور مایع روغنی، بدون رنگ و با بوی سیر و پیاز می‌باشد که در آب به ملایمت حل شده و به هر دو صورت گاز و مایع به آسانی در محلول‌های روغنی، چربی و محلول‌های آلی حل می‌گردد و به خاطر حلالیت بالا در چربی به راحتی از موانع چربی جدار سلولی می‌گذرد و در دما و فشار معتدل، کاملاً ثبات دارد ولی با افزایش دما به سرعت تبخیر می‌شود و نیمه عمر آن در ۳۷ درجه سانتی‌گراد پنج دقیقه است. این ماده در آب به آهستگی هیدرولیز شده و به اسیدکلیریدریک و تیودی گلیکول (متابولیت عمده آن در ادرار) تبدیل می‌گردد که این متابولیت به روش کروماتوگرافی با حساسیت  $1 \text{ ng/mL}$  قابل شناسایی می‌باشد (۱۸-۱۶).

نفوذ گاز در بدن متناسب با دمای محیطی افزایش یافته و در پوست مرطوب به راحتی جذب می‌شود (۱۹)، ولی ۸۰ درصد آن در پوست تبخیر شده و ۲۰ درصد نفوذ پوستی دارد که از این میزان، ۱۰ درصد به قسمت‌هایی از پوست متصل شده و ۱۰ درصد آن جذب سیستم گردش خون عمومی می‌گردد (۲۰). گازهای جذب شده با یک تاخیر کوتاه در گردش خون عمومی به طور عمده به پروتئین‌ها باند شده و مقادیر اندکی نیز به صورت آزاد وجود دارد (۲۱). گاز خردل به جز از راه پوست، از راه تنفس، ملتحمه چشم و دستگاه گوارش توسط مواد آلوده خوراکی نیز وارد بدن می‌شود.

خردل سولفور با خواص آلکیل‌کنندگی و الکتروفیلیک خود در ساختمان اسیدهای نوکلئیک، جدار سلول و پروتئین‌ها تغییراتی ایجاد می‌کند (۲۲) و با ایجاد اتصال متقاطع در رشته‌های مولکولی DNA و آلکلیه کردن پایه‌ای از تی DNA اثر کرده و از تکثیر مولکولی و تقسیم سلولی جلوگیری به عمل می‌آورد و بنابراین در سلول‌های در حال تقسیم (نظیر لایه ژرمینال بیضه) بیشترین اثر را دارد. همچنین این ترکیب اختلالاتی در کار آنزیم‌ها ایجاد می‌کند که از جمله با اختلال در آنزیم گلیکولیز سبب تاول‌زایی در پوست می‌شود (۲۳).

## منابع

1. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man: some aziridines, N-, S- and O- mustards and selenium. Vol 9. Lyon: IARC 1975.
2. Goodman LS, and Gilman A: The pharmacological basis of therapeutics. Second edition. New York: McMillan, 1995; p 1415.
3. Geneva Protocol of 1925: Prohibition of the use in war of asphyxiating poisonous or other gases, and of bacteriological method of warfare. United Nations. New York, U.S.A.
4. Chemical and bacteriological weapons in the 1980 s. Lancet 1984; 2: 141-143.
5. UN Security Council. Report of specialists appointed by the secretary General, 1984, paper no S/16433.
6. Note by the president of the Security Council. 1986, paper no S/17932.
7. Dienstbier Z. The effects of use of nuclear and certain chemical weapons in man. Medicine and War 1985; 1: 25-30.

8. Dahl H, Gluud B, Vangsted P, Norn M. Eye lesions induced by mustard gas. *Acta Ophthalmol* 1985; 63: 30-1.
9. Easton DF, Peto J, Doll R. Cancers of the respiratory tract in mustard gas works. *Br J Indus Med* 1988; 45: 652-659.
10. Goodman LS, Gilman A. *The pharmacological basis of therapeutics*. Second Ed. New York, MacMillan, 1955; p 1415.
11. Wada S, Nishimato Y, Miyanishi M, et al. Mustard gas as a cause of respiratory neoplasia in men. *Lancet* 1968; 1: 1161-3.
12. Miller DG: Alkylating agents and human spermatogenesis. *JAMA* 1971; 217:1662-1665.
13. Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB, Martin FIR. Cyclophosphamide induced ovarian failure. *N Engl J Med* 1973; 289: 1159-62.
14. Bournsell J. Studies on mustard gas and some related compounds. The fate of injected mustards gas in animal body. *Biochem J* 1946; 40: 756-764.
15. Brookes P. The early history of the biological alkylating agents, 1918-1968. *Mutat Res* 1990; 233: 3-14.
16. Somani SM: *Chemical warfare agents*. New York, Academic Press Inc, 1992; pp 16-17.
17. Lynch V. Smith HW and Marshall E. On mechanism of action. *J Pharmacol Exp Ther* 1918; 12: 265-90.
18. Wils ER, Hulst AG, van Laar J. Analysis of thiodiglycol in urine of victims of an alleged attack with mustard gas, Part II. *J Anal Toxicol* 1988; 12: 15-9.
19. Vogt RF Jr, Dannenberg AM Jr, Schofield BH, et al. Pathogenesis of skin lesions caused by sulphur mustard. *Fundam App Toxicol* 1984; 4: s71-83.
20. Chauhan RS, Murty LV. Effect of topically applied sulphur mustard on guinea pig liver. *J Appl Toxicol* 1997; 17: 415-9.
21. Collumbine H. Medical aspects of mustard gas poisoning. *Nature* 1947; 4031: 151-3.
22. Masta A, Gray PJ, Philips DR. Effect of sulphur mustard on the initiation and elongation of transcription. *Carcinogenesis* 1996; 17: 525-32.
23. Papirmeister B, Feister AJ, Robinson SI and Ford RD: *Medical defense against mustard gas*, Florida, CRC Press. Boca Raton, 1997.

### تاریخچه مصرف سلاح‌های شیمیایی

پس از تسلط کشورهای ابر قدرت بر جهان و نیاز به حفظ قدرت خود، موافقت نامه‌های عدم مصرف سلاح‌های شیمیایی در سال ۱۸۷۴ بروکسل و ۱۸۹۹ لاهه و پروتکل ۱۹۲۵ ژنو، تصویب شدند، اما آلمان‌ها در سال ۱۹۱۵ از سیلندرهای مایع کلر در Ypres در مقابل ارتش انگلستان استفاده کردند و انگلستان نیز با استفاده از محلول کلر با آنها مقابله به مثل کرد. در تکمیل سلاح‌های شیمیایی، فسفوژن توسط آلمان‌ها (گازهای اشک آور) ساخته شد که حدود ۸۰ درصد قربانیان جنگ جهانی اول ناشی از آن بود و سپس ارتش فرانسه سیانید هیدروژن را تهیه و مورد آزمایش قرار داد. تا اینکه در سال ۱۹۱۷ برای نخستین بار گاز خردل توسط آلمان‌ها در جبهه انگلیس بکار گرفته شد. در ادامه این رقابت‌ها آمریکا نیز تهیه Lewisite را بعهده گرفت و این رقابت خصمانه همچنان ادامه داشت. پس از جنگ جهانی اول (۱۹۱۸-۱۹۱۴)، پروتکل ۱۹۲۵ ژنو کاربرد سلاح‌های شیمیایی را ممنوع ساخت بطوریکه حتی در جنگ جهانی دوم نیز هیتلر و سایر کشورهای درگیر جنگ در بکارگیری این سلاح‌ها خودداری

کردند. در سال ۱۹۳۶ ایتالیایی‌ها بر علیه نیروهای نظامی ایتالیایی، سال‌های ۱۹۶۷-۱۹۶۳ مصری‌ها بر علیه نیروهای یمن و سال‌های ۱۹۸۰-۱۹۸۸ عراقی‌ها علیه رزمندگان ایرانی از سلاح‌های شیمیایی استفاده کردند (۱).

طبقه بندی عوامل شیمیایی شامل :

- عوامل کشنده<sup>۱</sup>
- عوامل آسیب‌رساننده<sup>۲</sup>
- عوامل ناتوان‌کننده<sup>۳</sup>
- عوامل ضد گیاه<sup>۴</sup>
- توکسین‌ها<sup>۵</sup>
- اورانیوم رقیق شده

### عوامل آسیب‌رساننده

عواملی هستند که منجر به بروز آسیب در ارگان‌ها می‌شوند. این عوامل با غلظت بالا، آثار کشنده خواهند داشت. عناصر این گروه، عموماً عوامل تاول‌زا می‌باشند که شامل :

#### الف- خردل‌ها

- ✓ خردل‌های گوگردی "سولفورموستارد"
- ✓ خردل‌های نیتروژنی

#### ب- تاول‌زاهای آرسینکی

- ✓ ۲-کلروینیل - دی‌کلروآرسین "لویزایت"
- ✓ اتیل - کلرووینیل - دی‌کلروآرسین
- ✓ متیل - کلرووینیل - دی‌کلروآرسین
- ✓ فنیل - کلرووینیل - دی‌کلروآرسین

ج- عوامل گزنده اکسایم‌های هالوژنه مثل فسفوژن اکسایم

### عوامل ناتوان‌کننده

که منجر به آثار ناتوان‌کننده می‌شوند و شامل :

<sup>1</sup> Lethal effects

<sup>2</sup> Damaging effects

<sup>3</sup> Incapacitating

<sup>4</sup> Anti-Plants

<sup>5</sup> Toxins

الف- کوتاه اثر<sup>۱</sup>: از چند دقیقه تا چند ساعت

ب- طولانی اثر<sup>۲</sup>: از چند ساعت تا چند روز

### الف- عوامل ناتوان کننده کوتاه اثر

این گروه به عوامل ضد اغتشاش "Rio - Control" معروفند که منجر به بروز آثار تحریکی در مخاط دستگاه تنفسی فوقانی و چشم و گاهی موجب تهوع و استفراغ می شوند مانند گاز اشک آور. گاز اشک آور موجب اختلال در سلول‌های اپیتلیال قرنیه و ملتحمه می‌شود، در نتیجه بیمار دچار فتوفوبی شدید، ریزش اشک، درد شدید چشم‌ها و قرمزی چشم‌ها می‌گردد. پس از درمان عوارضی ایجاد نمی‌کند.

### ب- عوامل ناتوان کننده طولانی اثر

این عوامل به عوامل روانی معروف هستند. روی سیستم عصبی مرکزی اثر گذاشته و باعث بروز اختلالاتی در درک و رفتار شخص می‌شوند و شامل دو گروه هستند:

محرك‌ها<sup>۳</sup>: که باعث بروز آثار تحریکی می‌شوند مثل LSD و املاح Canabis

کاهنده‌های فعالیت<sup>۴</sup>: که باعث بروز آثار دپرسیون می‌شوند مثل B-Z

### عوامل ضد گیاه

این عوامل جهت ریزش برگ درختان و خشکانیدن گیاهان، از بین بردن استتار منطقه و یا نابودکردن منابع غذایی، به کار می‌روند. عوامل ضد گیاه ممکن است با نفوذ در خاک، اساساً مانع رشد دانه‌ها در آن گردند.

### توکسین‌ها

توکسین‌ها سمومی هستند که توسط میکروارگانیسم‌ها تولید می‌شوند. برخی از این سموم، که ممکن است بدون تغییر و یا با ایجاد تغییراتی به طور مصنوعی در مقیاس وسیع تهیه گردند توکسین‌ها به سه گروه تقسیم می‌شوند (۱):

الف- توکسین‌های باکتریایی مانند انتروتوکسین استافیلوکوک با اثر ناتوان کننده و یا بوتولینال توکسین با اثر کشنده

ب- توکسین‌های گیاهی مانند میکو توکسین‌ها

ج- توکسین‌های حیوانی مانند سموم مارکبری، عقرب و انواعی از ماهی‌ها

<sup>1</sup> Short-term

<sup>2</sup> Long-term

<sup>3</sup> Stimulants

<sup>4</sup> Depressants

## سلاح‌های شیمیایی و جنگ عراق علیه ایران

رژیم صدام در جنگ علیه ایران، برای نخستین بار پس از جنگ جهانی اول بصورت وسیع و برخلاف معاهدات بین‌المللی از سلاح‌های شیمیایی استفاده کرد. نخستین بار حملات شیمیایی بطور رسمی از مرداد ۱۳۶۲ و در عملیات والفجر ۲ آغاز شد و با حملات وسیع و سنگین شیمیایی در جزایر مجنون در عملیات خیبر و بدر به اوج خود رسید و تا روزهای پایانی جنگ در مرداد ۱۳۶۷ ادامه داشت. آخرین حمله به شهر اشنویه در تاریخ ۱۳۶۷/۵/۱۱ بود. گازهای کشنده اعصاب برای نخستین بار در تاریخ ۱۳۶۲/۱۲/۲۷ در عملیات خیبر علیه ایران مورد استفاده قرار گرفت. براساس گزارش رسمی سازمان ملل، رژیم بعثی عراق بیش از ۱۸۰۰ تن گاز خردل، ۶۰۰ تن گاز سارین و ۴۰۰ تن گاز تابون و بیش از صد هزار گلوله و بمب شیمیایی بر علیه ایران استفاده کرد.

بطور کلی جنگ شیمیایی عراق را می‌توان به سه بخش تقسیم کرد:

۱. از دی ماه ۱۳۵۹ تا تیر ماه ۱۳۶۲ بصورت حملات و مانورهای آزمایشی
  ۲. از مرداد ماه ۱۳۶۲ تا بهمن ۱۳۶۲ بصورت حملات محدود ولی متمرکز
  ۳. از اسفند ماه ۱۳۶۲ تا خاتمه جنگ بصورت حملات گسترده و سنگین
- لذا در طول جنگ تحمیلی، کشور عزیز ما به مدت ۵ سال از مرداد ماه ۱۳۶۲ تا مرداد ۱۳۶۷ مورد تهاجم جدی بمب‌های شیمیایی عراق قرار گرفت (۱۹۸۸-۱۹۸۳).

## روند رو به رشد حملات شیمیایی عراق

- \* در طی سال ۱۳۶۲ تا اوایل ۱۳۶۳ ابتدا از گاز خردل و سپس از گاز تابون استفاده کرد.
- \* در اواخر سال ۱۳۶۳ و سال‌های ۱۳۶۴ و ۱۳۶۵ علاوه بر گاز خردل از حجم‌های زیاد گاز اعصاب استفاده کرد.
- \* در تاریخ ۱۳۶۵/۱۰/۱۰ بیمارستان صحرائی سومار بمباران شیمیایی از نوع خردل شد.
- \* در اوایل سال ۱۳۶۶ نخستین حمله با گاز سارین در خرمشهر صورت گرفت.
- \* در تاریخ ۱۳۶۶/۴/۷ شهرستان سردشت بمباران شیمیایی از نوع خردل شد.
- \* در تاریخ ۱۳۶۶/۱۲/۲۷ شهرستان حلبچه بمباران شیمیایی از نوع سارین شد.
- \* در تاریخ ۱۳۶۷/۱/۲۸، ۴، ۱۳۶۷/۳/۴ در آخر مراحل جنگ، عراق حملاتی را با گاز سارین در خطوط مقدم دفاعی رزمندگان ایران به ترتیب در منطقه فاو، شلمچه و جزایر مجنون انجام داد.
- \* در تاریخ ۱۳۶۷/۵/۱۱ شهرستان اشنویه بمباران شیمیایی شد.
- \* در مرداد ماه ۱۳۶۷ عراق مخالفان کرد خود را بمباران شیمیایی از نوع خردل و اعصاب کرد (۲).

## آمار قربانیان جنگ

در طول جنگ تحمیلی در مجموع بیش از یک میلیون نفر از رزمندگان و افراد غیر نظامی در معرض این عوامل شیمیایی قرار گرفتند که از این تعداد حدود یک صد هزار نفر دچار مصدومیت شده و تحت مداوا قرار گرفتند و بالغ

بر ۵۰۰۰ نفر شهید شدند. در حال حاضر بیش از ۶۰ هزار جانباز شیمیایی تحت پوشش بنیاد شهید و امور ایثارگران قرار دارند.

## گاز خردل

گاز خردل یکی از سلاح‌های شیمیایی است که در جنگ‌ها مورد استفاده قرار گرفته است. این گاز بعنوان سلطان گازها شناخته شده، بصورت قطرات روغنی آئورسل، دارای قدرت نفوذ بالا و قادر به عبور از ماسک و مواد پلاستیکی می‌باشد. این گاز بصورت یک مایع روغنی به رنگ خردلی (Straw - Colored) است که تبدیل به بخار می‌شود (۱-۶). ویژگی‌های بارز گاز خردل عبارت است از:

۱. دارای دوره کمون و در نهایت تاثیر تاخیری، دارا بودن اثر تجمعی (در نتیجه غلظت کم آن به تدریج در بدن جمع می‌شود)، دارا بودن قدرت جذب سریع، اثر بر ساختمان‌های مختلف بدن (چشم، ریه، پوست و.....)، محلول در چربی

۲. اثرات ناتوان کننده دیررس، پایدار بودن و امکان ذخیره سازی، ارزان بودن، پایدار در محیط

۳. قدرت نفوذ بالایی و توانایی عبور از ماسک و مواد پلاستیکی، طول عمر اشکال باقی مانده در زیر زمین تا ۱۰ سال، عوارض دیررس تا ۵۰-۲۰ سال بعد، دارای اثرات موتاژنیک، کارسینوژنیک، تراوتوژنیک، سایتواستاتیک، دپرسیون مغز استخوان و ...

عامل موستارد به نامهای H.D (نوع خالص) H (نوع ناخالص) می‌باشد.

مکانیسم اثر گاز خردل در بدن به سه روش گزارش شده است:

۱. هیدولیز توسط آب که اسید کلریدریک حاصل موجب تخریب سلولی و بافتی می‌شود.

۲. از طریق آلکیل‌کردن عوامل نوکلئوفیل که در تمام اجزای سلول‌های بدن وجود دارند، باعث تشکیل پیوند بسیار قوی کوالان شده، سرانجام منجر به فلج اعمال فیزیولوژیک سلولی از قبیل گلیکولیز، تنفس سلول، سنتز پروتئین، سنتز اسیدهای نوکلئیک و اختلال در اعمال غشای سلول می‌شود.

۳. غیر فعال نمودن هگزوکیناز و فعال کردن پلاسمینوژن که موجب تخریب جدار مویرگ‌ها می‌شود.

گاز خردل، عاملی است که دارای قابلیت تاول‌زایی، موتاژنیک، کارسینوژنیک، تراوتوژنیک، سایتواستاتیک و سایتواستاتیک است. این گاز به‌طور مستقیم آنزیم‌های تنفسی و گلیکولیتیک را مهار کرده و در نهایت منجر به توقف تکثیر سلول می‌شود. در پوست، چشم، ریه و مغز استخوان اثر دارد. دارای عوارض زودرس و دیررس چشمی، پوستی، ریوی و اعصاب و روان است. عوارض ایجاد شده به غلظت و مدت تماس وابسته است. عوارض گاز خردل، نخستین بار در جنگ جهانی اول مورد بررسی قرار گرفت. عوارض زودرس در همان هفته اول و عوارض دیررس سال‌ها بعد از ضایعه اولیه خود را نشان می‌دهد. تصورات اولیه در استفاده از گاز خردل این بود که موجب مرگ نمی‌شود و فقط منجر به تانوانی سربازان می‌گردد ولی امروز پس از گذشت چند سال از جنگ تحمیلی عراق علیه ایران خلاف این تصور ثابت شده است و روز به روز اثرات و عوارض دیررس آن خود را نشان می‌دهد (۴-۲۴).

نخستین بار توسط Meyer در سال ۱۸۸۶ تهیه شد و نخستین بار در سال ۱۹۱۷ توسط ارتش آلمان در جنگ مورد استفاده قرار گرفت (۲۴-۲۷). ضایعات چشمی دیررس به صورت کراتیت تاخیری در حال حاضر ۲۵۰ مورد آن گزارش شده است (۲۵-۲۷) که به علت حساسیت زیاد بافت ملتحمه به عامل خردل است. عارضه بصورت کنژکتیویت مزمن است که با عودهای مکرر همراه می‌باشد. قرنیه پس از ملتحمه شایعترین محل گرفتاری چشم است بطوری که در نهایت تمام لایه های آناتومیک قرنیه درگیر می‌شود (۲۸). نقش سلول‌های بنیادی در ناحیه Limbus یعنی حد فاصل قرنیه و ملتحمه در سلامت قرنیه از اهمیت خاصی برخوردار است. این سلول‌ها منبع اصلی ترمیم اپی تلیوم قرنیه در حالت طبیعی و هنگام آسیب‌های چشمی می‌باشد و دارای خاصیت خودنوسازی بالایی هستند. در مواردیکه اختلال عملکرد این سلول‌ها ایجاد شود، منجر به بیماری تحت عنوان " نقص سلول‌های بنیادی" می‌شود. یکی از عواملی که منجر به آسیب‌های این سلول‌ها می‌شود، گاز خردل است. این عامل به دلیل اثرات تخریبی فزاینده به تدریج در طول سالیان باعث کاهش این سلول‌ها شده و بیمار مبتلا به کراتیت مزمن و یا دیررس می‌شود. بیمار از کاهش دید، ترس از نور، اشک ریزش و احساس جسم خارجی در چشم رنج می‌برد. در معاینه کدورت قرنیه توام با نامنظمی‌ها، نقص‌های پایدار اپی‌تلیالی، رسوب آمیلوئید، پیدایش عروق خونی، پیشرفت بافت فیبرواسکولار و کمبود اشک می‌شود. نازکی قرنیه و کراتوپاتی نواری ناشی از رسوب کلسیم دیده می‌شود و در ملتحمه منجر به ایسکمی ناحیه پری لیمبال، واسکولیت، تلانژیکتازی، تور تویته عروق، سگمانته شدن عروق، خونریزی زیر ملتحمه و کاهش سلول‌های گابلت می‌گردد.

عامل خردل به دو صورت وجود دارد، یکی بصورت سولفور و دومی به صورت نترات. در جنگ‌ها از نوع سولفور آن استفاده شده است. گاز خردل یک ماده آلیکله کننده قوی است که در بدن به یون سولفونیوم تبدیل می‌شود. این گاز می‌تواند DNA و سایر ماکرومولکول‌ها را آلیکله کند و منجر به شکست زنجیره DNA و در نتیجه مرگ سلولی گردد. لئوسیت‌های T نقش اصلی را در ایجاد آسیب‌های طولانی مدت ناشی از مواد آلیکله کننده بعهدہ دارند. گاز خردل در قرنیه با کلاژن‌های آن ترکیب شده و موستارد کلاژن حاوی سولفور با خواص فیزیکی و شیمیایی ویژه ایجاد کرده و منجر به تحریک دائمی چشم، کاهش حس قرنیه، تغییرات عروقی، ایجاد مناطق آواسکولر، اختلال در خون رسانی، پیدایش و بهبود زخم، حملات مکرر عود، نازک شدن و در نهایت سوراخ شدن و از بین رفتن قرنیه می‌گردد. عوارض دیررس در چشم، پس از ملتحمه، قرنیه شایع‌ترین محل گرفتاری چشمی است و عوارض ایجاد شده آن را موستارد کراتوپاتی می‌نامند، که در آن تمام لایه‌های قرنیه را درگیر می‌کند (۲۵-۳۰).

## عوارض چشمی سلاح‌های شیمیایی

### واکنش چشم در اثر گاز خردل

به طور کلی گاز خردل در چشم باعث واکنش فوری و یا گاهی تاخیری می‌شود. واکنش فوری شامل یک کنژکتیویت است که بطور معمول خود به خود محدود می‌شود و بدون تخریب بهبود می‌یابد. واکنش تاخیری چند دهه بعد (۵۰-۲۰ سال) از آسیب اولیه ایجاد می‌شود.



تماس گازخردل با قرنیه، بعد از ۲ الی ۳ ثانیه سبب صدمه به اپی تلیوم می‌گردد و بعد از حدود ۲ الی ۶ دقیقه آندوتلیوم نیز درگیر می‌شود و بالاخره بعد از ۴ الی ۶ دقیقه گاز به داخل چشم نفوذ می‌کند، سپس به دنبال آن قرنیه با مکانیسم های دفاعی ترمیم شده و بهبود پیدا می‌کند. از نظر بالینی آسیب‌های ناشی از گاز خردل به ۵ مرحله تقسیم می‌گردد که البته شرط ایجاد این آسیب‌ها، زنده بودن نسج قرنیه است.

**مرحله اول:** مرحله پنهان است که ۵ الی ۶ ساعت بعد از تماس ایجاد می‌گردد که مدت آن خیلی کوتاه است و از چند روز تا چندین هفته ممکن است به طول انجامد که طی آن بیمار کونژنکتیویت و ترشح دارد. اگر مدت و میزان تماس کم باشد بعد از مدتی این علائم کاملاً از بین رفته و بیمار دیگر مشکلی ندارد ولی اگر تحریک شدید باشد وارد مرحله ۲ تا ۵ می‌شود. **مرحله دوم:** در افرادی که با گاز خردل در تماس بیشتری بوده اند علاوه بر ادم ملتحمه و قرنیه، بتدریج نکروز بافتی اتفاق می‌افتد، به ویژه نکروز عروق که عروق به حالت سوسیسی درمی‌آیند. عروق یک جا گشاد شده و جای دیگر کاملاً مدور است و جای دیگر به علت عدم وجود خون در آن کاملاً سفید است و در قسمت دیگر تجمع خون به صورت لخته مشاهده می‌شود. گاهی عروق به شکل وزیکول و یا کلافه عروقی در می‌آیند. خونریزی زیر ملتحمه<sup>۱</sup>، early white patch and coagulation necrosis و حتی intrastromal hemorrhage اتفاق می‌افتد. در این مرحله استروئید موضعی تا حدودی موثر است ولی جلوی سیر بیماری را نمی‌تواند بگیرد. خود بیماری در عرض ۲ الی ۳ هفته فروکش می‌کند و بعد دوباره حملات به فواصل مشخص ممکن است اتفاق بیفتد.

**مرحله سوم:** بهبودی ضایعه بعد از ۲ تا ۳ هفته.

**مرحله چهارم:** مرحله تاخیری که ۲۰ تا ۵۰ سال بعد اتفاق می‌افتد. حمله بایک فتوفوبی، اشک ریزش، احساس جسم خارجی، خشکی و تحریک مزمن چشم شروع که بعداً تشدید می‌گردد. در این مرحله ممکن است خود بخود غیر فعال شود. در این موارد Circum Corneal Congestion وجود ندارد و چون در حملات اولیه این قسمت دچار ایسکمی ملتحمه شده است، دیگر عروقی نیست که دیده شود (۱۷،۲۵،۳۳).  
**مرحله پنجم:** در این مرحله تخریب وسیع در قرنیه اتفاق می‌افتد.

## پاتولوژی ضایعات ملتحمه

ایسکمی ناحیه پری لیمبال، تلانژیکتازی<sup>۲</sup>، واسکولیت، خونریزی زیر ملتحمه و کاهش سلول های گابلت.

## پاتولوژی قرنیه

اپیتلیوم قرنیه Conjunctivalization، نازکی قرنیه، پیدایش عروق جدید سطحی، دژنراسانس اسفروئید و لیپوئید و کراتوپاتی نواری ناشی از رسوب کلسیم. در بررسی‌های بعمل آمده در نمونه های ملتحمه و قرنیه یک

<sup>1</sup> Subconjunctival Hemorrhage

<sup>2</sup> Telangiectasis

پاسخ ترکیبی التهابی بدون ضایعه اختصاصی وجود داشته است. به نظر می‌رسد یک مولفه وابسته به ایمنی در ایجاد آن موثر باشد (۲۸).

### تقسیم بندی عوارض چشمی زودرس گاز خردل

عوارض چشمی زود رس گاز خردل به شرح ذیل می باشد:

۱. آسیب‌های خفیف: با دز  $70-120 \text{ mg/m}^3/\text{min}$  گاز خردل ایجاد می شود. آسیب‌های بصورت اریتم خفیف پلک‌ها و پرخونی متوسط ملتحمه با تغییرات عروقی بدون ادم قرنیه است. بیشترین عوارض ناشی از گاز خردل در جنگ عراق علیه ایران در این گروه قرار دارند (شکل ۱).
۲. ضایعات متوسط: با دز  $200-1000 \text{ mg/m}^3/\text{min}$  گاز خردل ایجاد می‌شود. عارضه بصورت درگیری پلک‌ها، ملتحمه و قرنیه می‌باشد. شش ساعت بعد از تماس مصدوم احساس خشکی چشم‌ها، درد شدید و فتوفوبی می‌کند. ادم و پر خونی ملتحمه گسترش پیدا می‌کند، ادم اپیتلیال و اروژن قرنیه ظاهر می شود. بعد از ۴۸ ساعت شکایت‌های بیمار کاهش پیدا می‌کند. بعد از ۴ تا ۵ روز ضایعات قرنیه بهبود می‌یابد. بهبودی کامل در عرض ۶ هفته و یا بیشتر اتفاق می افتد (شکل ۲).
۳. آسیب‌های شدید: با دز بیشتر از  $2000 \text{ mg/m}^3/\text{min}$  گاز خردل ایجاد می شود. در این موارد مصدوم دارای مسمومیت شدید در ریه، دستگاه گوارش و پوست است. شکایت‌های چشمی شامل درد شدید، بلفارواسپاسم و احساس کاهش دید چشم‌ها است. نواحی بزرگ ایسکمی و نکروز عروق در ملتحمه دیده می‌شود ولی سمبلفارن بندرت دیده می شود. نامنظمی اپیتلیال قرنیه همراه با ادم استروما بصورت منظره پوست پرتقالی مشهود است. اضافه شدن عفونت در این مرحله خیلی خطرناک است. در این مرحله ضایعات ممکن است به سه صورت درآیند: ۱- بهبودی کامل ۲- مزمن شدن ۳- عوارض دیررس یا تاخیری (کراتیت تاخیری) که طی چند سال بعد از تماس اولیه (تا ۵۰ سال) ظاهر می‌شود (شکل ۳) (۲۰، ۳۵-۳۰).



شکل ۱ - درگیری خفیف گاز خردل (زودرس) شکل ۲ - درگیری متوسط گاز خردل (زودرس)



شکل ۳- درگیری شدید گاز خردل (زودرس)



شکل ۴- فروکش کردن مرحله حاد و تبدیل شدن به نوع مزمن

### تقسیم بندی عوارض چشمی دیررس گاز خردل

براساس مصوبه مورخ ۱۳۸۶/۴/۷ کمیته تخصصی چشم جانبازان شیمیایی. عوارض دیررس چشمی از لحاظ شدت بیماری به چهار گروه تقسیم می‌شوند:

۱. بدون عارضه<sup>۱</sup>

۲. خفیف

۳. متوسط

۴. شدید

#### ۱- گروه بدون عارضه

در این گروه افرادی قرار می‌گیرند که دارای علائم شامل سوزش، خارش، اشک ریزش، قرمزی، احساس جسم خارجی و خشکی چشم می‌باشند ولی هیچگونه نشانه‌ای (sign) ندارند.

#### ۲- گروه خفیف

در این گروه تغییرات عروقی ملتحمه شامل تلانژکتازی، سگمنتاسیون<sup>۱</sup>، خمیدگی<sup>۲</sup>، گشادی عروق و درجاتی از خشکی چشم وجود دارد ولی قرنیه شفاف است (شکل ۵).

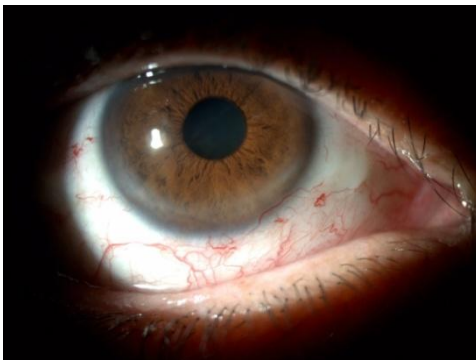
<sup>۱</sup>Without Clinical Evidence

### ۳- گروه متوسط

دارای علائم گروه خفیف همراه با ایسکمی در ملتحمه و لیمبوس و نفوذ عروقی خونی در محیط قرنیه با یا بدون کدورت محیطی قرنیه می باشند (شکل ۶).

### ۴- گروه شدید

این گروه دارای علائم گروه متوسط همراه با نازکی و از بین رفتن *thinning* و *melting* قرنیه می باشند. جانباذانی که تحت عمل جراحی *LK*، *LK*، *PK* و *Stem cell graft* قرار گرفته‌اند، نیز در این گروه قرار می‌گیرند (شکل ۷) (۳۲، ۳۳).



شکل ۶- عوارض متوسط گاز خردل (دیپرس)



شکل ۵- عوارض خفیف گاز خردل (دیپرس)



شکل ۷- عوارض شدید گاز خردل (دیپرس)

<sup>1</sup> Segmentation (venous beading)

<sup>2</sup> Tortuosity

## پروتکل درمانی عوارض چشمی گاز خردل در جانبازان شیمیایی

در جانبازان بدون عارضه، درمان دارویی نیاز نیست و معاینات باید هر سه سال یک بار انجام شود. در جانبازان با عارضه خفیف، تجویز قطره اشک مصنوعی، استفاده از عینک آفتابی، بستن پونکتوم‌ها به صلاحدید پزشک معالج، درمان بلفاریت از اقداماتی است که انجام می‌شود. این بیماران هر ۶ ماه یک بار جهت کنترل پیشرفت بیماری باید مورد معاینه قرار گیرند. اقدامات مورد نیاز در جانبازان با عارضه متوسط عبارتست از بررسی بسته بودن پونکتوم‌ها و سایر درمان‌های گروه خفیف، مصرف کورتیکواستروئیدهای موضعی در صورت نیاز و با احتیاط و استفاده از ژل‌های لوبریکنت چشمی. در گروه جانبازان با عارضه شدید، علاوه بر درمان‌های گروه متوسط، اقدامات زیر نیز انجام می‌شود و معاینات پیگیری هر ۲ تا ۳ ماه یک بار انجام شود.

### ۱- اعمال جراحی

- تارسورافی در صورت ایجاد تازگی قرنیه و بعد از اعمال پیوند قرنیه، توصیه می‌شود.
- LK نسبت به PK اولویت دارد.
- LK در صورت کمبود نسبی سلول‌های بنیادی و در مواردی که به دلیل کدورت مرکز قرنیه، بیمار دچار کاهش دید باشد، انجام می‌شود.
- پیوند سلول بنیادی در صورتی انجام شود که PED به دلیل کمبود سلول‌های بنیادی ایجاد شده باشد.
- در صورت پیدایش PED و عدم همراهی با کمبود شدید سلول‌های بنیادی، پیوند پرده آمنیوتیک توصیه می‌شود.
- در صورت رسوب چربی در قرنیه و تحریک شدید چشم، برداشتن نسج چربی و پوشاندن ضایعات با پرده آمنیوتیک توصیه می‌شود.
- در صورت پیدایش ایسکمی لیمبوس و نازکی قرنیه، برداشتن ناحیه ایسکمیک و جلوگیری از ملتحمه توصیه می‌شود.
- در صورتیکه نازکی محیط قرنیه همراه با کاهش سلول‌های بنیادی لیمبوس وجود داشته باشد عمل توام LK و پیوند Stem cell توصیه می‌شود.
- برای پیوند سلول‌های بنیادی از جسد نیز می‌توان استفاده نمود.
- ۲- قطره اشک مصنوعی بدون ماده نگهدارنده به صلاحدید پزشک
- ۳- ژل‌های لوبریکنت چشمی.
- ۴- تزریق زیر ملتحمه Avastin در بیماران که واسکولاریزاسیون قرنیه به علت گاز خردل دارند، مفید است.

شاخص‌های عینک‌های آفتابی برای جانبازان شیمیایی :

مشخصات لنزهای جذبی (آفتابی) مرغوب جهت افرادی که نیاز به عینک طبی ندارند و یا اینکه عیب انکساری برای فواصل دور آنها صفر می‌باشد از این قرار است:

۱. میزان عبور نور مرئی به مقدار لازم و عدم افزایش قطر مردمک (با توجه به نوع آن مقدار ۱۰ تا ۳۰ درصد عبور نور مرئی مناسب است).
۲. حذف انعکاس‌های سطوح قدمی و خلفی لنزهای عینک (در صورت لزوم لایه‌های ضد انعکاس با شرایط مطلوب و استاندارد تعریف شده قابل قبول می‌باشد).
۳. جذب صد درصد اشعه  $uv.A$  و  $uv.B$  (البته میزان تلورانس  $uv.A$  تا ۵٪ و  $uv.B$  تا ۱٪ با توجه به فاکتورهای دیگر قابل بررسی می‌باشد).
۴. عدم تغییر و کاهش قابل توجه در کنتراست، و عدم کاهش میدان دید در شخص استفاده کننده از عینک
۵. عدم اختلال در دید رنگ شخص استفاده کننده
۶. کاهش خیرگی<sup>۱</sup> در استفاده از عینک
۷. داشتن مقاومت لازم در برابر عوامل محیطی، فیزیکی و ضربه‌پذیری مناسب
۸. استفاده از لایه‌های آنتی رفلکس در صورت نیاز با توجه به بند ۲
۹. عینک‌های با لنزهای پلاروید استاندارد و داشتن شرایط لازم قابل قبول می‌باشد.
۱۰. عدم وجود هر گونه خطاهای اپتیکی در لنزهای عینک (۳۶)

### شاخص‌های فریم مناسب جهت جانبازان شیمیایی

مشخصات کلی فریم‌های آفتابی در افرادی که اصلاح دور آنها صفر می‌باشد و یا برای فواصل دور به عینک‌های طبی نیاز ندارند عبارتند از:

۱. فریم بایستی به طور مناسب محدوده چشم را پوشش دهد تا در صورت استفاده از عینک از زوایای مختلف نور به چشم وارد نشود.
۲. فریم باید مقاومت مناسب در برابر ضربه را داشته و انعطاف‌پذیری لازم را داشته باشد و به ویژه از قسمت دسته آسیب‌پذیر نباشد.
۳. رنگ باید ماندگار و پس از مدتی کم رنگ و یا مخدوش نشود.
۴. فریم بایستی به طور مناسب بر روی صورت استفاده کننده ثابت شود، سطح تماس پدهای بینی حداکثر تماس را داشته و انتهای دسته عینک با قسمت گیجگاهی و پشت گوش زاویه و فاصله مناسبی را داشته باشد (۳۶).

<sup>1</sup> Glare

## عوامل اعصاب

عوامل اعصاب شامل ترکیبات ارگانو فسفره (OP) بود که منجر به مهار آنزیم کولین استراز شده ، که درابتدای مسمومیت علائم موسکارینی محیطی و به تدریج علائم موسکارینی و سپس علائم نیکوتینی و سرانجام علائم مرکزی بروز می کند که این علائم شامل ریزش عرق ، میوزیس و ترشحات تنفسی ، علائم نیکوتینی مثل شلی و ضعف عضلانی می باشد. به دنبال مهار کولین استراز، غلظت استیل کولین بالا می‌رود و امکان انتقال سیناپسی مختل می‌گردد که درنقاط حساس مانند مرکز تنفس می‌تواند منجر به مرگ شود. به طور کلی غلظت استیل کولین در مجاور کولینرژیک، افزایش پیدا کرده و برخی سیناپس‌ها مانند گیرنده های موسکارینی محیطی این تحریکات تا آخرین لحظات زندگی مصدوم ادامه می یابد و منجر به بروز افزایش فعالیت در عضو هدف می شود و در برخی دیگر سرانجام منجر به یک فلج دیپولاریزان درغشا پس سیناپسی شده و انتقال سیناپسی متوقف می‌شود که این شامل گیرنده‌هایی در سیستم اعصاب مرکزی، گانگلیون‌های خودکار و صفحه محرکه انتهایی عضلات مخطط می‌شوند. عوامل اعصاب که در جنگ ها استفاده شده است شامل تابون، سومان، سارین و VX می باشد(۳۷).

## پژوهش جدید

در یک مطالعه مورد-شاهدی که شامل ۳۷۲ نفر از مجروحان شیمیایی شهرستان سردشت که ۲۰ سال از زمان مصدومیت آنان با گاز خردل گذشته بود (گروه مورد) و ۱۲۸ نفر از مردم شهرستان ربط بعنوان گروه شاهد، میزان آسیب‌های چشمی و ارتباط آن با سطح سرمی واسطه های بررسی گردید. نتایج این پژوهش نشان داد که سطح  $IL-\alpha$  ،  $IL-\beta$  ،  $IRA.TNF-\alpha$  در دو گروه مورد چه درآنهايي که بدون یافته های اسلیت لمپی بودند و چه درآنهايي که دارای یافته های اسلیت لمپی بودند در مقایسه با گروه شاهد پایین تر بود. سطح سرمی  $IL-1\beta$  در گروه شاهد با یافته های اسلیت لمپی بالاتر از گروه شاهد بدون یافته های اسلیت لمپی بود. اما سطح سرمی  $IL-1\beta$  و  $IRA$  و  $MMP-9$  در دو گروه مورد وشاهد اختلاف معنی داری نشان نداد(۲۸). بررسی سیتوکین ها و کموکین‌ها از جمله  $IL-1\alpha$  ،  $IL-1\beta$  ،  $IL-8$  و  $IL-RA.TNF-\alpha$  در این دو گروه انجام شد . میزان سطح سرمی، خلط، بزاق، اشک ، سمن و ادرار سیتوکین ها بررسی شد . که میزان آن در گروه مواجهه پایین تر از گروه شاهد بود (۳۹-۴۱) .

## اورانیوم رقیق شده

اورانیوم ۲۳۸ در زمان جنگ عراق و کویت در سال ۱۹۹۱ توسط آمریکایی‌ها در مرکز این دو کشور استفاده شد. عوارض زودرس و دیررس دارد (شکل ۸). وجود آن در منطقه برای همیشه باقی می‌ماند، مگر آن که خاک منطقه را عوض کنند. در ارگان‌های مختلف عوارض ایجاد می‌کند. حدود ۱۰۰۰۰ خانواده آمریکایی که سربازان آن‌ها در منطقه بودند، مدعی عوارض آن هستند. مقدار اورانیوم استفاده شده در جنگ علیه عراق توسط آمریکایی‌ها بالغ بر ۳۰۰ تن می باشد(۴۳،۴۲).



شکل ۸- اختلالات مادرزادی اورانیوم

### توصیه‌ها و پیشنهادات

- با توجه به عوارض مخرب گاز خردل که منجر به عوارض خفیف، متوسط و شدید می‌شود، پیشنهاد می‌شود:
۱. هشدار به جهانیان و بانیان سازنده این گاز در جهت عدم ساخت این عامل مخرب و گزارش پژوهش‌های انجام شده در سطح کشور جهت ارائه به سازمانهای بین‌المللی.
  ۲. آموزش‌های لازم به سربازان، ضروری به‌نظر می‌رسد.
  ۳. ساخت و طراحی وسایل حفاظتی، با توجه به قدرت نفوذ گاز خردل.
  ۴. آموزش‌های لازم به همکارانی که مواجه با اولین مصدوم گاز خردل می‌شوند.
  ۵. آموزش‌های لازم به همکاران که مواجه با عوارض دیررس گاز خردل می‌شوند.
  ۶. کلیه مجروحان شیمیایی که در تماس با گازهای مختلف قرار گرفته‌اند، بررسی‌های لازم از نظر نوع گاز بعمل آید و در صورت تأیید تماس با گاز خردل توسط متخصصان صاحب‌نظر در سطح استان‌های کشور مورد معالجه و درمان قرار گیرند.
  ۷. انتقال مصدومین به مناطق با آب و هوای مرطوب.
  ۸. جلوگیری از ورود افراد به مناطق آلوده با عنایت به پایداری عامل که تا ۱۰ سال ممکن است در خاک محل باقی بماند.
  ۹. ایجاد مراکز مجهز مصدومین شیمیایی برای مقابله با اثرات زیانبار گاز خردل روی مصدومین شیمیایی، پیشنهاد می‌گردد با استفاده از نیروهای مجرب و کارآمد در مراکز استان‌ها، مراکزی جهت ارائه خدمات ایجاد گردد.



1. Marzban Rad S. Chemical warfare agents clinical characteristics and treatment ehran: Jahad; 1989.
2. Foroutan A. Medical Experiences of Iraq's Chemical Warfare. Tehran, Iran. Taimourzadeh; 2004; 180-8.
3. Agency for Toxic Surface and Disease Registry (ATSDR), Toxicological Profile For Mustard Gas Atlanta, GA.U.S Department Of Health And Human Service Public Health, Service. 1992; 101-103.
4. Prentiss AM. Chemicals in War. New York: McGraw-Hill Book Company Inc; 1937.
5. United Nations Security Council .Report of the specialists appointed. By the Secretary-General to investigate allegations by the Islamic Republic of Iran concerning the use of chemical weapons. United Nations Report S/16433:1984.
6. United Nations Security Council. Report of the mission dispatched by the Secretary-General to investigate allegations of the use of chemical weapons in the conflict between the Islamic Republic of Iran and Iraq. United Nations Report S/18852:1987.
7. Bournsnel J, Cohn J A, Dixon M. Francis GE, Greville GD, Needham DM, And Wormall A.Studies on Mustard Gas (BB-Dichlorodiethyl Sulphide) and some related Compounds.The Fate of Injected Mustard Gas (Containing Radioactive Sulphur) In the Animal Body. Biochem J 1946; 40: 674-756,
8. Ben chop HP, Moes GW, Fidder A, Scheffer AG, Schans GP. Immunochemical Detection of Mustard Gas Adducts With DNA: Identification Of Adducts. Proc. Med. Def. Bioscl Rev; 1.8, 1989.
9. Brooks P, Lawley PD. The Reaction of Mono and Difunctional Alkylating Agents with Nucleic Acids.Biochem J 1961; 80: 496-503.
10. Murnane JP, Eyfield JE. Ivreparable DNA Cross Links and Mammalian Cell Lethality with Bifunctional Alkyiating Agents. Chem. Biol Interactions 1981; 38, 75.
11. Papirmeister B, Feister AJ, Robinson SL, Ford. RD. Medical Defense against Mustard Gas: Toxic Mechanisms and Pharmacological Implications. Boca Raton, Florida: CRC Press; 1991.
- 12.Pharmaceutical Society of Great Britain Martindale. The Extra Pharmacopoeia, JEF Reynolds, ed.27th edn.London: The Pharmaceutical press; 1977.
- 13.Nadel M .Text Book of Respiratory Medicine.3<sup>rd</sup> ed. WB Sanders; Vol.1, 2000.
- 14.Mann I , Pirie A , Pullinger BD . An experimental and clinical study of the reaction of the anterior segment of the eye in chcjnical injury, with special reference to cP chemical warfare agents .Br J Ophthalmo l 1948 ; XII (VI) : 171.
15. Friendenwald JS, Scholz RO, Snell A et al. Studies on the physiologyt bio chemistry and cytopathology of the cornea in relation to injury by mustard gas and allied toxic agents.Introduction and outline .Bull Johns Hopkins Hospital 1948 ; 2:81-101.
16. Boark J, Sidell FR. Agents of Chemical Warfare: Sulfur Mustard. Ann Emery Med 1992; 21: 303-8.
17. Javadi MA .The ocular complications of mustard gas. Bina J Ophthalmol 1997; 3:21-8.
18. Sarah R.chemical at War; Discover Magazine JAN 1996; 17:966-972.
19. Timothy C, Marrs Robert L, Maynard Fredrick R, Sidell. Chemical Warfare Agents Toxicology and Treatment. Canada: John Wiley & Sons Ltd; May 1996.
20. Ghassemi-Broumand M, Agin K,Amiri Z. late ophthamic and respiratory complications of mustard gas exposure .Bina J Ophthalmol 2004;9:165-71 .

21. Sign VP. Sociopsychological Perspective on Chemical Warfare. Chemical Warfare Agents. San Diego, Academic Press Inc 1992; 1-36 & 52-57.
22. Sohrakptir H. Clinical Manifestation of Chemical Agents on Iranian Combaionts during Iran-Iraq Conflict "Proceeding Of First World Congress on New Compounds in Biologoi and Chemical Warfare: Toxicological Evaluation. Chent, Belgium: 1984; 291.
23. Ghassemi Broumand M, Agin K, Kangari H. The Delayed Ocular and Pulmonary Complications of Mustard Gas. J Cutaneous and Ocular Toxicology 2004; 23: 293-302.
24. Steward S, Elder D. System of Ophthalmology. St. Louis, Mosby; 1972: 1133-1158.
25. Javadi MA, Eynollahi B, Jadidi K. Determination of the late ocular complications after mustard gas injury. Abstract of Papers. The Seventh Iranian Ophthalmology Conferences, Isfahan. Iran. 1997:43-44.
26. Watson AP, Griffin GD. Toxicity of Vesicant agents scheduled for destruction by the chemical stockpile disposal program. Environ Health, Perspect. 1992; 98:259
27. Salouti R. Determination of the late corneal complications in Iranian casualties exposed to mustard gas. Abstracts of Papers, the Seventh Iranian Ophthalmology Conferences, Isfahan, Iran. 1997; 74.
28. Javadi M A, Baradaran AR. Limbal Stem Cells transplantation on 22 veterans of chronic and delayed onset mustard gas keratitis. Iranian Journal of Ophthalmol 2005, 17: 37-45.
29. Ghassemi-Broumand M. The evaluation of the ocular complications in 1000 warfare patients, five years post injury with chemical gases. The Annual Iranian Ophthalmology Conferences, Tehran, Iran, 1994:82.  
۳۰. جوادی محمدعلی، فیضی سپهر. آسیب های چشمی ناشی از گاز خردل. تهران، انتشارات فرهنگ فردا، پائیز ۱۳۹۳.
31. Ghasemi H, Ghazanfari T, Babaei M, et al. Long-term Ocular Complications Of Sulfur Mustard In The Civilian Victims Of Sardasht, Iran. Cutan Ocul Toxicol 2008; 27:317-26.
32. Ghasemi H, Ghazanfari T, Ghassemi-Broumand M, et al. Long term ocular concequences of sulfur mustard in seriously eye injured war veterans. Cutaneous and Ocular Toxicology 2009; 28:71-7.
33. Ghassemi-Broumand M, Asllani J, Emadi S.N. Delayed ocular, pulmonary and cutaneous complications of mustards in patients of the city of Sardasht. Cutaneous and Ocular Toxicology 2008; 27:295-305
34. Ghasemi H, Ghazanfari T, Soroush MR, et al. Systemic and Ocular complications of sulfur mustard a panoramic review. Toxin Reviews 2009; 28:14-23.
35. Emadi N, Hosseini K, Soroush M, et al. External urethral stenosis: A latent effect of sulfur mustard 2 decades post-exposure. International journal of dermatology 2009; 1-4.  
۳۶. قاسمی برومند م، رحمنی س، قاسمی ح، قاسمی برومند پ. عوارض پرتوهای مرئی و نامرئی در چشم. تهران: تیمورزاده: ۱۳۸۹.
37. Khateri S, Ghanei M, Keshavarz S, et al. Incidence Of Lung , Eye, and Skin Lesions As Late Complications In 34000 Iranian With Wartime Exposure to Mustard Agent. J occup Environ Med Nov 2003; 45:1136-43.  
۳۸. آئین نامه تعیین درصد از کار افتادگی جانبازان بنیاد شهید و امورایثارگران ۱۳۹۰، ص ۱۴۲-۱۴۵.
39. Ghasemi H, Ghazanfari T, Yaraee R, et al. Evaluation of relationship between the serum levels of inflammatory mediators and ocular injuries induced by sulfur mustard: Sardasht-Iran Cohort Study. Int Immunopharmacol. 2009.
40. Ghasemi H, Mostafaie A, Roya Yaraee, et al. Association of serum immunoglobulins levels and eye injuries in sulfur mustard exposed: Sardasht-Iran Cohort Study. 2013, International Immunopharmacology, Article in press.
41. Ghazanfari T, Faghihzadeh S, Aragizadeh H, et al. Sardasht-Iran cohort study of chemical warfare victims: Design and methods. Archives of Iranian Medicine 2009; 12: 5 – 14.

42. Linn Washington's Posts Here Come da Judge: US Marshals Mangle Free Speech Rights with Unusual Crackdown Tuesday, June 7, 2011 - 09:19

43. Dave Lindorff's Posts Thoughts on July 4th: Our Incredible Shrinking Constitution Monday, July 4, 2011 - 07:07

## عوارض پوستی سلاح‌های شیمیایی

سولفور موستارد که به عنوان "گاز خردل" نام برده می‌شود در واقع یک عامل شیمیایی لیپوفیلیک است که در دمای معمولی به صورت مایع می‌باشد دو نوع خردل (موستارد) وجود دارد: ۱- نیتروژن موستارد (کلرامبوسیل) که یک داروی شیمی درمانی در درمان سرطان‌هایی از قبیل لوسمی می‌باشد ۲- سولفور موستارد (گاز خردل)(۱). گاز خردل (دی کلرواتیل سولفید) یک عامل آلکیل‌تاول زاست که به عنوان سلاح شیمیایی در جنگ‌ها استفاده شده است، ابتدا توسط آلمان در جنگ جهانی اول و بعد از آن در جنگ جهانی دوم و همچنین در جنگ تحمیلی عراق علیه ایران در سال ۱۹۸۸-۱۹۸۰ توسط عراق به کار رفت(۲). در ایران میزان مرگ با این عامل حدود ۳ تا ۴ درصد گزارش شده است که بیشتر به علت نارسایی تنفسی و سرکوب مغز استخوان بوده است. طبق گزارشات منتشر شده در ایران بیش از ۱۰۰۰۰۰ نفر آسیب دیدند(۲) و تا کنون بعد از گذشت بیش از دو دهه هنوز ۳۰۰۰۰ نفر از افراد آسیب دیده تحت درمان هستند(۳،۴). گاز خردل منجر به آسیب DNA و پروتئین‌های سلولی و در نهایت آسیب و نکروز سلول می‌گردد و با اثرات سیتوتوکسیک، موتاژنیک و کارسینوژنیک منجر به عوارض مختلفی در ارگان‌های متعددی از جمله پوست، چشم، اندوکراین، گوارش و ریه می‌شود، تظاهر عوارض مربوطه به صورت زودرس (هفته‌های اول تماس) و دیررس (حتی تا ۵۰ سال بعد) می‌باشد(۵،۴).

گاز خردل از راه‌های مختلفی می‌تواند وارد بدن شود مثل پوست، مجاری تنفسی، ملتحمه و دستگاه گوارشی (در صورت مصرف آب و غذای آلوده)(۶). پوست یکی از نخستین، مهمترین و شایعترین ارگان‌هایی است که در تماس با گاز خردل قرار می‌گیرد و به علت سطح وسیع آن، به شدت آسیب پذیر است(۷). بدن‌بال تماس پوستی با گاز خردل، حدود ۸۰ درصد تبخیر شده و ۲۰ درصد آن به پوست نفوذ می‌کند. این گاز سریعاً وارد کراتینوسیتها و غشاء سلولی فولیکولهای مو می‌شود. خردلی که جذب پوست شده قابل حذف نیست، از میزان جذب شده ۱۲ درصد در پوست باقی می‌ماند و ۸ درصد مابقی آن بصورت گاز خردل هیدرولیز وارد جریان خون سیستمیک شده و جذب سایر بافتها می‌شود(۱، ۸). هرچه آسیب وارده عمق بیشتری از پوست را درگیر کند، وسعت و شدت ضایعات زودرس پوستی بیشتر بوده و به همان میزان خطر عوارض دیررس نیز افزایش خواهد یافت(۳). عواملی که در ایجاد و شدت عوارض پوستی زودرس نقش دارند (۳، ۹-۱۳) عبارتند از:

۱. عوامل محیطی: دمای بالاتر، باد و رطوبت بیشتر
۲. عوامل فردی: جنس مؤنث، سن کمتر، نژاد سفید، پوست چرب، تعریق زیاد، بالاتر بودن pH پوست و وجود درماتیت همزمان
۳. نوع مواجهه: مدت تماس بیشتر، غلظت بیشتر ماده شیمیایی و عدم استفاده از وسایل حفاظتی

۴. محل درگیری: وسعت بیشتر ناحیه درگیر، نواحی گرم و مرطوب بدن مثل اسکروتوم، کشاله ران، زیر بغل (شکل ۱) و ناحیه تناسلی

شیوع ضایعات پوستی در مطالعات مختلف روی ایرانیان در معرض تماس، بسته به تعداد افراد مورد مطالعه، مدت زمان پیگیری افراد، غلظت ماده شیمیایی در معرض، مدت زمان تماس و آب و هوای منطقه متفاوت است و از ۲۴/۵ درصد تا ۹۴ درصد گزارش شده است (۵).

جدول ۱- شدت تظاهرات پوستی به دنبال مواجهه با دوزهای مختلف گاز خردل (۲)

شدت آسیب پوستی حاد	تظاهرات بالینی	دوز مواجهه با گاز خردل
آسیب خفیف	اریتم، ادم و سوختگی درجه اول که طی ۱۵ روز لایه‌های سطحی اپیدرم دچار پوست‌ریزی می‌شوند و تقریباً همیشه بدون باقی گذاشتن اثری، بطور کامل بهبود می‌یابند.	Ambient doses of 50mg/min/m <sup>3</sup> or direct application of 0.1 to 1.0 mg/cm <sup>2</sup> liquid
آسیب متوسط	ادم شدید و تاول که بهبودی آنها ۲-۳ هفته طول می‌کشد.	Direct application of 1.0 to 2.5 mg/cm <sup>2</sup>
آسیب شدید	نکروز تمام ضخامت پوست همراه با تاولهای بزرگ که ترمیم آنها معمولاً ۶-۱۲ هفته طول می‌کشد.	Ambient doses of 200 to 1,000 mg/min/ m <sup>3</sup> or direct application of more than 2.5 mg/cm <sup>2</sup>

## علائم و نشانه‌های بالینی پوستی

### تظاهرات زودرس

شدت آسیبهای جلدی بسته به دوزهای مختلف گاز خردل از خفیف تا شدید متغیر است، حداقل دوز مورد نیاز جهت ایجاد سرخی پوست (اریتم) ۰/۱-۱ میلی گرم در سانتی متر مربع می‌باشد (۱۴) (جدول ۱). بسته به وسعت و دوز تماس، ابتدا یک دوره نهفتگی متغیر از ۳۰ دقیقه تا ۱۲ ساعت وجود دارد (۲،۴) و این باعث می‌شود افراد متوجه تماس نشوند و بنابراین، سعی در حذف سریع آلودگی از پوست نکنند که منجر به درگیری وسیع‌تر و شدیدتر می‌شود. بعد از گذشت دوره نهفته، ابتدا پوست رنگ پریده شده، سپس دچار سرخی با یا بدون خارش می‌گردد، روی پوست سالم یا نواحی اریتماتو، و زیکول و تاول تشکیل می‌شود (شکل ۲). در این افراد معمولاً علامت نیکولسکی مثبت است، بدی‌گونه که با کمترین فشار روی پوست اریتماتو، اپیدرم جدا شده و تاول تشکیل می‌شود. اندازه تاولها متفاوت است و گاهی به هم می‌پیوندند و سطح وسیعی از اپیدرم جدا می‌شود. تاولها حاوی مایع زردرنگی هستند که بعد از ۲۴ ساعت به فرم ژله‌ای درآمده و بنابراین، تخلیه آنها مشکل می‌شود که جهت ترمیم سریعتر، باید تاولهای بزرگ در ۲۴ ساعت اول تخلیه شوند. پس از ۴۸ ساعت تاولهای بزرگ در صورت عدم درناژ پاره شده و زخمی ادما تو ایجاد می‌شود که سیر بهبودی کندتری نسبت به سوختگی‌های حرارتی دارد، بعد از مدتی

کراست تشکیل می‌شود و در نهایت با اسکار، هیپرپیگمانتاسیون و کمتر هیپوپیگمانتاسیون بهبود می‌یابد. شایان ذکر است که زخم‌های دهانی نادر هستند و بطور معمول کف دست و پا درگیر نمی‌شود (۱، ۲، ۵، ۱۵). تاول یکی از علایم اصلی تماس با گاز خردل است و بر خلاف بیش از ۸۰ سال پژوهش، هنوز مکانیسم دقیق آن روشن نشده است؛ اگرچه یک سری مکانیسم‌های احتمالی از قبیل مهار فسفاتاز در سیتوزول بافتی، نقش سیتوکین‌ها و آنزیم‌های گلیکولیز مطرح شده‌اند (۵، ۱۶). معمولاً بیماران همراه با علایم بالینی فوق، از خارش، سوزش و درد شاکی هستند (۲، ۱۰).



شکل ۱- درگیری زیر بغل به صورت اریتم و اروزیون پوستی شکل ۲- ضایعات زودرس با شدت متوسط

## تظاهرات دیررس

بدلیل مطالعات اندک صورت گرفته در زمینه مکانیسم‌های سلولی و مولکولی مسئول ایجاد عوارض مزمن انسانی گاز خردل، اطلاعات ناقصی در دست است. طبق یک مطالعه مروری نظام‌مند، شیوع عوارض درازمدت پوستی ۸۹/۸ درصد عنوان شد (۱۷). شایعترین شکایت پوستی مزمن، خارش (۹۰/۳٪-۵۴/۸) است که با اثرات روانی شدید و اختلال در خواب و کیفیت پایین زندگی بیماران همراه است (۱۸-۲۰). مکانیسم دقیق خارش ناشناخته است و تنها به دلیل خشکی پوست نیست، زیرا در یک مطالعه روی ۵۶۶۸ نفر از آسیب‌دیدگان، تنها ۲ درصد از بیماران مبتلا به خارش، خشکی پوست همزمان داشتند (۱۹). در کل منشأ خارش می‌تواند از پوست<sup>۱</sup> یا دستگاه عصبی مرکزی<sup>۲</sup> باشد (۲۱) و هیستامین در آن یکی از میانجی‌های مهم است (۵). سایر شکایات پوستی عبارتند از احساس سوزش، درد، قرمزی و افزایش تعریق (۵، ۱۹). طبق یکی از مطالعات در ایران، شکایات پوستی به جز افزایش تعریق، در زن‌ها بیشتر از مردان بود (۱۹). در کل تظاهرات بالینی دیررس پوستی را می‌توان به دو گروه ضایعات اختصاصی و غیر اختصاصی تقسیم بندی کرد.

<sup>1</sup> Pruritoceptive pruritus

<sup>2</sup> Neurogenic pruritus

### ضایعه‌های اختصاصی

اسکار سولفور موستارد در ۵/۵ درصد از افراد گزارش شده است و از نظر بالینی تفاوت‌هایی با اسکار سوختگی معمولی دارد، علایم از ضایعات پوستی با حاشیه‌های نامنظم به صورت لوکوملانودرمای لوکالیزه تا تغییرات عروقی به صورت آنژیوم گیلاسی<sup>۱</sup> یا تلانژکتازی و نواحی آتروفیک و هیپرتروفیک رتیکولار احاطه‌کننده جزایر کوچکی از پوست ظاهراً نرمال، متغیر است. غلظت گاز خردل و محل درگیری در ایجاد اسکار سولفور موستارد نقش دارند. این اسکارها اغلب در محل تاول یا زخم‌های عفونی قبلی و معمولاً در نواحی گردن، زیربغل، ناحیه قدام آرنج، پشت تنه، مچ دست و پا، ناحیه تناسلی و ساکروم ایجاد می‌شوند (شکل ۳ و ۴). این اسکارها از این جهت که می‌توانند محل مناسبی برای بروز بدخیمی‌های پوستی در آینده باشد، اهمیت دارند (۵، ۱۴).

### ضایعه‌های غیر اختصاصی

شیوع این عوارض می‌تواند احتمالاً ناشی از نقش اساسی سولفور موستارد باشد، ولی باید نقش سایر عوامل مثل سن، عوامل اجتماعی و جغرافیایی، شغل و ژنتیک را نیز در تشدید و یا تعدیل ضایعات در نظر داشت (۲۲).



شکل ۳- اسکار سولفور موستارد در ناحیه مچ و پشت پا به صورت نواحی آتروفیک نامنظم و لکوملانودرما



شکل ۴- اسکار سولفور موستارد در ناحیه زیر بغل به صورت نواحی آتروفیک و هیپرتروفیک

<sup>1</sup> Cherryangioma

## علایم پوستی

در معاینه شایعترین یافته مزمن پوستی، خشکی بیش از حد پوست (تا ۵۶/۴ درصد از موارد) و سپس هیپرپیگمانتاسیون (تا ۵۵ درصد از موارد) و اسکار (تا ۳۰/۳ درصد از موارد) می‌باشد (۵، ۱۸، ۱۹، ۲۳). سایر علایم پوستی عبارتند از چرمی شدن پوست (لیکنیفیکاسیون)، هیپوپپیگمنتاسیون، اگزما، ریزش مو، کهیر و آنژیوادم، لیپوم و آنژیوم گیلای. شایعترین تومورهای پوستی، خوش خیم گزارش شده اند (۵). با شیوع کمتر می‌توان به ضایعه‌هایی از جمله ضایعات آکنه‌ای فرم، پورپورا، تینه‌آ و رسیکالر و خال‌های ملانوسیتیک متعدد اشاره کرد (۵). شایان ذکر است، اگرچه در مطالعات محدودی میزان شیوع اختلالات و بیماری‌هایی مثل آنژیومای گیلای، آلویسی آره اتا، لیکن پلان، پسوریازیس، درماتیت سبورئیک، ویتیلیگو، بیماری‌های کلاژن واسکولار مثل درماتومیوزیت و دیسکوئید لوپوس اریتماتوز، تینه آورسیکالر و کهیر مزمن در مصدومان شیمیایی ایرانی نسبت به جمعیت عادی بالاتر گزارش شده، ولی هنوز نمی‌توان تمام این ضایعات را به طور قطع ناشی از گاز خردل دانست (۲، ۵).

## علایم مخاطی

در یک بررسی در سال ۱۳۹۳ روی ۷۰ جانباز شیمیایی در زاهدان، ۵۲ نفر (۷۴/۲٪) ضایعه دهانی داشتند. شایع‌ترین محل ضایعات روی لثه و زبان بوده است و شایع‌ترین ضایعات دهانی مشاهده شده در این بررسی بعد از پیگمانتاسیون (۵۲/۸٪)، زخم (۴۲/۸٪)، افزایش حجم و خونریزی از لثه (۳۴/۲٪)، ضایعات سفید رنگ (پاک شونده یا برفک (۲۸/۵٪) و گیرپاک شونده (۲۲/۸٪) و آفت دهانی (۱۷/۱٪) بود (۲۴). در مطالعات دیگر نیز آفت دهانی (۱/۳-۵/۹ درصد) گزارش شده است (۱۴). در کل، در پیگیری مرتب مجروحان شیمیایی دیده شده است که خشکی پوست و احساس خارش ناشی از آن با افزایش سن شدیدتر می‌شود، در حالیکه شدت سایر شکایات پوستی با گذشت زمان بتدریج کمتر می‌شود (۱).

## هیستوپاتولوژی

تغییرات هیستوپاتولوژیک ضایعات زودرس چند الگو را در بر می‌گیرد (۵، ۲۵):

- تغییرات لیکنوئید و عروقی: دژنراسیون واکوئولر لایه بازال اپیدرم و نکروز اپیدرم با نمای شبیه نکروز توکسیک اپیدرم یا اریتم مولتی فرم.
- درماتیت اسپونژیوتیک و درماتیت تاوی با یا بدون آکانتولیز: درماتیت اسپونژیوتیک شامل یافته‌های میکروسکوپی درماتیت تماسی حاد، اگزمای تحت حاد و مزمن می‌باشد. تاول اغلب در محل اتصال درم- اپیدرم بوده و محتوی سلولهای التهابی با یا بدون سلولهای آکانتولیتیک می‌باشد.
- اختلالات پیگمانتاسیون: به صورت افزایش نامنظم پیگمانتاسیون لایه بازال و ماکروفاژهای حاوی پیگمان در درم فوقانی که به علت تحریک مستقیم ملانوزن در ملانوسیتها توسط گاز خردل می‌باشد.

- تغییرات اسکلرودرمیوئید، واسکولوپاتی و واکنش‌های التهابی به صورت ارتشاح سلولهای لنفوئیدی دور عروق و ضمایم پوستی.
- تغییرات هیستوپاتولوژیک ضایعات پوستی دیررس، غیراختصاصی است.

### بدخیمی‌های پوستی به دنبال مواجهه با گاز خردل

هنوز مشخص نیست که آیا نئوپلاسم‌های پوستی ایجاد شده، مرتبط با اثرات کارسینوژنیک گاز خردل است و یا به علت زخم‌ها و اسکارهای مزمن. در بررسی ۸۰۰ مجروح شیمیایی، ۲۰-۱۴ سال پس از مواجهه، ۹ مورد نئوپلاسم بدخیم پوستی گزارش شده است که شامل ۵ مورد کارسینوم سلول بازال و یک مورد ابتلا به اسکواموس سل کارسینوم، بیماری بوون، درماتوفیبروسارکوم پروتوبرنس و مرحله تومورال مایکوزیس فونگوئیدوزیس بودند (۱۴). همچنین در یک گزارش، یک مورد مرکل سل کارسینومای پوستی در مردی ۶۰ ساله عنوان شده است (۲۶). تمام بدخیمی‌های گزارش شده بجز ۲ مورد کارسینوم سلول بازال، در محل اسکار ضایعات قبلی ناشی از گاز خردل ظاهر شده بودند. شیوع سرطان‌های پوستی غیر ملانومی در این افراد (۱/۱ درصد) در مقایسه با شیوع گزارش شده این ضایعات در جمعیت عادی در ایران (۰/۰۱ درصد) به میزان قابل توجهی بالاتر بوده است (۱۴، ۲۲، ۲۷، ۲۸). بیشتر مطالعات انجام شده گذشته‌نگر هستند و به علت عدم امکان کنترل سایر عوامل سرطانزا، نمی‌توان ارتباط دقیقی بین این عامل شیمیایی و بروز بدخیمی در افراد مواجهه‌یافته پیدا کرد. هر چند تا به امروز گزارشات کمی از بدخیمی‌های پوستی به دنبال مواجهه با گاز خردل وجود دارد، ولی با توجه به خطر همراهی با سرطان‌ها توصیه اکید به بررسی‌های طولانی‌تر در حدود ۴۵-۳۵ سال، معاینات منظم و درازمدت، بطور معمول هر ۶ ماه یک بار، می‌شود.

### مراقبت درمانی از ضایعات پوستی

- درمان‌ها، حمایتی می‌باشند و ضایعات پوستی مشابه سوختگی حرارتی درمان می‌شوند (۳، ۵، ۲۹):
۱. نخستین و مهمترین اقدام، خارج کردن تمامی لباس‌های بیمار و رفع آلودگی با شستشوی پوست می‌باشد.
  ۲. شستشوی پوست حداقل ۶ نوبت در روز با محلول کلرامین ۰/۳-۰/۲ (chloramine-T)
  ۳. پانسمان مکرر با کرم سیلور سولفادیازین ۱ درصد برای پیشگیری از عفونت ثانویه
  ۴. استفاده از لوسیون کالامین و محلول‌های استروئید موضعی برای کاهش خارش و تحریک ناشی از اریتم و تاول‌های کوچک
  ۵. استفاده از مسکن‌های سیستمیک از پاراستامول تا مورفین و آنتی هیستامین‌های سیستمیک (برای مثال پرومتازین) یا سداتیوها (برای مثال باربیتورات) و کاربامازپین برای کنترل درد شدید و خارش
  ۶. توصیه می‌شود تاول‌های کمتر از ۲ سانتیمتر دست نخورده باقی بمانند و دبرید نشوند. ولی در صورتیکه این تاولها خودبخود پاره شوند، دبریدمان جهت تسریع بهبودی ضرورت می‌یابد. لازم است تاول‌های



بزرگتر از ۲ سانتیمتر تحت شرایط استریل درناژ شوند. پس از ساکشن مایع تاول باید با نرمال سالین شستشو داده شوند و سپس روی آنها از کرم سیلور سولفادیازین ۱ درصد، دکسپانتنول یا فورازولیدون استفاده شود.

درمان در مرحله مزمن اغلب علامتی و با توجه به شکایت بیمار است. آنتی هیستامین‌های سیستمیک به ویژه هیدروکسی‌زین و داکسپین و همچنین امولینت‌های موضعی می‌توانند در کاهش خارش و خشکی پوست کمک کنند (۳۰). در یک مطالعه اثر بتامتازون و پیمکرولیموس موضعی در درمان خارش، سوزش و خشکی پوست مجروحان مقایسه شد که پیمکرولیموس موضعی همانند بتامتازون در درمان این عوارض مفید بود (۳۱). در مطالعه‌ای دیگر در مقایسه تأثیر کرم کاپسایسین و بتامتازون در درمان ضایعات پوستی مزمن گاز خردل، چنین نتیجه‌گیری شد که اثربخشی و تحمل کرم کاپسایسین در درمان این ضایعات کمتر از بتامتازون موضعی بوده است (۳۲). در مطالعه جدیدتری کرم داکسپین موضعی اثربخشی مشابه کرم بتامتازون موضعی در بهبود خارش در آسیب دیدگان داشته است (۳۳). در برخی مطالعات آنتی دوت‌هایی به منظور کاهش اثرات حاد سولفور مستارد بر بروز سیتوتوکسیسیتی و آپوپتوز سلولی مطرح شده است. یکی از این ترکیب‌ها با اثرات آنتی دوت احتمالی سی لی بینین می‌باشد، ولی هنوز ارزیابی‌های بیشتری به منظور تایید اثر آن لازم هست (۳۴). به مجروحان توصیه می‌شود دفعات حمام رفتن خود را کاهش دهند و از کرم و لوسیون‌های ضد آفتاب برای نواحی هیپرپیگمانته استفاده کنند (۳، ۵).

## منابع

1. Balali-Mood M, Hefazi M. The pharmacology, toxicology, and medical treatment of sulphur mustard poisoning. *Fundamental & clinical pharmacology* 2005;19:297-315.
2. Goverman J, Montecino R, Ibrahim A, et al. Sulfur mustard gas exposure: case report and review of the literature. *Annals of Burns and Fire Disasters* 2014;27:146.
3. Balali-Mood M, Hefazi M. Comparison of early and late toxic effects of sulfur mustard in Iranian veterans. *Basic & clinical pharmacology & toxicology* 2006; 99:273-82.
4. Mansour Razavi S, Salamati P, Saghafinia M, et al. A review on delayed toxic effects of sulfur mustard in Iranian veterans. *Daru* 2012;20:51.
5. Razavi S, Davoudi S, Saghafinia M, et al. The effects of sulfur mustard on the skin and their management: reviewing the studies conducted on Iranian chemical victims. *Iranian J Dermatol* 2013;16:21-30.
6. Ketabchi A. Urogenital and fertility complications in victims of chemical war residing in Kerman province. *Journal of Kerman University of Medical Sciences* 1998;5:72-7.
7. Panahi Y, Davoodi S, Khalili H, et al. Phenol and menthol in the treatment of chronic skin lesions following mustard gas exposure. *Singapore medical journal*. 2007;48:392-5.
8. Khateri S, Ghanei M, Keshavarz S, et al. Incidence of lung, eye, and skin lesions as late complications in 34,000 Iranians with wartime exposure to mustard agent. *Journal of occupational and environmental medicine* 2003;45:1136-43.
9. Requena L, Requena C, Sanchez M, et al. Chemical warfare: cutaneous lesions from mustard gas. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1988;19:529-36.
10. Naraghi ZS, Mansouri P, Mortazavi M. A clinicopathological study on acute cutaneous lesions induced by sulfur mustard gas (yperite). *European Journal of Dermatology* 2005;15:140-5.

11. Smith KJ, Hurst CG, Moeller RB, et al. 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 developments for protection and therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1995;32:765-76.
12. Aasted A, Darre E, Wulf HC. Mustard gas: clinical, toxicological, and mutagenic aspects based on modern experience. *Annals of plastic surgery* 1987;19:330-3.
13. Watson AP, Jones TD, Griffin GD. Sulfur mustard as a carcinogen: application of relative potency analysis to the chemical warfare agents H, HD, and HT. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1989;10:1-25.
14. Mortazavi H, Rezei M, Emadi S, et al. Skin lesions in 800 Iranian victims of mustard gas, 14–20 years after exposure. *Iran J Dermatol* 2005;8:177-89.
15. Momeni A-Z, Enshaeih S, Meghdadi M, et al. Skin manifestations of mustard gas: a clinical study of 535 patients exposed to mustard gas. *Archives of dermatology* 1992;128:775-80.
16. Firooz A, Komeili A, Dowlati Y. Eruptive melanocytic nevi and cherry angiomas secondary to exposure to sulfur mustard gas. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999;40:646-7.
17. Jarahi L, Shojaie SRH. Long-Term Effects of Sulfur Mustard Poisoning in Iranian Chemical Warfare Victims: A Systematic Review. *Journal of Isfahan Medical School* 2013;30:2353-65.
18. Fekri A, Janghorbani M. Delayed skin lesions in chemical victims of Kerman Province. *J Kerman Univ Med Sci* 1995;2:108-19.
19. Toosi P, Amir Javanbakht A, Heydarian Moghadam M, et al. Evaluation of delayed skin lesions in chemical victim. *Pajouhandeh* 2002;3:209-21.
20. Rezvani S, Mahmoudipour A, Bijani A. Cutaneous signs and symptoms in chemical victims of Iraq-Iran imposed war (skin clinic of Shahid Yahya Nejad Hospital, Babol) during 2001-2003. *J Babol Uni Med Sci* 2005;1:74-7.
21. Moin A, Ghazanfari T, Davoudi SM, et al. Long-term skin findings of sulfur mustard exposure on the civilians of Sardasht, Iran. *Toxin Reviews* 2009;28:24-9.
22. Emadi SN, Mortazavi M, Mortazavi H. Late cutaneous manifestations 14 to 20 years after wartime exposure to sulfur mustard gas: a long-term investigation. *Archives of dermatology* 2008;144:1059-61.
23. Davoudi SM, Keshavarz S, Sadr B, et al. Skin hydration and transepidermal water loss in patients with a history of sulfur mustard contact: a case-control study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2009;23:940-4.
24. Salari SS, Yousefi MH, Sarabadani J. Prevalence of chronic complications of sulfur mustard on the oral soft tissues Zahedan veterans. *Iranian South Medical Journal* 2014;17:658-65.
25. Toosi P, Hejazi S. clinical evidence of skin injuries due to mustard gas exposure. In: Inai K, editor. *Atlas of mustard gas injuries* 2012. p. 119-140.
26. Maleki M, Tayebi Meybodi N, Javidi Z. merkel cell carcinoma on mustard eschar: a case report. *Med J Mashhad Univ Med Sci* 2007;50:444-450.
27. Aragizadeh H, Soroush M-R, Javadi M-A et al. Sardasht-Iran cohort study of chemical warfare victims: design and methods. *Archives of Iranian medicine*. 2009;12:5-14.
28. Firooz A, Sadr B, Davoudi SM et al. Long-term skin damage due to chemical weapon exposure. *Cutaneous and ocular toxicology* 2011;30:64-68.
29. Murray V, Volans G. Management of injuries due to chemical weapons. *BMJ* 1991;302:129-130.
30. Shohrati M, Tajik A, Harandi AA, et al. Comparison of hydroxyzine and doxepin in treatment of pruritus due to sulfur mustard. *SKINmed: Dermatology for the Clinician* 2007;6:70-2.
31. Panahi Y, Moharamzad Y, Beiraghdar F, et al. Comparison of Clinical Efficacy of Topical Pimecrolimus with Betamethasone in Chronic Skin Lesions Due to Sulfur Mustard Exposure: A

- Randomized, Investigator-Blind Study. Basic & clinical pharmacology & toxicology 2009;104:171-5.
32. Panahi Y, Davoudi SM, Moharamzad Y, et al. Comparison of topical capsaicin and betamethasone in the treatment of chronic skin lesions due to sulfur mustard exposure. Cutaneous and ocular toxicology 2008;27:203-11.
33. Panahi Y, Davoudi SM, Beiraghdar F, Amiri M. Doxepin cream vs betamethasone cream for treatment of chronic skin lesions due to sulfur mustard. Skin med 2011; 9:152-8.
34. Balszuweit F, John H, Schmidt A, et al. Silibinin as a potential therapeutic for sulfur mustard injuries. Chem Biol Interact 2013; 206:496-504.

## عوارض آندوکراین سلاح‌های شیمیایی

### تولیدمثل

مطالعات فراوانی در مورد اثر خردل گوگردی بر فعالیت غدد تناسلی مردان، به ویژه در مرحله مزمن انجام شده است و در مجموع اثرات سوء این عوامل شیمیایی را در عمل بیضه‌ها، هم در غلظت هورمون‌ها و هم بر میزان اسپرم و عملکرد نسجی بیضه‌ها مشخص کرده است. غلظت تستوسترون سرم در چندین مطالعه کاهش قابل توجهی را نشان می‌دهد (۱-۳) ولی در یک مطالعه بدون تغییر بوده است (۴). غلظت تستوسترون تام سرم در هفته اول به نصف و در هفته پنجم، به حدود یک سوم غلظت تستوسترون افراد طبیعی می‌رسد. مقدار تستوسترون آزاد سرم نیز در هفته اول کاهش دارد، ولی این کاهش به مراتب کمتر از کاهش تستوسترون تام سرم می‌باشد، به علاوه دو هفته بعد غلظت آن کاهش بیشتری پیدا نکرده است (۱، ۵). به احتمال زیاد این عدم هماهنگی به علت کاهش میزان گلوبولین متصل کننده هورمون‌های جنسی (SHBG) از هفته اول به بعد بوده است، اگرچه اندازه‌گیری و تخمین میزان SHBG می‌توانست این نظر را به اثبات برساند، توجیه کاهش هورمون‌های آندروژن پس از مصدومیت با سلاح‌های شیمیایی دشوار است. به نظر می‌رسد کاهش تستوسترون تام و آزاد سرم در روزهای اول پس از تماس، به علت کاهش فعالیت سلول‌های لیدیگ بیضه‌ها باشد. میزان طبیعی گونادوتروپین‌ها در ابتدا و سپس افزایش مختصر ولی از نظر آماری با اهمیت LH و FSH در هفته‌های سوم تا پنجم (۲، ۵)، فرضیه کاهش فعالیت هورمونی بیضه‌ها را تایید می‌کند. افزایش پرولاکتین در هفته‌های بعد از مصدومیت به احتمال زیاد ناشی از وضعیت بالینی استرس‌زا با درگیری سیستم‌های مختلف بدن بوده است.

در جریان جنگ اول جهانی مشخص شد که موستاردها در بافت‌های گوناگون بدن انسان اثرات سمی بر جای می‌گذارند (۶). بررسی اثرات نیتروژن موستارد بر بافت‌های مختلف، از جمله بیضه، هنگامی به عمل آمد که این دارو برای شیمی درمانی بیماری هوجکین و سایر بیماری‌های لمفوپرولیفراتیو به کار برده شد. کوچکی بیضه و اختلال در اسپرماتوژنز در کالبدگشایی افرادی که نیتروژن موستارد را به عنوان تنها داروی شیمی‌درمانی استفاده کرده بودند (۷) و نیز در تجربیات حیوانی گزارش شد (۸، ۹). اثرات مواد شیمیایی، از جمله نیتروژن موستارد بر باروری و فعالیت گونادها بررسی شده‌اند (۹، ۱۰) ولی در همه تجربه‌های انسانی، نیتروژن موستارد به همراه سایر مواد Alkating برای ماه‌ها به صورت سیکلیک به عنوان شیمی‌درمانی مخلوط مصرف شده است، در حالی که تماس با سلاح‌های شیمیایی فقط یک بار اتفاق می‌افتد و چند ثانیه تا چند دقیقه طول می‌کشد. اثر نیتروژن موستارد به

عنوان عامل جنگی بر تستوسترون سرم تا قبل از جنگ تحمیلی عراق علیه ایران گزارش نشده بود، ولی در یک مطالعه که تعداد زیادی از مواد شیمیایی، از جمله نیتروژن موستارد تحت عنوان شیمی درمانی استفاده شده بود، میزان تستوسترون سرم طبیعی گزارش شد (۱۱). کاهش تستوسترون سرم در ضربه‌های سر، صدمات متعدد بدن، استرس جراحی، و پس از تجویز مواد مخدر و استروئیدها اتفاق می‌افتد (۱۲، ۱۳). پژوهش قبلی ما نشان داد که در تعدادی از مجروحان شیمیایی که با عوامل عصبی درگیر بودند، در غلظت هورمون‌های خون هیچ تغییری ایجاد نشد (۱۴) و لذا یافته‌های بررسی کنونی نمی‌تواند به علت استرس جنگ و یا شرایط محیطی باشد.

کاهش تستوسترون که در مراحل اول مصدومیت گاز خردل دیده شده، مشابه تغییراتی است که پس از سوختگی شدید بروز می‌کند (۱۴، ۱۵). پس از سوختگی شدید در هفته اول، میزان تستوسترون تام سرم کاهش یافته، ۳ تا ۱۸ ماه پس از سوختگی به میزان طبیعی باز می‌گردد (۱۲، ۱۶). کاهش DHEA-s نیز در سوختگی گزارش شده است (۱۶، ۱۸). غلظت طبیعی یا افزایش مختصر FSH که در مصدومین شیمیایی دیده می‌شود (۱، ۲، ۱۹)، با آن که در سوختگی گزارش شده متفاوت است زیرا در سوختگی‌ها FSH سرم معمولاً پایین است (۱۵، ۱۷، ۲۰، ۲۱). همچنین عدم جواب به GnRH در سوختگی دیده نمی‌شود و معمولاً LH پس از تزریق GnRH افزایش می‌یابد (۱۷). مجموعه‌ای از غلظت طبیعی گونادوتروپین‌ها، کاهش تستوسترون تام و آزاد و کاهش جواب گونادوتروپین‌ها به GnRH نشان می‌دهد که سولفور موستارد در عمل تحریک بیضه‌ها توسط هیپوتالاموس و هیپوفیز اختلال پدید می‌آورد.

سال‌ها پس از مصدومیت با گاز خردل، معمولاً غلظت تستوسترون، گونادوتروپین و پرولاکتین طبیعی است (۵، ۲۲) ولی در برخی مطالعات کمی کاهش (۲۳)، یا افزایش (۲۴ و ۲۵) گزارش شده است. کاهش اسپرم در مطالعات زیادی گزارش شده است (۲۷-۲۴) و بیوسپی بیضه حاکی از صدمه شدید بافتی بوده است (۵، ۲۸، ۲۹). با این وجود، این ضایعات در افرادی دیده شده که دچار آروسپرمی بوده‌اند و ممکن است در اکثر افرادی که با خردل گوگردی مصدوم شده‌اند، دیده نشود زیرا در چند مطالعه میزان باروری در مصدومین شیمیایی با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشته است (۳۰-۳۳).

وقوع اولیگوسپرمی و اختلال در اسپرماتوژنز یک تا سه سال پس از تماس با سولفور موستارد نشانه اثرات سویی است که امکان دارد سلاح‌های شیمیایی بر دستگاه تولیدمثل مردان بر جای گذارد (۵). شیوع و شدت اولیگوسپرمی در مجروحان شیمیایی مشخص نیست و در مطالعات مختلف متفاوت گزارش شده است. این اختلاف ممکن است به دلیل تفاوت در نمونه‌ها از نظر شدت مصدومیت و عوامل دیگر فردی باشد. اکثر مصدومان شیمیایی پس از عوارض حاد هفته‌های اول کاملاً بهبود می‌یابند. زیادی وقوع اولیگوسپرمی در برخی مطالعات نشانه شدت عارضه ناشی از تماس با سولفور موستارد بوده و اغلب آنان از عوارض دیگر مانند گرفتاری دستگاه تنفسی رنج می‌برده‌اند. عوارض سمی سولفور موستارد را ابتدا به علت اثر آن در هیدرولیز و آزاد شدن اسیدکلیریدریک آزاد، یا تشکیل مواد زاید یا اثر روی آنزیم‌های متعدد سلولی می‌دانستند (۳۴). ولی به نظر می‌رسد که مواد Alkylating بیشتر اثرات سوء خود را از راه متوقف کردن تکثیر DNA در هسته سلولی ایجاد می‌کنند (۳۵). به احتمال زیاد اثرات خردل گوگردی بر غدد درون‌ریز به علت اثر این ماده بر DNA است، زیرا مواد Alkylating علاوه بر اثرات زیادی که

بر اجزای مختلف سلول، به خصوص میتوکندری و آنزیم‌ها دارند از تکثیر DNA جلوگیری می‌کنند (۳۶). این اثر در سلول‌هایی که فعالیت زیاد دارند- مانند سلول‌های غدد درون‌ریز- به یقین عملکرد سلول را دچار اختلال‌های شدید می‌کند.

## پیامد بارداری

مطالعات با تعداد کافی نمونه و متدولوژی مناسب در مورد اثرات گاز خردل بر پیامدهای حاملگی و به ویژه ناهنجاری‌های مادرزادی اندک است. در گزارشات آمده است که احتمالاً بروز سقط جنین (۳۷) زایمان زودرس (۳۸) و وزن کم هنگام تولد (۳۹) در حاملگی‌ها افزایش یافته است. بدیهی است که گاز خردل ممکن است سبب وارپاسیون‌های پروتئینی شود و لذا بروز برخی از ناهنجاری‌های مادرزادی منجمله شکاف کام یا لب (۴۰) و نیز ناهنجاری‌های اسکلتی (۴۱) را افزایش دهد. در یک مطالعه فرزندان مجروحین شیمیایی که پس از مصدومیت متولد شده بودند دارای ناهنجاری‌های مادرزادی بیشتری از فرزندان بی‌بودند که قبل از مصدومیت شیمیایی متولد شده بودند (۴۲). شیوع شکاف‌های لب و کام ۳/۷۳ در هر هزار تولد گزارش شده است (۴۰) که در مقایسه با مطالعات دیگران، (۱/۵۱ در هر هزار) (۴۳) افزایش نشان می‌دهد.

اثرات مواد خردلی بر هسته سلول‌ها از مدت‌ها قبل شناخته شده است. مواد خردلی مانند سایر مواد آلکیل‌کننده به آسانی قسمت‌های DNA، RNA و پروتئین‌ها را در هسته سلولی آلکیل می‌نمایند. اگرچه اثر سمی این مواد به طور کامل شناخته نشده ولی اثرات سمی آنها در سطح DNA به کرات بررسی شده است (۴۴-۴۷). مواد خردلی بخش‌های پورین DNA را آلکیل می‌نمایند و تغییرات حاصله سپس وقفه فعالیت‌های ویژه سلولی مانند تکثیر و رونویسی می‌شود (۴۷،۴۸). اخیراً نشان داده شده است که مواد خردلی هر دو مرحله شروع و ادامه رونویسی را در شریشیاکولی متوقف می‌کنند (۴۹-۵۱). مکانیسم اثرات توقفی این مواد برای پولیمراز II ماده RNA شناخته شده نیست (۵۲). صدمه DNA توسط مواد خردلی در ژنوم یکنواخت نیست و برخی ژن‌ها نسبت بر اثر آلکیلاسیون، حساس‌تر از بقیه هستند. از این میان می‌توان به اثرات سوء خردل در محل‌های اتصال SP1 که در محل پروموتور سیتوکروم C1، میزان بیان این ماده را کنترل می‌کند، نام برد. لذا سمیت مواد خردلی از طریق مداخله آنها برای فعال شدن ژن‌های خاص اعمال می‌شود (۵۳).

از مطالب فوق نتیجه‌گیری می‌شود که اثرات سلولی مواد خردلی می‌تواند موجب ناهنجاری‌های مادرزادی، تغییر در سیر حاملگی و نیز بروز برخی بیماری‌های ژنتیکی در فرزندان والدینی باشد که با این مواد مواجهه داشته‌اند. با این وجود، برای تعیین اثر سلاح‌های شیمیایی در بروز این عوارض، مطالعات گسترده‌تر و با متدولوژی برتر نیاز است.

## تیروئید

مطالعات انجام شده در مورد اثر سلاح‌های شیمیایی حاوی سولفاز موسوارد بر تیروئید تغییراتی را نشان داده‌اند (۴)، (۱۴، ۵۴) که اگرچه در همه بررسی‌ها دیده نشده (۱۳) ولی شبیه تغییراتی است که قبلاً در بسیاری از شرایطی که اختلال در کار تیروئید وجود ندارد، بلکه تغییر در متابولیسم محیطی هورمون‌های تیروئید است، شرح داده شده‌اند. این موارد مانند گرسنگی، بیماری‌های حاد صعب‌العلاج و سوختگی‌های شدید است که به آن Sick euthyroid

syndrome گفته می‌شود (۵۵-۵۸). در مرحله حاد تماس با خردل، غلظت سرمی T4 و T3 و اندکس‌های آزاد آنها یعنی FT4I و FT3I اکثراً کاهش یافته و غلظت سرمی rT3 افزایش می‌یابد (۴، ۱۴، ۵۴). افزایش rT3 مختصرتر از کاهش شدید FT3I است و چون FT4I نیز کاهش یافته، مبین این ادعا است که پس از مصدومیت با خردل نه تنها کاهش تبدیل محیطی T4 به T3 وجود دارد، بلکه ترشح هورمون‌ها از غده تیروئید نیز کاهش یافته است. اگر این کاهش به علت کم‌کاری اولیه تیروئیدی بود، TSH سرم باید افزایش می‌یافت. زیرا تغییرات مختصر در ترشح هورمون‌های تیروئید سبب بالا رفتن TSH می‌شود (۵۹). بنابراین باید فرض کرد که ترشح TSH از هیپوفیز نیز کاهش یافته و با توجه به کاهش هورمون‌های تیروئید جواب طبیعی نداشته است. در واقع، عدم جواب طبیعی TSH به تزریق TRH در دو نفر از سه رزمنده، این فرضیه را قوت می‌بخشد. بسیاری از تغییرات یاد شده شبیه اختلال‌هایی است که در سوختگی‌های شدید گزارش شده است. در سوختگی‌ها نیز غلظت T4 و T3 کاهش و rT3 افزایش می‌یابد (۵۶-۵۸). غلظت TSH و واکنش آن به تزریق TRH اغلب طبیعی ولی در موارد شدید کاهش نشان داده است (۶۰).

توجیه دگرگونی‌هایی که پس از هفته نخست در هورمون‌های تیروئید پدید می‌آید، آسان نیست (۶۱). کاهش rT3 و افزایش FT3I نمایانگر آن است که متابولیسم محیطی T4 به حد طبیعی باز می‌گردد. افزایش FT4I و کاهش TSH در هفته سوم نشانه‌ای از فعال شدن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز در ترشح TSH و فعالیت بیشتر تیروئید می‌باشد، ولی در هفته پنجم T4 و TSH مجدداً به مقادیری مشابه هفته اول برمی‌گردند، در حالی که در T3 و rT3 تغییری دیده نمی‌شود. مجموعه این تغییرات ممکن است به علت اثر دوباره خردل گوگردی در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید باشد (۶۲).

پس از مرحله حاد مصدومیت با خردل، به نظر می‌رسد که آزمون‌های فعالیت تیروئید در حد طبیعی باقی می‌مانند (۲۲). اگرچه در یک مطالعه افزایش اندکس‌های آزاد T4 و T3 گزارش شده (۶۳)، ولی در همان بیماران غلظت TSH سرم طبیعی بوده است. همراه بودن تغییرات غلظت آزاد هورمون‌ها با TSH طبیعی قابل توجیه نیست و ممکن است ناشی از مشکلات اندازه‌گیری هورمون‌ها باشد. به نظر می‌رسد که درستکاری تیروئید همراه با طبیعی بودن غلظت هورمون‌ها در مراحل مزمن قابل انتظار باشد، مگر این که به دلیل شدت عوارض ناشی از مصدومیت خردل و به ویژه ضایعات ریوی و حالات انتهایی تغییرات غیراختصاصی در غلظت هورمون‌های تیروئید مشاهده شود.

## آدرنال

در مطالعاتی که اثر مصدومیت با گاز خردل را بر آزمون‌های غدد آدرنال بررسی کرده‌اند در برخی، افزایش غلظت کورتیزول سرم مشاهده شده، در تعدادی کاهش یافته و یا بدون تغییر مانده است (۴، ۵۴، ۶۴). غلظت ACTH نیز در برخی مطالعات افزایش (۱۴، ۵۴، ۶۵)، برخی بدون تغییر و در یک مطالعه در طی ماه اول کاهش داشته است (۳).

افزایش کورتیزول در برخی مصدومین و ACTH در همه آنها در هفته اول پس از تماس با خردل گوگردی به احتمال زیاد به علت استرس و شبیه یافته‌هایی است که در سوختگی‌های شدید بروز می‌کند (۵۸، ۶۶). در تنها مطالعه‌ای که به طور سیستمیک غلظت کورتیزول و ACTH را در ۵ هفته در مصدومین شیمیایی بررسی نموده است، غلظت ACTH همچنان افزایش نشان داده ولی غلظت کورتیزول از هفته سوم کاهش یافته و در هفته پنجم به حداقل رسیده است (۶۱). مقادیر بالای ACTH در هفته‌های بعد نیز در این بیماران که دچار ناراحتی‌های عمومی (سیستمیک) فراوان و استرس‌زا بوده‌اند قابل توجیه است، ولی کاهش کورتیزول در هفته‌های سوم و پنجم، در حضور مقدار زیاد ACTH نمایانگر اثر مستقیم خردل بر غده فوق کلیوی است (۶۲).

در یک مطالعه، نکروپسی از غدد آدرنال در ۵ مورد از ۶ مصدوم شیمیایی آتروفی غدد آدرنال را نشان داده است (۴). به درستی مشخص نیست که نکروپسی در چه زمان انجام شده است ولی اگر در هفته‌های سوم و پنجم پس از مصدومیت باشد، به خوبی با یافته‌های سرمی کاهش کورتیزول در این هفته‌ها مطابقت دارد (۶۱).

از مجموع یافته‌ها در مرحله حاد می‌توان دریافت که تغییرات ابتدایی در غلظت سرمی کورتیزول و به ویژه ACTH به دلیل پدیده استرس است و یافته‌های هفته‌های بعد ناشی از اثر مستقیم خردل گوگردی بر نسج فعال غدد آدرنال می‌باشد. زیرا خردل گوگردی مانند سایر مواد آلکیله‌کننده، اثرات مخربی بر DNA و RNA سلول‌ها دارد و بنابراین از تکثیر و فعالیت‌های عمده سلولی جلوگیری می‌کند (۵۰). این امر دارای اهمیت زیادی است و به نظر می‌رسد که مراقبت شدید از بیماران ۳ تا ۵ هفته پس از مصدومیت و درمان نارسایی آدرنال برای جلوگیری از وخیم شدن وضع بیمار و مرگ احتمالی او ضروری باشد.

در بررسی‌های معدودی که غلظت کورتیزول را سال‌ها پس از مصدومیت با خردل گوگردی اندازه‌گیری کرده‌اند (۲۲)، کورتیزول سرم طبیعی بوده است و لذا در آنها که پس از مصدومیت زنده می‌مانند ممکن است عارضه مزمنی در غدد آدرنال دیده نشود.

## منابع

۱. عزیززی ف، کشاورز ع، روشن‌ضمیرف و سایر همکاران. اثرات سلاح‌های شیمیایی حاصل سولفور مستارد بر دستگاه تولیدمثل مردان. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۶ (۲، ۱): ۷-۱۳.
2. Azizi F, Elyasi H, Jalali N, Nafarabdi M. Transient decreased serum testosterone after exposure to mustard gas. Med J I.R Iran 1990; 4: 191-5.
۳. امینی م، روحی بروجنی ح، رحیمیان ق. بررسی تغییرات تستهای اندوکراین به خصوص آدرنال و تیروئید در مجروحین شیمیایی جنگ ایران و عراق (پایان‌نامه تخصصی داخلی)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۱۳۷۱.
۴. جهانی‌گهرف، الباسی ح. یافته‌های کلینیکوپاتولوژیک سیستم اندوکراین در شهدای خردل گوگردی. پایان‌نامه دکتری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۳۶۸.
5. Azizi F, Keshavarz A, Roshanzamir F, Nafarabadi M. Reproductive function in men following exposure to chemical warfare with sulphur mustard. Med War 1995; 11: 43-44.
6. World Health Organization. Health aspects of chemical and biological weapons. Report of a WHO group of consultants. WHO Geneva. 1970.
7. Spitz MR, Tilley BC, Batsakis JG, et al. Risk factors for major salivary gland carcinoma. A case-comparison study. Cancer 1984; 54: 1854-9.

8. Landing BH, Goldin A, Noe HA. Testicular lesions in mice following parenteral administration of nitrogen mustards. *Cancer* 1949; 2: 1075-82.
9. Landing BH, Goldin A, Noe HA. Systemic pathological effects of nitrogen mustards, and a comparison of toxicity, chemical structure and cytotoxic effect with reference to the chemotherapy of tumors. *Cancer* 1949; 2: 1055-66.
10. Sherins RJ, DeVita VT Jr. Effect of drug treatment for lymphoma on male reproductive capacity. Studies of men in remission after therapy. *Ann Intern Med* 1973; 79: 216-20.
11. Sutcliffe SB, Chapman R, Wrigley PF. Cyclical combination chemotherapy and thyroid function in patients with advanced Hodgkin's disease. *Med Pediatr Oncol* 1981; 9: 439-48.
12. Askvaag A, Bentsdal O, Quigstad K, et al. Testosterone and testosterone binding globulin (TeBG) in young men during prolong stress. *Int J Androl* 1978; 1: 22-31.
13. Cumming DC, Quigley ME, Yen SS. Actue suppression of circulating testosterone levels by cortisol in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 671-3.
14. Azizi F, Jalali N, Nafarabadi M. The effect of chemical weapons on serum concentrations of various hormones. *IR J Med Sci* 1989; 14: 46-50.
15. Dolecek R, Adamkova M, Sotornikova T, et al. Endocrine response after burn. *Scand J Plast Reconstr Surg* 1979; 13: 9-16.
16. Lephart ED, Baxter CR, Parker CR Jr. Effect of burn trauma on adrenal and testicular steroid hormone production. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 842-8.
17. Dolecek R, Dvoracek C, Jezek M, et al. Very low serum testosterone levels and severe impairment of spermatogenesis in burned male patients. Correlations with basal levels and levels of FSH, LH and PRL after LHRH+TRH. *Endocrinol Exp* 1983; 17: 33-45.
18. Dolecek R, Dvoracek C, et al. Very low serum testosterone levels and severe impairment of spermatogenesis in burned male patients. Correlations with basal levels and levels of FSH, LH, and PRL after LHRH+TRH. *Endocrinol Exp* 1983; 17: 33-45.
۱۹. حاج‌هاشمی و، قفقازی ت. اثر گاز خردل بر غلظت‌های سرمی LH، FSH، پرولاکتین و تستوسترون در مجروحین شیمیایی. خلاصه مقالات سومین کنگره سراسری داروسازی و علوم دارویی ایران. ۱۵-۱۲ اسفند ماه ۱۳۶۹، اهواز، صفحه ۱۲۱.
20. Popp MB, Srivastava LS, Knowles HC Jr, MacMillan BG. Anterior pituitary function in thermally injured male children and young adults. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 145: 517-24.
21. Brizio-Molteni L, Molteni A, Warpeha RL, et al. Prolactin, corticotropin, and gonadotropin concentrations following thermal injury in adults. *J Trauma* 1984; 24: 1-7.
۲۲. ادیب‌مرادی ت، فرهادی م. بررسی میان مدت اثرات گازهای شیمیایی بر سیستم اندوکراین. متن کامل مقالات سمینار اثرات جنگ‌های شیمیایی بیولوژیک بر انسان، محیط زیست و جامعه. ۱۳۷۱، تهران، ۹۸-۷۷.
۲۳. امینی م، حسین‌پورم. عوارض دیررس گازهای شیمیایی جنگی بر محور گوناد-هیپوفیز. مجله پژوهش در پزشکی، ۱۳۷۶، ۲۱(۴): ۳۱-۲۷.
۲۴. کتابچی ا. بررسی عوارض تناسلی و باروری در جانبازان شیمیایی استان کرمان. مجله دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ۱۳۷۲، ۵(۲): ۷۷-۷۲.
25. Safarinejad MR. Testicular effects of mustard gas. *About Urology* 2001; 58: 90-94.
۲۶. پیرزاده مقدم ا، کاهانی میری م، مهدوی ر. بررسی اثرات دیررس عامل خردل گوگرد بر میزان باروری مصدومین شیمیایی جنگ تحمیلی عراق علیه ایران. پایان‌نامه دکتری، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ۷۶-۱۳۷۵.
۲۷. گرجی ع، میرنژاد ک، بلالی م. بررسی عوارض عامل خردل گوگردار بر روی عمل سیستم جنسی مصدومین شیمیایی. دومین کنگره مسمومیت‌ها، ۲۲-۲۰ مهر ماه ۱۳۷۰، تبریز، مقاله شماره ۱۷.
۲۸. حسبی م، الیاسی ح. بررسی اثرات سایتوتوکسیک و سایتواستاتیک خردل گوگردی بر روی شهدا (مقایسه بافت‌های بیضه و مغز استخوان). پایان‌نامه دکتری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۷۸-۱۳۷۷.
۲۹. عطراف، الیاسی ح. مقایسه نکروسی بیضه در شهیدان گازخردل (بیمارستان لقمان) با شاهدان (بیمارستان طالقانی) در فاصله سال‌های ۶۷-۱۳۶۲. پایان‌نامه دکتری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، ۱۳۷۸.



۳۰. امینی م. بررسی شیوع ناباروری ناشی از گاز خردل در جانبازان شیمیایی. طرح تحقیقاتی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله...، ۱۳۸۰.
۳۱. حقیقی م، علامه ز. بررسی میزان باروری در مصدومین گازهای شیمیایی (مردان) استان اصفهان زمستان. پایان‌نامه دکتری ۷۸، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۱۳۷۹.
32. Ghanei M, Allameh Z. Effects of chemical warfare agents on fertility. *J Med Chem Def* 2003; 1: 1-9.
33. Ghanei M, Rajaei M, Khateri S, et al. Assessment of fertility among mustard-exposed residents of Sardasht, Iran: a historical cohort study. *Reproductive Toxicology* 2004; 18: 635-9.
34. Stollmann T. A manual of pharmacology and its applications to therapeutics and toxicology. 8th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1975, p 193.
35. Lanley P, Brookes P. Molecular mechanism of the cytotoxic action of dysfunctional alkylating agents and of resistance to this action. *Nature* 1965; 206: 480-3.
۳۶. لولایی ا، کاشانی‌زاده ن. بررسی اپیدمیولوژیک سرانجام حاملگی در ۵۰ نفر از همسران مصدومین شیمیایی جنگ تحمیلی در استان کرمان سال ۱۳۷۹. *مجله طب نظامی*، ۱۳۸۲، ۵(۴): ۲۷۶-۲۶۹.
۳۷. بشیری م. اثر گازهای شیمیایی جنگی در حاملگی. خلاصه مقالات اولین کنگره بین‌المللی پزشکی گازهای شیمیایی جنگی در ایران، ۲۶-۲۳ خرداد ماه ۱۳۶۷، مشهد، مقاله شماره ۷۰.
۳۸. ناظمیان ن، کرمانی م. بررسی اپیدمیولوژیک سرانجام حاملگی در همسران مصدومین شیمیایی جنگ تحمیلی ایران و عراق در استان کرمان. پایان‌نامه دکتری. دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج). ۱۳۸۰.
39. Taher A. Cleft lip and Palate in Tehran. *Cleft Palate-Craniofacial Journal* 1992; 29: 15-16.
۴۰. میرزایی م، ایمانی ر، بیلان. بررسی ناهنجاری‌های مادرزادی در فرزندان مصدومین شیمیایی. پایان‌نامه دکتری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ۷۵، ۱۳۷۴.
41. Hamid pour-Jafari. Congenital malformation in the progenies of Iranian chemical victims. 1994. *Vet Human Toxicol* 36: s62-3.
42. Nastume N, Niimi T, Furukawa H, et al. Survey of congenital anomalies associated with cleft lip and/or palate in 701,181 Japanese people. *Oral Surg Oral Med Oral Q J Orthod Radiol Endod* 2001; 91: 157-61.
43. Hemminki K, Ludlum DB. Covalent modification of DNA by antineoplastic agent. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73: 1021-1028.
44. Hemminki K, Kallama S. Reaction of nitrogen mustards with DNA. *IARC Sci Publ* 1986; 78: 55-70.
45. Hemminki K. DNA adducts of nitrogen mustards and ethylene imines, in: K Hemminki. A Dipple, DEG Shuker, FF Kadlubar, H Vartsch (eds.), *DNA Adducts: Identification and Significance*. IARC Lyon 1994; pp. 313-321.
46. Ludlum DB, Kent S, Mehta JR. Formation of O6- ethylthioethylguanine in DNA by reaction with the sulfur mustard, chloroethyl sulfide, and its apparent lack of repair by O6- alkylguanine- DNA alkyltransferase. *Carcinogenesis* 1986; 7: 1203-1206.
47. Dean SW, Fox M. DNA repair, DNA synthesis and cell cycle delay in human lymphoblastoid cells differentially sensitive to the cytotoxic effects of nitrogen mustard. *Mutat Res* 1984; 132: 63-72.
48. Gniazdowski M, Cera C. The effects of DNA covalent adducts on in vitro transcription. *Chem Rev* 1996; 96: 619-634.
49. Gray PJ, Cullinane C, Phillips DR. In vitro transcription analysis of DNA alkylation by nitrogen mustard. *Biochemistry* 1991; 30: 8036-8040.
50. Masta A, Gray PJ, Phillips DR. Nitrogen mustard inhibits transcription and translation in a cell free system. *Nucleic Acids Res* 1995; 23: 3508-8040.

51. Pieper RO, Fustscher BW, Erickson LC. Transcription terminating lesions induced by bifunctional alkylating agents in vitro. *Carcinogenesis* 1989; 10: 1307-1314.
52. Wassermann K, Damgaard. Ongoing activity of RNA polymerase II confers preferential repair of nitrogen mustard-induced N-alkypurines in the hamster dihydrofolate reductase gene. *Cancer Res* 1994; 54: 175-181.
53. Chen XM, Cullinane C, Gray PJ, Phillips DR. DNA damage by nitrogen mustard in a gene containing multiple SP1-binding sites. *Mutation Research* 1999; 445: 45-54.
۵۴. عزیزی ف، الیاسی ح، سهرابیپورح و سایر همکاران. اثر خردل گوگردی بر غلظت هورمون‌ها در سرم مصدومین شیمیایی. مجله دانشکده پزشکی شهید بهشتی، سال ۱۱ (۳، ۴)، ۹۷-۱۰۱، ۱۳۶۸.
55. Azizi F. Effect of dietary composition on fasting induced changes in serum thyroid hormones and thyrotropin. *Metabolism* 1978; 27: 935-42.
56. Vaughan GM, Mason AD Jr, McManus WF, Pruitt BA Jr. Alterations of mental status and thyroid hormones after thermal injury. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 1221.
57. Becker RA, Wilmore DW, Goodwin CW Jr, et al. Free T4, free T3, and reverse T3 in critically ill, themally injured patients. *J Trauma* 1980; 20: 713-21.
58. Dolecek R. Endocrine changes after burn trauma- a review. *Keio J Med* 1989; 38: 262-76.
59. Vagenakis AG, Rapoport B, Azizi F, et al. Hyperresponse to thyrotropin-releasing hormone accompanying small decreases in serum thyroid hormone concentrations. *J Clin Invest* 1974; 54: 913-8.
60. Becker RA, Vaughan GM, Ziegler MG, et al. Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury. *Crit Care Med* 1982; 10: 870-5.
61. Azizi F, Amini M, Arbab P. Time course of changes in free thyroid indices, rT3, TSH, cortisol, and ACTH following exposure to sulfur mustard. *Exp Clin Endocrinol* 1993; 101: 303-6.
۶۲. عزیزی ف. اثر سلاح‌های شیمیایی بر سیستم اندوکراین. مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران، ۳ (۳): ۲۲۲-۲۱۱، ۱۳۸۰.
۶۳. نادری غ، شیخ‌الاسلامی ف. مطالعه T3، T4، TSH، سرم و پارامترهای سیستم ایمنی هومورال در جانبازان شیمیایی که حداقل ۱۱ سال از مصدومیت آنها با خردل گذشته است (پایان‌نامه کارشناسی ارشد بیوشیمی)، دانشگاه تربیت مدرس، ۱۳۷۹.
۶۴. مردانی م، روحی بروجنی ح، رحیمیان ق. بررسی تغییرات تست‌های اندوکراین به خصوص ادرنال و تیروئید در مجروحین شیمیایی جنگ ایران و عراق (پایان‌نامه تخصصی داخلی)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، ۱۳۷۱.
65. Azizi F, Elyasi H, Sohrabpour H, Jalali N, Fafarabadi M. Serum concentration of various hormones following erposure to chemical weapons containing sulfur mustard. *MJIRI* 1989; 3: 105-7.
66. Vaughan GM, Becker RA, Allen JP, et al. Cortisol and corticotrophin in burned patients. *J Trauma* 1982; 22: 263-73.