

عوامل شیمیایی جنگی

دکتر عباس کبریایی زاده، دکتر کامبیز سلطانی نژاد

گروه سم‌شناسی دانشکده داروسازی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

مقدمه

بشر در طول تاریخ در جنگ‌های مختلف همواره به دنبال کشف و بکارگیری سلاح‌هایی بوده است که قدرت تخریب و نابودسازی بالایی داشته باشند. در میان سلاح‌های موجود، عوامل شیمیایی از مخرب‌ترین آنها محسوب می‌شوند. اولین گزارش ثبت شده در زمینه استفاده از سلاح‌های شیمیایی ایجاد ابر تحریک کننده «سرتوریوس» سردار رومی در جنگ با بربرها بوده است.

استفاده از سلاح‌های شیمیایی در طول تاریخ با اهداف کشتن و صدمه زدن به نیروهای مقابل، ناتوان کردن نیروهای دشمن برای مدت طولانی یا کوتاه و بالاخره استتار و محافظت نیروهای خودی در برابر دشمن صورت گرفته است. کلر اولین گاز سمی سنتتیک بود که در ۲۲ آوریل ۱۹۱۵ به‌طور گسترده توسط آلمانیها علیه نیروهای فرانسوی به‌کار برده شد و باعث هلاکت بیش از ۵۰۰۰ نفر از نیروهای فرانسوی گردید. پس از آن گاز خردل و سپس فسژن توسط نیروهای آلمانی علیه نیروهای انگلیسی و

متقابلاً مخلوط کلر و فسژن توسط نیروهای انگلیسی استفاده و موجب کشته و مسموم شدن بیش از ۱/۳ میلیون نفر گردید. در این حادثه هیتلر که یک افسر جوان بود به شدت مصدوم شد. این حادثه و عواقب دهشت‌بار آن باعث گردید که در ژوئن ۱۹۲۵ قرارداد منع استفاده از سلاح‌های شیمیایی به امضا اکثر کشورهای جهان برسد، لکن بعضی از کشورها از جمله آمریکا، ژاپن، برزیل و آرژانتین از امضای آن خودداری کردند ولی بعدها این کشورها نیز به متعهدین قرارداد مذکور پیوستند. علیرغم معاهده فوق، استفاده از سلاح‌های شیمیایی در جنگ‌های مختلف نظیر سرکوب قیام مردم اتیوپی توسط نیروهای ایتالیایی، جنگ ژاپن - چین در سالهای ۱۹۳۷-۱۹۴۵، جنگ شوروی سابق علیه مردم افغانستان و بالاخره جنگ تحمیلی عراق علیه جمهوری اسلامی ایران در سال ۱۳۵۹ هجری شمسی تجربه شد که نتایج تلخ و ویران‌کننده آن مصدومان به‌جای مانده از آن جنگ‌ها را درگیر درمان عوارض دیررس آن نموده است.

در جنگ تحمیلی عراق علیه ایران، برای اولین بار نیروهای عراقی در سال ۱۳۵۹ و در جبهه دهلاویه و پس از آن در دیگر جبهه‌های نبرد به‌طور گسترده از سلاحهای شیمیایی علیه قوای ایران استفاده کردند. رژیم عراق که تا سال ۱۹۸۰ بر اساس اعترافات کشورهای غربی و متخصصان نظامی شوروی سابق توان چندانی برای تولید و انبار سلاحهای شیمیایی نداشت، در کمتر از ۲ سال با حمایت شوروی سابق و کشورهای اروپایی و آمریکا توان تولید، انبار و بکارگیری مخرب‌ترین جنگ‌افزارهای شیمیایی را بدست آورد. رژیم عراق در سال ۱۹۸۴ گسترده‌ترین حملات شیمیایی خود را با عوامل اعصاب (تابون)، تاول‌زا (سولفورمستارد) و مایکوتوکسین‌ها بر علیه رزمندگان اسلام آغاز نمود که طی این حملات ناجوانمردانه هزاران تن از نیروهای ایران اسلامی مصدوم و یا به شهادت رسیدند. فجیع‌ترین حمله نظامی عراق با بکارگیری سلاحهای شیمیایی در تیرماه ۱۳۶۶ علیه مردم بیگناه سردشت صورت گرفت که موجب شهادت و مصدوم شدن چندین هزار تن از مردم بیگناه این شهر شد.

عوامل شیمیایی جنگی را بر حسب نوع آثارشان به ۳ دسته تقسیم می‌نمایند:

۱- عوامل کشنده

۲- عوامل آسیب‌رسان

۳- عوامل ناتوان‌کننده طولانی و کوتاه اثر

در طول جنگ عراق علیه ایران بیشترین دفعات استفاده مرتبط به عوامل تاول‌زا (که بیشتر از نوع خردل گوگردی بود) و پس از آن عوامل اعصاب (به‌خصوص تابون، سارین و سومان) و پس از آن عوامل خون و

متوقف‌کننده‌های تنفس سلولی مانند سیانوزن کلراید و سپس عوامل خفه‌کننده نظیر فسژن و کلروپیکرین است.

عوامل کشنده جنگی عموماً عوامل خون، خفه‌کننده و اعصاب هستند که مصدوم در صورتی که نمیرد با مراقبت‌های ویژه و استفاده از پادزهر نجات می‌یابد. لکن خردل‌ها به‌خصوص خردل گوگردی به دلیل آثار دوگانه کشندگی و آسیب‌رسانندگی دراز مدت بیشتر مورد توجه بوده و قادرند بخشی از نیروهای دشمن را کشته و باقیمانده افرادی را که در معرض این عامل بوده‌اند و نمرده‌اند با عوارض و صدمات دیررس مواجه نمایند، شاید به این دلیل و از طرفی سهولت تولید باعث شد تا این عوامل در جنگ عراق علیه ایران به‌طور گسترده استفاده گردد. با توجه به اهمیت خردل‌ها در این مقاله سعی شده تا به‌طور اجمالی به بررسی خصوصیات فیزیکی شیمیایی، توکسیکولوژیک، پاتولوژیک این عوامل و راههای مقابله و درمان صدمات ناشی از آنها، پرداخته شود.

خردل‌ها (mustards)

ترکیبات خردل از عوامل تاول‌زا هستند که بیشترین ضایعات را در پوست و مخاط ایجاد می‌کنند و به این طریق موجب تحریک بافت‌های بدن شده و در صورت مسمومیت عمومی، علایم سیستمیک آنها بروز خواهد کرد. این ترکیبات اغلب به شکل مایع روغنی سنگین، فرار، محلول در حلال‌های آلی و نامحلول یا جزئی محلول در آب هستند که در مصارف نظامی به صورت ابر یا دود در فضا پخش می‌گردند. ضایعات حاصل بیشتر در نواحی باز بدن به صورت اریتم و تاول

همراه با خارش، سوزش و درد دیده می‌شود.

تاریخچه

گازل خردل گوگردار یا سولفورمستارد با نام شیمیایی ۲،۲-دی‌کلرواتیل سولفاید، اولین و شناخته شده‌ترین ترکیب از این دسته بود که توسط Desprotz در سال ۱۸۲۲ و در ۱۸۵۹ بوسیله Guthrie سنتز گردید. دیگر مشتقات خردل مانند خردل‌های نیتروژنه تا اواسط قرن ۱۹ کشف و سنتز گردیدند. گاز سولفورمستارد برای اولین بار در نزدیکی دهکده Ypres در بلژیک در سال ۱۹۱۷ توسط قوای آلمانی مورد استفاده قرار گرفت و به همین دلیل فرانسویان نام ایپریت Yperite را نیز به گاز خردل دادند. نام دیگر گاز خردل صلیب زرد (Yellow cross) بود زیرا برای مشخص نمودن مخازن حاوی خردل از علامت صلیب زرد استفاده می‌نمودند.

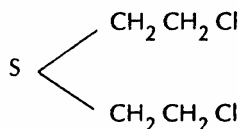
از نظر نظامی اختصارات H، HD و HQ نیز به گاز خردل یا سولفورمستارد اطلاق می‌شود. در جنگ جهانی اول حدود ۲/۵ درصد مرگ و میر مصدومین جنگی به علت مسمومیت با گاز خردل بود که همگی ناشی از تنفس بخار گاز و مسمومیت تنفسی و سیستمیک بود. در سال ۱۹۱۸، Smith و همکارانش جذب پوستی و اثر Berenblum، ۱۹۱۹ مسمومیت سیستمیک و اثر تومورزایی سولفورمستارد را در موش سوری گزارش کردند. در جنگ جهانی دوم از این گاز استفاده نشد، لکن انبارهای طرفین متخاصم انباشته از این سلاح گردید، به طوری که از سال ۱۹۴۵ تا ۱۹۴۸ حدود ۵۰ هزار تن از این گاز در دانمارک و حدود ۲۰ هزار تن در سوئد نخیره گردید، اما رسماً در هیچ جنگی از آن استفاده

نشد تا اینکه در سال ۱۹۸۴ ارتش عراق بر علیه قوای ایرانی از این گاز استفاده نمود. در همان سال (۱۹۸۴)، ۲۳ ماهیگیر در دریای بالتیک به علت نشت گاز خردل از مخازن خود به دریا مصدوم گردیدند. با بروز این حادثه و همچنین استفاده گسترده رژیم عراق از این سلاح شیمیایی در جنگ با ایران فصل تازه‌ای از تحقیقات روی این ترکیب که از سال ۱۹۵۰ تقریباً متوقف شده بود، آغاز گشت و محققین زیادی را در ایران و سایر کشورهای جهان به خود مشغول نمود.

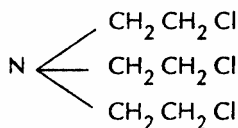
انواع خردل‌ها

مهم‌ترین مستاردهای تاول‌زا عبارتند از:

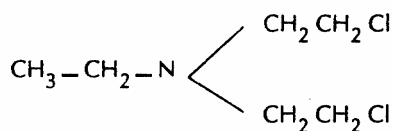
۱- سولفورمستارد (۲،۲-دی‌کلرواتیل سولفاید)



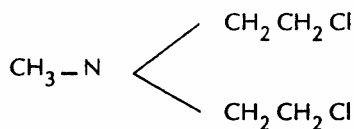
۲- تریس (۲-کلرواتیل) آمین یا نیتروژن مستارد (HN₃)



۳- اتیل بیس (۲-کلرواتیل) آمین



۴- متیل بیس (۲-کلرواتیل) آمین



بعضی از مشتقات نیتروژن موستارد نظیر: مکلوراتامین، کلرامبوسیل، ملفالان و سیکلوفسفاماید به عنوان عوامل ضد سرطان در شیمی درمانی انواع سرطانها مورد استفاده قرار دادند. در این مقاله به بحث در مورد خواص سولفور موستارد (گاز خردل) پرداخته می شود.

خواص فیزیکی سولفور موستارد

سولفور موستارد به صورت مایع روغنی شکل فرار، بیرنگ تا کهربایی با واکنش خنثی می باشد که از لحاظ فیزیکی و شیمیایی نسبتاً پایدار است، به طوری که در آب در مدت ۲ ساعت ۲۲ درصد آن و پس از ۲۴ ساعت ۶۰ درصد آن به اسید کلریدریک و تیودی گلکول هیدرولیز می شود. حلالیت آن در حلال های آلی بسیار خوب است ولی فقط حدود ۰/۰۷ درصد آن در آب حل می شود.

در حضور مواد قلیایی، حرارت بالا هیدرولیز گاز خردل تسریع می یابد برعکس در آب و هوای سرد و معتدل پایداری گاز افزایش می یابد و در آب و هوای گرم پایداری آن کاسته می شود ولی به علت تبخیر سریع میزان غلظت آن در هوا نسبتاً بالا خواهد بود.

پرمنگنات نیز با اکسیده کردن سولفور موستارد آن را خنثی می کند ولی خردل نیتروژن دار کمتر تحت تأثیر پرمنگنات اکسیده می شود.

فرمول ملکولی سولفور موستارد $C_4H_8Cl_2S$ و وزن ملکولی آن ۱۵۹/۰۸ و وزن مخصوص آن ۱/۳۳۸-۱/۲۷ بوده که در دمای $217-215^{\circ}C$ به جوش آمده و در $14-13^{\circ}C$ منجمد

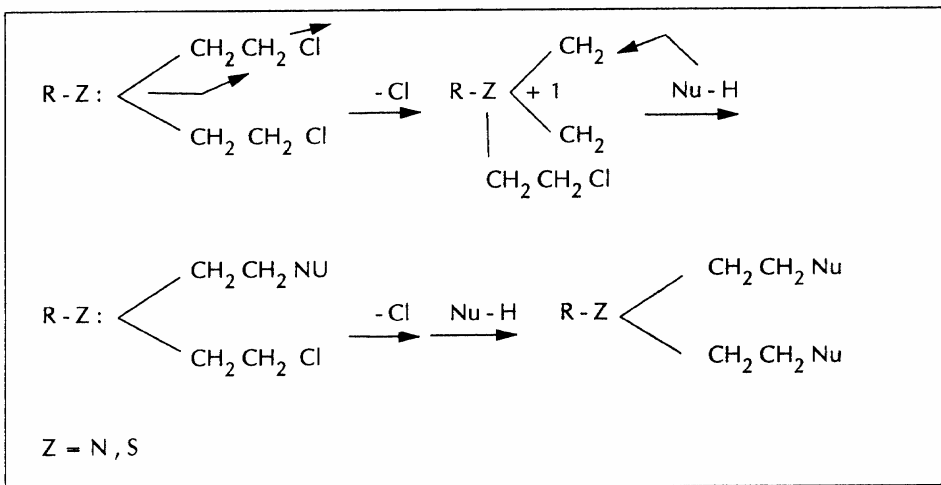
می شود و کریستال های بیرنگ و شمعی ایجاد می کند.

گاز خردل خالص بی بو است اما به مرور زمان به علت تولید اتیل سولفورو در آن بوی سیر می دهد، در یک نوع گاز خردل تحت عنوان Levinestine Mustard یا گاز H (چون این ترکیب اولین بار به طریق Levinstein تهیه شده بود لذا آن را بدین نام می خوانند.) حدود ۳۰٪ ناخالصی به صورت گوگرد وجود دارد و به همین لحاظ دارای بوی مشخص می باشد با شستشو و تصفیه خردل H در خلا، خردل تصفیه شده یا Distilled M ustard (HD) تولید می شود که بوی کمتر و قدرت تاویل زایی بیشتر از H داشته و از آن پایدارتر می باشد.

شیمی خردل ها

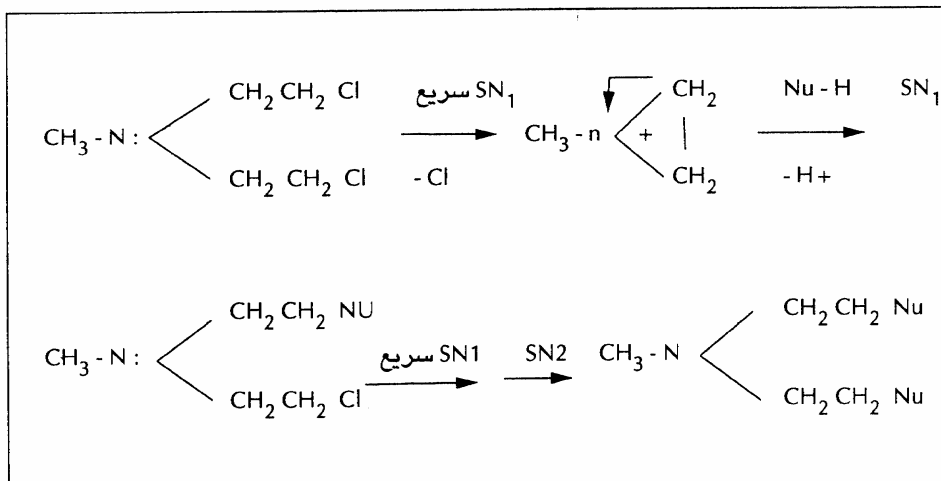
در ساختمان همه خردل ها یک عنصر نوکلئوفیل و یک عنصر الکتروفیل وجود دارد. در این ترکیبات عنصر الکتروفیل با حمله الکترونهای عامل نوکلئوفیل موجود در ساختمان جسم (مانند N و S) جسم را ترک کرده و باعث ایجاد یک کاتیون سه ضلعی حلقوی می گردد که این حلقه می تواند به راحتی مورد حمله عوامل نوکلئوفیل درون بدن نظیر اسیدهای آمینه، آب، اسیدهای نوکلئیک و... قرار گیرد و همین امر باعث تراژدی نیستیته و کارسینوژنیسیته این ترکیبات می شود.

واکنش کلی ایجاد حلقه و باز شدن حلقه توسط یک عامل نوکلئوفیل (مانند اسیدهای نوکلئیک H-Nu) به صورت زیر است:



نیتروزن موستارد است. بنابراین سولفور موستارد فرصت بیشتری را برای وارد شدن به داخل سلول و ایجاد ضایعه درون سلولی دارد. با توجه به این که کاتیون حلقوی موستاردها قادر نیست از غشای سیتوپلاسمی عبور کند عوارض سیستمیک سولفور موستارد بطئی تر از نیتروزن موستارد است ولی شدت ضایعات حاصل بیشتر می باشد.

واکنش تشکیل حلقه در نیتروزن موستارد یک واکنش SN_1 سریع است. با انجام این واکنش یون حلقوی یا ایمونیوم تشکیل می گردد که می توان با یک عامل نوکلئوفیل در یک واکنش SN_2 شرکت کرده و باز شود. ولی ایجاد کاتیون سه حلقه ای با سولفور موستارد آهسته تر صورت می گیرد به طوری که پایداری ترکیب به صورت غیر یونیزه بیشتر از



در درمان مسمومیت با موستاردها، آنتی‌دوت‌های موجود روی عاملی مؤثرتر است که به میزان کمتری وارد سلول می‌شود و کاتیون حلقوی بیشتری ایجاد نماید به همین دلیل تیوسولفات سدیم که به عنوان آنتی‌دوت موستاردها به کار می‌رود، روی نیتروژن موستارد مؤثرتر از سولفور موستارد است چون تیوسولفات قادر به عبور از غشای سلولی نیست.

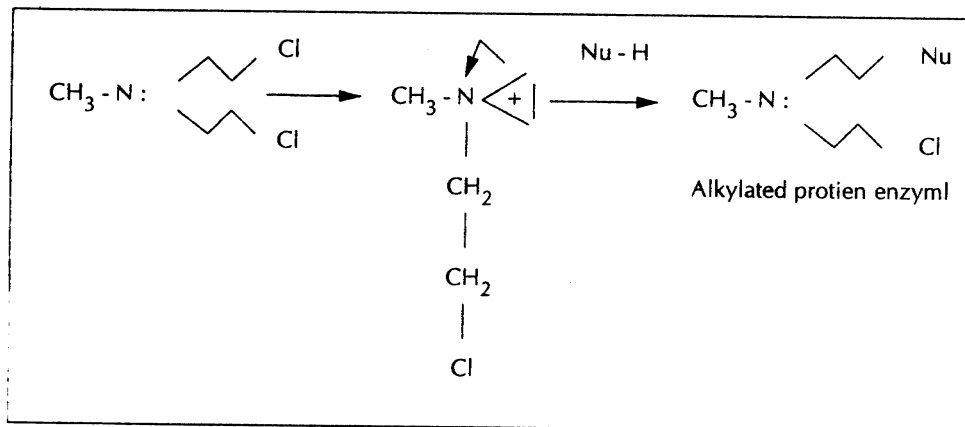
مکانیسم عمل موستاردها

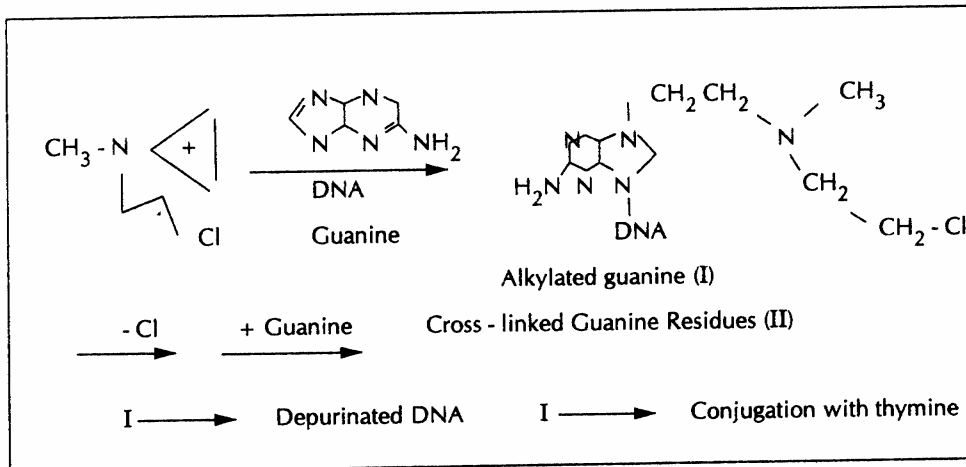
شکل حلقوی موستاردها با درجات مختلف با اکثر گروه‌های فعال بیولوژیکی مانند: آلفا آمین‌ها، ایمیدازول، سولفو هیدروکسی، سولفید، فنل، آمین‌ها و ایمین‌های اسیدهای آمینه، پپتیدها، فسفاتهای معدنی، گلیسرو فسفات‌ها، هگزوز فسفات‌ها و گروه‌های آمین و کربوکسی پروتئین‌ها واکنش می‌دهند. نشان داده شده که اثرات سیتوتوکسیک سایر اثرات موستاردها تا حد زیادی بستگی به آلکیلاسیون DNA به طور اعم و به خصوص در ناحیه نیتروژن شماره هفت گوانین دارد. به طوری که چنانچه موستارد

دارای یک بازوی فعال باشد (Monofunctional) با یک گوانین و اگر دو محل فعال داشته باشد (Bifunctional) می‌تواند با دو نیتروژن از دو ملکول گوانین وارد واکنش شود. علاوه بر این موستاردها با اثر بر روی قسمت‌های دیگر DNA مثل جفت شدن با تیمین نیز سبب آلکیلاسیون و تخریب می‌شوند.

موستاردهایی که دارای دو بازوی فعال هستند عملاً سمی‌تر هستند زیرا سبب پارگی DNA شده و در بقای سلول اختلال ایجاد می‌کنند در حالی که موستاردهایی که دارای یک بازوی فعال هستند خواص موتاژنیک و کارسینوژنیک بیشتری دارند و از این رو سبب ایجاد تغییرات ثابت در ساختمان DNA می‌شوند.

مکانیسم ایجاد تاول بوسیله عوامل آلکیله‌کننده موستاردی از طریق تأثیر بر DNA توجیه می‌شود. به طوری که ثابت شده است که در سلول‌های پوششی، پورینهای DNA را آلکیله کرده و نقاط آپورینیک ایجاد می‌کنند در نتیجه آلکیلاسیون DNA، آندونوکلائزها فعال شده و سبب شکستگی در DNA می‌شوند. تکه‌های ایجاد شده از DNA سبب فعال شدن آنزیم





خالص مایعی لیپوفیل است و به راحتی به داخل پوست و سطوح مخاطی نفوذ می‌کند. وقتی پوست با خردل آغشته شود، ۵ - ۳ دقیقه طول می‌کشد تا نفوذ به داخل اپیدرم کامل گردد و از کل سم قرار گرفته روی پوست حدود ۲۰ درصد آن به داخل نفوذ می‌کند و ۸۰ درصد تبخیر می‌شود. از ۲۰ درصد نفوذ کرده حدود ۱۰ درصد آن جذب سلول‌های پوست می‌شود و بقیه جذب سیستمیک می‌گردد. درصد جذب گاز از طریق پوست در نواحی گرم و مرطوب از دیاد می‌یابد.

محققین نشان داده‌اند که پوست افراد سیاه پوست حساسیت کمتری نسبت به پوست افراد سفیدپوست به آثار سولفورموستارد دارد.

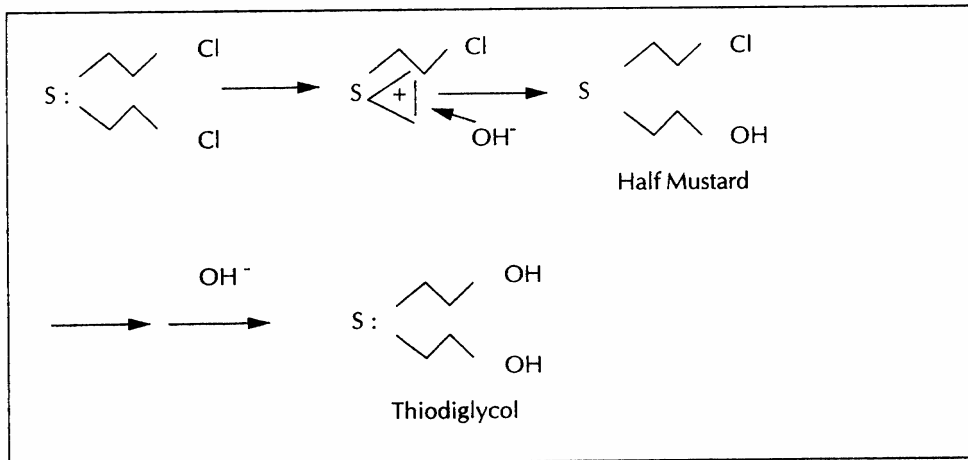
گاز خردل بلافاصله بعد از جذب یا تزریق وریدی به سرعت توزیع می‌شود، به طوری که ۲۰ دقیقه بعد از تزریق وریدی، مقدار قابل توجهی از گوگرد رادیواکتیو (35S) از خردل مارک شده در ادرار و صفرا قابل تجسس می‌باشد. بیشترین توزیع خردل گوگردار در بافت‌هایی نظیر چربی، مغز، کلیه، پوست و عضلات و کبد می‌باشد.

ADP ریپوز پلی مرز می‌شوند که این آنزیم باعث پلی مریزاسیون ADP در NAD^+ و آزاد شدن نیکوتین آمید می‌شود. از بین رفتن این عنصر حیاتی در سلول سبب مهار گلیکولیز و فعال شده راه هگزوز منوفسفات و سبب القای مهارکننده پلاسمینوژن و آزاد شدن پروتئازها می‌شود که موجب شروع التهاب و لزیون‌های پوستی می‌گردد.

به علاوه بسیاری از سیستم‌های آنزیمی دیگر نیز به طور برگشت‌ناپذیر توسط موستاردها مهار می‌شوند از جمله پروتئازها و فسفوکینازها که حساسیت بارزتری نسبت به موستاردها دارند. نشان داده شده که حساسیت آنزیم به مهار توسط موستاردها به بافتی که آنزیم در آن قرار دارد بستگی دارد به عنوان مثال کولین اکسیداز در کلیه موش صحرایی توسط موستارد مهار می‌شود ولی کولین اکسیداز کبدی مهار نمی‌شود.

توکسیکوکنتیک

جذب و توزیع -سولفورموستارد به صورت



متابولیسم و دفع گاز خردل (Half Mustard) و سرانجام به تیودی گلیکول

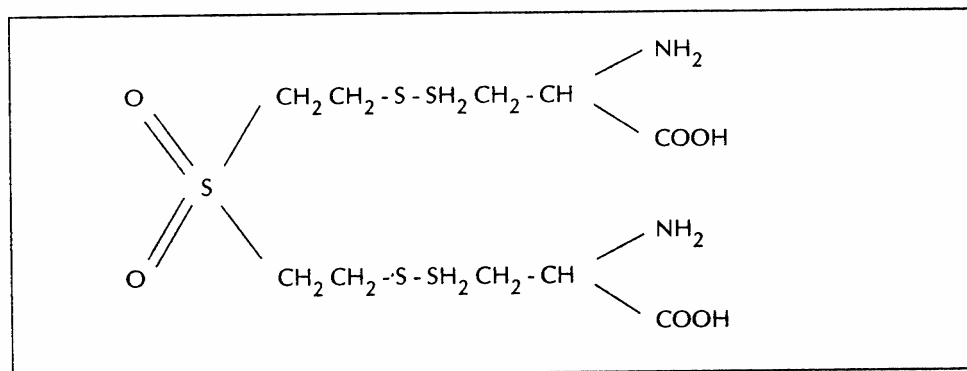
تبدیل می‌شود که نسبتاً غیر سمی است. ۱۰٪ سولفور موستارد در بدن توسط واکنش‌هایی که در شاخه‌های جانبی انجام می‌شود در جهت هیدرولیز و یا ایجاد متابولیت سمی حذف می‌شود.

۵۰ درصد سولفور موستارد جذب شده در بدن با اسید آمینه سیستئین کونژوگه شده و ایجاد دی‌سیستئیل اتیل سولفون می‌کند که از طریق ادرار دفع می‌شود.

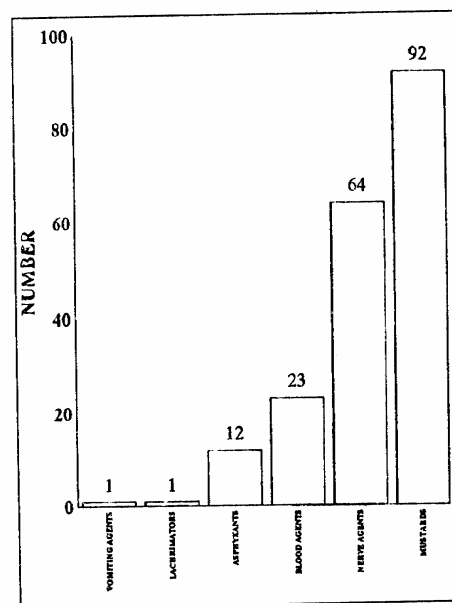
متابولیسم و دفع گاز خردل

متابولیسم خردل مارکه (355) در موش سوری، موش صحرایی و انسان حاکی از آن است که قسمت اعظم گوگرد رادیواکتیو از طریق ادرار در مدت ۲۴ ساعت دفع می‌شود.

۳۰-۲۵ درصد سولفور موستارد جذب شده در بدن در حضور آب هیدرولیز شده و تیودی گلیکول ایجاد می‌کند. در ابتدا سولفور موستارد در محیط آبی به سرعت هیدرولیز شده و با از دست دادن یک عامل کلر به موستارد نیمه



سایر متابولیت‌های سولفور موستارد در شکل زیر نشان داده شده است.



Chemical Agents That Used in
Iraq Against Iran War

با عامل تاوول‌زا بروز کند اما گاه دیده شده که علایم حتی تا ۲۴ ساعت و در بعضی موارد ۱۲ روز بعد ظاهر شده‌اند. در ابتدا اریتم ظاهر شده که به تدریج یک حالت پیگمانتاسیون که خاص سوختگی با موستارد است ظاهر می‌شود، ادم زیر جلدی ۳-۹ روز بعد از تماس با سولفور موستارد بستگی به پوست ناحیه خاص بدن ایجاد می‌شود، سپس تاوول‌های پوستی ظاهر می‌شوند. در ابتدا تاوول‌های کوچک و به تعداد زیاد در روی پوست ظاهر شده که در اثر به هم پیوستن ایجاد تاوول‌های بزرگتری را می‌نمایند. در بسیاری از موارد متوسط زمان لازم برای ظهور اولین تاوول‌ها در نواحی مختلف بدن حدود ۷/۲ روز است. تاوول‌های سطحی بعد از چند روز خودبخود بهبود می‌یابند ولی در ۱۱٪ موارد تاوول‌های عمقی در ۴ روز اول تماس با سولفور موستارد ایجاد می‌شوند. این امر موجب از دست دادن لایه شاخی پوست و بروز درد گشته و احتمال بروز عفونت‌های پوستی در این‌گونه موارد ازدیاد می‌یابد. در چنین مواردی متوسط زمان لازم برای بهبود ۱۹ روز تا چندین ماه می‌باشد.

تماس مجدد و یا سوختگی با گاز خردل می‌تواند منجر به بروز پدیده حساسیت یا Sensitization phenomena شود. به طوری که مقدار کمی گاز خردل که روی پوست طبیعی سوختگی جزئی ایجاد می‌کند بر روی پوست حساس موجب سوختگی بسیار وسیع می‌شود.

در سال ۱۹۸۲ علایم بالینی غیر منتظره‌ای از مجروحین شیمیایی ایرانی که در جزیره مجنون مجروح شده بودند توسط تعدادی از پزشکان

علایم بالینی مسمومیت با سولفور موستارد

آثار پوستی سولفور موستارد

پوست در مقایسه با سایر ارگانهای بدن بافت هدف مهمی برای موستاردها است و در مسمومیت با این عوامل سوختگی‌های شدید پوستی دیده می‌شود. عوارض پوستی بیشتر در نواحی گرم و مرطوب پوست بدن نظیر کشاله ران، اسکروتوم، ناحیه آگزیلاری بیشتر دیده می‌شوند. علت این امر ممکن است کاهش سریع تبخیر شدن موستارد و تسریع حلقوی شدن آن در نواحی مرطوب باشد.

علایم پوستی ممکن است پس از ۴-۶ ساعت

علایم چشمی تماس با سولفور موسستارد است.

آثار تنفسی

شایع‌ترین نوع ضایعات تنفسی به دنبال تماس طولانی مدت با غلظت‌های پایین گاز خردل است. ابتلای شدید ممکن است در پی تماس ناشناخته با غلظت‌های بالای این گاز ایجاد شود. در غلظت‌های کم خردل می‌تواند سبب عطسه و سرفه در فرد شود. در ابتدا معمولاً بوی مختصر گازی که هیچ اثر تحریکی بر بدن ندارد احساس می‌شود و پس از مدتی که از استنشاق گاز گذشت به علت اثر بر مخاط سبب عدم درک بو شده که این خود سبب قرار گرفتن بیشتر در تماس با گاز و بروز مسمومیت‌های شدید در افراد می‌شود. در بینی اولین علایم قابل رویت پرخونی و ادم مخاط است که با ترشحات موکوسی فراوان همراه است. التهاب حلق ۲-۳ روز بعد از تماس با گاز خردل پدید می‌آید. لارنژیت به دنبال تماس با گاز خردل شایع است، خشونت صدا که ممکن است به علت التهاب و تورم تارهای صوتی بروز کند گاهی ۶-۳ هفته ادامه دارد. سرفه‌های خشک در ابتدای مسمومیت معمولاً به سرفه‌های خلط‌دار تبدیل می‌شود. اگزودای ظاهر شده در مجاری هوایی و سلول‌های اپی‌تلیال باقیمانده سبب تشکیل غشای چسبنده کاذب و کمی ضخیم شده حنجره و تراشه و برونش‌ها می‌شود. ترشحات ریوی و قطعات نکروتیک اپی‌تلیوم به دنبال انسداد راه‌های هوایی تنگی نفس را تشدید می‌کند. گاهی گرفتاری‌های ریوی آنقدر شدید است که منجر به

ایرانی و اروپایی گزارش گردید که در آن صدمات ریوی شدید با درصد مرگ و میر بالا و پوست اکسوفولیاتیو پیگمانته شده مشاهده می‌شد. از آنجائیکه این مشاهدات با علایم بالینی کلاسیک گاز خردل تفاوت زیادی داشت نام سندرم مجنون به آن اطلاق گردید. بعد از بررسی‌های انجام شده بر روی بمب‌هایی که توسط نیروهای عراقی به کار گرفته شده بود نشان داده شده که خردل به کار گرفته حاوی مقدار زیادی از ترکیبات نامطول به نسبت یک به دو از جمله سیلیکات‌ها، کلسیت، کلرید سدیم و آهن می‌باشد. به طوریکه یکی از محققین وجود سیلیکات‌ها را روی ضایعات پوستی مجروحین ایرانی دارای سندرم مجنون، نشان داد.

آثار چشمی

نخستین علامت تماس با گاز خردل در چشم، ۱-۵/۰ ساعت بعد از تماس ظاهر می‌شود. علایم اولیه چشمی شامل اشک ریزش، سوزش و احساس وجود شئی خارجی در چشم و کوزنکتیویت است، که چند ساعت بعد موجب اختلال در دید و فتوفوبی می‌شود. این علایم ۱۲-۶ ساعت بعد به حداکثر اثر خود می‌رسند. ضایعات قرینه به صورت خطی دو طرفه در شیار بین دو پلک بوده و ادم حاصل در تمامی لایه‌های چشم می‌باشد. دوران نقاهت در صورت ابتلای شدید طولانی است و پس از بهبودی اولیه و گاهی همراه آن ادم ثانویه و پرخونی قرینه پیدا می‌شود. میوزیس، افزایش فشار درون چشم، پرخونی و التهاب عنینیه (Iritis) از دیگر

فوت مجروح می‌شود.

عقوت‌های ثانویه، آسم، برونشیت مزمن و سرطان ریه از دیگر آثار دیررس مسمومیت با سولفور موستارد در دستگاه تنفس می‌باشد.

اثرات سیستمیک مسمومیت با سولفور موستارد

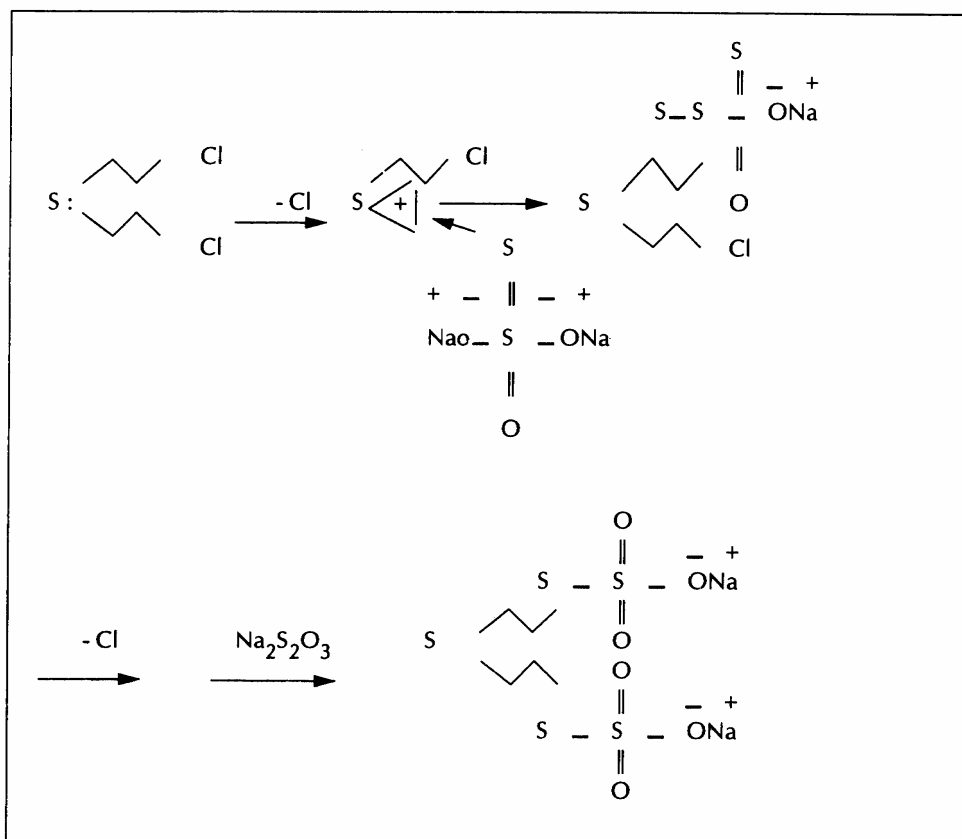
برای بروز اثرات عمومی عامل باید در ابتدا وارد خون شود. موستاردها به همان سرعتی که وارد خون می‌شوند به همان سرعت نیز خارج شده و وارد بافت‌ها می‌شوند، با عناصر خونی واکنش داده و با مقادیر کم از ادرار دفع می‌شوند. بافت‌های پروليفراتیو از جمله مغز استخوان و سیستم رتیکولو آندو تلیال حساسیت بیشتری به موستاردها دارند. اثرات سمی این عوامل شامل مرگ سلولی از طریق مهار میتوز، کاهش تنفس بافتی و اختلالات متابولیک می‌باشد.

علائم مسمومیت سیستمیک موستاردها عبارتند از: تهوع، استفراغ، اسهال، سر درد، تب، بیخوابی (به علت درد، اریتم و سوختگی)، بی‌اشتهایی، درد شکم، ترمور (که معمولاً یک ساعت بعد از تنفس گاز بروز می‌کند)، سرگیجه و اضطراب، افزایش سرعت نبض و تنفس و اثرات موتاژنیک و کارسینوژنیک آنمی آپلاستیک لکوپنی به خصوص نوتروپنی و سرطان خون از دیگر عوارض مسمومیت سیستمیک با گاز خردل است. علت مرگ بسیاری از مجروحین ناشی از خردل و پیرسیون مغز استخوان و نارسایی تنفسی است.

مهم‌ترین اثر دیررس موستاردها، اثرات تومورزایی آنها است. پتانسیل کارسینوژنیستیه و تراژوژنیستیه این عوامل توسط تعداد زیادی از آزمایشات *In vivo & In vitro* و مطالعات اپیدمیولوژیک گزارش شده است. یک مطالعه ۴۰ ساله بر روی کارگران انگلیسی که در صنایع تولید گاز خردل در جریان جنگ جهانی دوم کار می‌کردند حاکی از آن است میزان مرگ و میر ناشی از بدخیمی‌های دستگاه تنفسی در این افراد ۵/۵ برابر افرادی است که هیچ‌گونه تماس با این عوامل نداشته‌اند. انسیدانس بالای (بیش از ۲۵ برابر) از سرطان ریه در کارگران ژاپنی و آلمانی که در کارخانجات تولید گاز خردل به کار اشتغال داشتند گزارش شد.

درمان مسمومیت با سولفور موستارد

با وجود این‌که گاز خردل از سال ۱۹۱۷ مرتباً در بسیاری از جنگ‌ها مورد استفاده قرار گرفته است لکن تاکنون روش مناسب برای درمان یا پیشگیری از مسمومیت با آن پیشنهاد نشده است. علت عدم موفقیت هم به دلیل واکنش سریع این عامل با عوامل بیولوژیک است. مهم‌ترین عواملی که به عنوان آنتی‌دوت این ترکیبات مورد استفاده قرار می‌گیرند عبارتند از: سدیم تیوسولفات، N-استیل سیستئین، متنامین و سدیم سیترات، که در اینجا مختصری راجع به این عوامل بحث می‌شود. در مطالعات آزمایشگاهی نشان داده شد که تیوسولفات سدیم قادر است با کاتیون حلقوی موستاردها واکنش داده آنها را خنثی کند.



موسستاردهایی که در خارج غشا سلولی تجمع می‌یابند واکنش داده آنها را خنثی می‌کند. از آنجا که فرم کاتیون حلقوی موسستارد قادر به عبور از غشا سلولی نیست و از طرفی واکنش حلقوی شدن در مورد سولفور موسستارد آهسته‌تر از نیتروژن موسستارد است لذا سولفور موسستارد بیشتر وارد سلول شده و کمتر از خارج سلول مجتمع می‌شود (SN_1 Reactors)، از این رو کمتر توسط تیوسولفات خنثی می‌شود و برعکس نیتروژن موسستارد به علت تشکیل سریعتز کاتیون حلقوی (SN_2 Reactors) در خارج سلول غلظت بالاتری ایجاد کرده و توسط تیوسولفات

چند عامل در موثر بودن تیوسولفات در درمان مسمومیت با موسستارد دخالت دارند که عبارتند از:

- ۱- زمان بین مصرف تیوسولفات و موسستارد
- ۲- نسبت غلظت تیوسولفات به مقدار موسستارد مصرف شده
- ۳- روش مصرف هر کدام

قابل ذکر است که تیوسولفات سدیم به علت وجود بار منفی و عدم داشتن یک سیستم انتقالی اختصاصی در غشای سلولی قادر به عبور از غشا نیست و لذا در خارج سلول تجمع یابد و لذا با

بیشتر خنثی می‌شود.

مطالعات نشان داده‌اند که به علت واکنش سریع موستاردها با عوامل بیولوژیک تجویز تیوسولفات حتی با فاصله زمانی کم بعد از ورود موستارد به بدن، اثر حفاظتی نداشته یا مقدار آن بسیار کم و غیر قابل توجه است. در حالی که تجویز همزمان تیوسولفات با موستارد یا تجویز تیوسولفات قبل از تماس با عامل موستارد به صورت معنی‌داری اثرات حفاظتی از خود نشان می‌دهد.

در مطالعات انجام گرفته دوز تیوسولفات حدود ۲۰۰ برابر دوز موستارد تجویز شده بوده است. با توجه به سمیت نسبتاً کم تیوسولفات تجویز تیوسولفات امکان‌پذیر است. در مطالعات انجام شده تجویز ۱۲۰۰ mg / kg از تیوسولفات به صورت وریدی در سگ‌ها بی‌خطر بوده است. در انسان نیز در یک مطالعه تک دوز وریدی ۴۰۰ mg / kg از تیوسولفات که در طی ۱۵ - ۱۰ دقیقه مصرف شده بود عوارض سمی قابل توجه‌ای به همراه نداشته است. با این وجود در پاره‌ای از مطالعات مشاهده شده که مصرف مقادیر زیاد تیوسولفات زمان خونریزی را افزایش می‌دهد که علت این امر هنوز مشخص نیست.

برای بهبود اثرات حفاظتی تیوسولفات کاربرد توام آن با سایر عوامل مدنظر قرار گرفت. از جمله این مواد سیستئین و متنامین بودند. مطالعات حاکی از آن بودند که تجویز همزمان سیستئین با تیوسولفات با یا بدون متنامین میزان مرگ و میر را از ۱۰۰٪ به ۱۱٪ کاهش می‌دهند. (در حیوانات آزمایشگاهی) احتمالاً سیستئین به دلیل ورود به درون سلول و

افزایش میزان SH-سلول بر علیه هر دو نوع موستارد مؤثر است. مطالعات بعدی نشان دادند که مصرف همزمان سیستئین و تیوسولفات فقط کمی بیشتر حیوانات آزمایشگاهی را بر علیه HN_2 محافظت می‌کند (در مقایسه با تجویز جداگانه این عوامل به عنوان عوامل پروفیلاکتیک)، از این رو چنین نتیجه گرفته شد که احتمالاً سیستئین نیز مانند تیوسولفات در خارج سلول می‌ماند و فقط بر علیه عوامل (SN_2 Reactors) مؤثر است و تیوسولفات از ورود سیستئین به درون سلول ممانعت می‌نماید.

منابع:

1. Clark D. Robert D. Metabolism of bis - β - chloroethyl sulfide. *Biochem Pharmacol.* 1961; 7: 65 - 74.
2. Davison M. Metabolism of sulfur mustard gas. *Biochem Pharmacol.* 1961; 7: 65 - 75.
3. Coppens M. Clinical history and autopsy observation associatel with the toxicological finding in an Iranian soldier exposed to Yperite (Muslard gas); second world congress of biological and chemical warfare; 1986: 542 - 55
4. Roberts M. Studies of the mode of action of alkylating agents, the metabolism of mustard gas and half mustard: *Euro J Cancer.* 1963; 7: 515 - 524.
5. Somani SM. Babu SR. Toxicodynamics of sulfur mustard. *Int J clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1989; 27: 419 - 435.
6. Uri W. Toxicology of mustard gas. *Trend Pharmacol Sci.* 1991; 12: 164 - 167.
- ۷- علایی، ح. جنگ شیمیایی تهدیدی فزاینده. تهران: انتشارات اطلاعات؛ ۱۳۶۷: ۱۳۵-۱۲۵.
- ۸- رفیع جلالی، م. جنگ شیمیایی. مجله دارو و درمان؛ ۱۳۶۳: ۳-۱۶-۴

