

## بیان مسئله:

سولفور موستارد (بیس-۲-کلرو اتیل سولفید) SM<sup>۱</sup> از مواد شیمیایی آلیله‌کننده تاول‌زا است که تا کنون بیشترین استفاده را به عنوان اسلحه شیمیایی داشته است. استفاده از آن برای اولین بار در جنگ جهانی اول گزارش شد و پس از آن به طور متناوب در درگیری‌های نظامی و به طور وسیع در جنگ ایران-عراق و علیه کردهای عراقی بین سالهای ۱۹۸۳ تا ۱۹۸۸ استفاده شده است (۱-۳). برعکس سایر مواد شیمیایی با میزان کشندگی بالا، مواجهه با SM بیشتر باعث عوارض درازمدت می‌شود بطوریکه تنها ۳ تا ۴٪ مرگ فوری ناشی از مواجهه با این گاز در جنگ ایران و عراق گزارش شده است (۴). برخورد با این گاز باعث ایجاد عوارضی می‌شود که تقریباً تمام مدت زندگی با مصدوم همراه بوده و در اکثر موارد به سمت ضایعات مزمن پیشروی می‌کند. ارگانهای عمده در معرض اثر مستقیم این گاز عبارتند از ریه‌ها، پوست و چشم. بعد از جذب، سولفور موستارد کاتیونهای فعال نوکلئوفیل سولفونیوم را ایجاد می‌کند که باعث ایجاد رادیکالهای آزاد مخرب و فعال شدن بسیاری از مسیرهای التهابی در مراحل اولیه می‌شود (۷-۵). همچنین با اثر بر روی DNA باعث ایجاد تغییرات پایدار در بروز ژنهای دخیل در التهاب، آپوپتوز و چرخه سلولی می‌گردد (۸،۹). عوارض دیررس مواجهه با این گاز از نظر کلینیکی بررسی شده‌اند که به ترتیب ریه، پوست و چشم را شامل می‌شوند (۱۰-۱۲). این عوارض در ریه شامل برونشیت مزمن، آسم،

<sup>۱</sup> - sulfur mustard

برونشیولیت اوبلیتران، برونشکتازی، باریک شدن راه‌های هوایی و فیبروز ریه هستند که با بیشتر شدن فاصله از زمان مواجهه، شیوع ضایعات فیبروتیک و محدودکننده حجم‌های تنفسی بیشتر می‌شود (۱۴-۱۳). در بررسی پاتولوژی این ضایعات بیشترین مورد مشاهده شده فیبروز خفیف پارانشیم و دور برونشیولی به همراه پروليفراسیون عروقی زمینه است. در ضایعات مزمن پوستی شامل خشکی شدید، هیپوپپیگمانتاسیون، هیپرپیگمانتاسیون، آتروفی و هیپرتروفی نیز یکی از یافته‌های مشترک پاتولوژی، فیبروز غیر اختصاصی درم است. از دیگر ضایعات مزمن پوستی با شیوع بالا Cherry angioma است که حاکی از بروز یک عامل آنژیوژنیک در کنار عامل فیبروتیک در این ضایعات است (۱۱ و ۱۵).

نکته مشترک در اکثر ضایعات مزمن این مصدومین وجود جزء فیبروتیک و آنژیوژنیک در اکثر موارد است که حاکی از اثر عوامل مستقیم فیبروتیک غیر از عوامل التهابی به تنهایی است. در روند ایجاد فیبروز سه عامل مهاجرت فیبروبلاستها، ساخت ماتریکس خارج سلولی و حفظ و دوباره‌سازی ماتریکس خارج سلولی نقش اصلی را ایفا می‌کنند. در این سه مورد سیتوکینها، کموکینها، فاکتورهای رشد و انواع پروتئازهای داخل و خارج سلولی دخیل هستند و عدم تعادل در تولید یا مهار هر کدام از این موارد چه به طور اولیه به دلیل افزایش بیان ژنی و چه ثانویه به التهاب می‌تواند منجر به عدم تعادل در تولید ماتریکس خارج سلولی و تجزیه آن و ایجاد فیبروز شود. یکی از عوامل مهم در مهاجرت فیبروبلاستها و تولید ماتریکس خارج سلولی  $TGF-\beta$  است (۱۶). در سمت مقابل

آن ماتریکس متالوپروتئینازها ( $MMP_s$ ) قرار دارند که آنزیمهای وابسته به روی هستند و باعث تجزیه ماتریکس خارج سلولی می‌شوند (۱۷، ۱۸). ماتریکس متالوپروتئینازها توسط سلولهای مختلف شامل فیبروبلاستها، ماکروفاژ، نوتروفیل، سلول سینه‌ویال و بعضی سلولهای اپیتلیال ترشح می‌شوند و ترشح آنها به واسطه فاکتورهای رشد شامل PDGF و FGF، سیتوکینها شامل IL-1 و TNF و فاگوسیتوز و بعضی استرسهای فیزیکی تحریک می‌شود (۱۹). از طرف دیگر ترشح این مواد در سطوح مختلف کنترل می‌شود. مهمترین عوامل مهارکننده آنها  $TGF-\beta$  و مهارکننده‌های بافتی (TIMP) هستند (۱۷، ۱۸). تعادل در میزان  $MMP_s$  و  $TIMP_s$  از ارکان اصلی حفظ ماتریکس خارج سلولی است و در مطالعات فراوان ثابت شده است که به هم خوردن این تعادل می‌تواند منجر به ایجاد زخم یا فیبروز بافتی شود (۲۰).

در حال حاضر ۲۳ نوع ماتریکس متالوپروتئیناز در انسان شناسایی شده است که در ۶ گروه طبقه‌بندی شده‌اند که دو گروه اصلی آنها عبارتند از: کلاژنازها، شامل MMP-1، MMP-8 و MMP-13 که در تجزیه کلاژن‌های فیبریلار شامل کلاژن‌های ۱، ۲ و ۳ نقش دارند و ژلاتینازها، شامل MMP-2 (ژلاتیناز A) و MMP-9 (ژلاتیناز B) که باعث تجزیه کلاژن آمورف و فیبرونکتین و لامینین می‌شوند (۲۱) هر چند برای MMP-2 خواص تجزیه کلاژن فیبریلار هم مشاهده شده است (۲۲). با توجه به پراکندگی سرتاسری کلاژن‌های غیر فیبریلار در بافت همبندی و اینترستیشیال تمامی بدن، نقش ژلاتینازها در تعادل ماتریکس بین سلولی

بسیار مهم است. در عین حال هر چند نقش اصلی ماتریکس متالوپروتئینازها تجزیه ماتریکس خارج سلولی است ولی در تعامل با سایر مواد داخل بافت می‌توانند نقش‌های دیگری نیز ایفا کنند. به عنوان مثال حین تجزیه ماتریکس خارج سلولی می‌توانند باعث آزاد شدن یا تولید فاکتورهای رشد خاص شوند، در این مورد می‌توان از MMP-9 نام برد که اثر آنژیوژنیک آن با آزاد کردن VEGF<sup>2</sup> و نیز تولید آنژیواستاتین ثابت شده است (۲۳-۲۵). یا اثر متناقض MMP-9 در فعال‌سازی TGF- $\beta$  که در ایجاد آسم مزمن با سنتز کلاژن در اطراف برونش نقش دارد (۲۶). همچنین می‌توان به نقش سایر ماتریکس متالوپروتئینازها در مهاجرت کراتینوسیتها، تولید FGF و IGF، آپوپتوز و نقش التهابی آنها اشاره کرد (۲۷).

همانطور که اشاره شد فعالیت MMP<sub>S</sub> توسط TIMP<sub>S</sub> کنترل می‌شود. در حال حاضر ۴ نوع TIMP شناسایی شده است که با توجه به پراکندگی بافتی و عملکرد، انواع ۱ و ۲ آنها دارای اهمیت اساسی هستند (۲۸، ۲۹). TIMP-1 تمایل بیشتری به MMP-9 دارد (۳۰) و TIMP-2 با تمایل بیشتری MMP-2 را مهار می‌کند (۳۱، ۳۲). این دو با غلظت ثابتی در سرم وجود داشته و توسط انواع سلولها ترشح به واسطه FGF<sup>۳</sup>، PDGF، EGF<sup>۴</sup>، IL-1، IL-6، فوربول و اریتروپوئیتین ترشح می‌شوند (۳۳-۳۷). نکته جالب توجه این است که در بعضی موارد محرکهای خاص اثر هم جهت بر روی MMP و TIMP دارند و در سایر

---

<sup>2</sup> - vascula endothelial growth factor

<sup>3</sup> -- fibroblast growth factor

<sup>4</sup> - Epidermal Growth Factor

موارد اثر متضاد دارند که مهمترین آنها  $TGF-\beta$  است که باعث مهار MMP<sup>5</sup> و افزایش TIMP<sup>6</sup> می‌شود و برآیند محرکها را به سمت ایجاد فیبروز سوق می‌دهد (۳۸). نقش TIMP به مهار MMP محدود نمی‌شود بلکه خود به صورت مستقیم در تشکیل و تمایز بافتی نقش دارد. از اثرات مهم آنها نقش در رشد و تمایز سلولهای مختلف است که مهمترین آنها فیبروبلاستها هستند بطوریکه در اسکرودرما به عنوان یک عامل رشد بی‌رویه فیبروبلاستی و فیبروز در نظر گرفته می‌شود (۳۹، ۴۰). از دیگر اثرات مهم آنها اثر مهار کنندگی رگزایی است که در تضاد با اثرات MMP-9 است (۴۱).

بطور کلی به نظر می‌رسد که حفظ تعادل در ماتریکس خارج سلولی و عدم بروز حالت‌های پاتولوژیک فیبروتیک و آتروفیک نیازمند حفظ تعادل در میزان  $TGF-\beta$ ، MMPs و TIMPs است. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که از بین رفتن این تعادل می‌تواند منجر به بیماری‌های مختلف از جمله فیبروز شود (۲۰). آمارگولات و همکاران در مطالعه‌ای افزایش فعالیت MMP را در فیبروز قلبی ناشی از فشار خون بالا نشان دادند (۴۲). این عدم تعادل در فیبروز مغز استخوان در لوسمی‌های میلوئید به خصوص در میلوئید متاپلازی با میلو فیبوز (۴۳)، در فیبروز کبدی بیماری سیروز (۴۴)، در بیماریهای پوستی همراه با فیبروز (۴۵)، در فیبروزهای پوستی بعد از سوختگی (۴۶) و در بیماریهای اتوایمیون همراه با فیبروز و اختلالات دژنراتیو شامل روماتوئید آرتریت، اسپوندیلیت آنکیلوزان و

---

<sup>5</sup> -Matrix Metalloproteinase

<sup>6</sup> - Tissue Inhibitor of Metalloproteinases

لوپوس اریتروماتوزیس دیده شده است (۴۷، ۴۸). نقش MMP و TIMP در انواع بیماری‌های ریوی نیز به اثبات رسیده است به طوری‌که تا سال ۲۰۰۳ بیش از ۱۰۰ مقاله به نقش MMP-9 در بیماری‌های ریوی پرداخته بودند و در بسیاری از آنها کاهش یا عدم تعادل آن با TIMP در پاتوژنز آسم، COPD، IPF و برونشیت ابلیتان اثبات شده است. همین نقش در مورد MMP-2 نیز در مطالعات گوناگون نشان داده شده است (۴۹-۵۱).

همانطور که در ابتدای بحث اشاره شد از اثرات دیررس مواجهه با سولفور موستارد بیماری‌های پوستی است که در اغلب موارد همراه درجاتی از فیبروز هستند. با این حال تاکنون در زمینه نقش عوامل مذکور در ایجاد فیبروز در این افراد مطالعه‌ای انجام نشده است. هر چند در مطالعاتی که روی اثرات حاد مواجهه به این گاز در حیوانات انجام شده شواهدی از افزایش دیررس MMP-9 در ضایعات پوستی موش و خوکچه هندی دیده شده است (۵۲-۵۶). با توجه به این موارد بر آن شدیم تا در مطالعه‌ای به بررسی میزان ماتریکس پروتئینازهای اصلی (انواع ۱، ۲، ۸ و ۹) و مهارکننده‌های آنها در این ضایعات پوستی ناشی از مواجهه با گاز خردل و مقایسه آن با افراد سالم پردازیم. چرا که با توجه به ساختار داروهای جدید در تولید یا مهار MMPها اثبات نقش این مواد در ضایعات مزمن افراد مواجهه یافته با گاز خردل می‌تواند اثرات مهمی در درمان این افراد داشته باشد.

- مروری بر مطالعات گذشته :

- سولفور موستارد و مصدومین شیمیائی:

- تاریخچه سولفور موستارد :

گاز خردل یا سولفور موستارد (SM, بیس (۲-کلرو اتیل) سولفید)<sup>۷</sup> برای اولین بار به دنبال مطالعات مربوط به برهمکنش ترکیبات اولفین و سولفور هالوژن<sup>۸</sup> به طور تصادفی توسط دسپرتز<sup>۹</sup> کشف شد. سپس در سال ۱۸۶۰ گوتری<sup>۱۰</sup> در انگلستان و نیمن<sup>۱۱</sup> در آلمان توانستند گاز خردل را تولید کنند (۷۵). سولفور موستارد عامل تاول زائی است که استفاده از آن به عنوان جنگ افزار شیمیائی، مهمترین کاربرد آن محسوب میشود (۷۶). برای اولین بار ارتش آلمان از گاز خردل در جنگ جهانی اول (سال ۱۹۱۷) علیه ارتش فرانسه استفاده کرد و حدود ۷۰ درصد آسیب های حاصل از جنگ افزار های شیمیائی مورد استفاده در این جنگ مربوط به گاز خردل بود (۷۷). جنگ های دیگری که از سولفور موستارد در آنها استفاده شد عبارتند از: ایتالیا علیه اتیوپی (۱۹۳۶)، ژاپن علیه چین (۱۹۳۷)، لهستان علیه آلمان (۱۹۳۹) و مصر علیه یمن (۱۹۶۳ تا ۱۹۶۷) (۷۸). آخرین استفاده نظامی از آن در جنگ ایران و عراق (۱۹۸۰-۱۹۸۸) بود

<sup>7</sup> Sulfur mustard (bis(2-chloroethyl)sulphide)

<sup>8</sup> Olefins and Sulphur Halogen compounds

<sup>9</sup> Despretz

<sup>10</sup> Guthrie

<sup>11</sup> Niemann

که توسط رژیم بعث عراق علیه افراد نظامی و غیر نظامی مورد استفاده قرار گرفت و سبب مصدوم شدن حدود ۱۰۰۰۰۰ نفر گردید (۷۹). در حال حاضر یک سوم این تعداد از ناراحتی های ثانویه حاصل از این گاز رنج میبرند (۸۰). علاوه بر کاربرد نظامی، سولفور موستارد و آنالوگ های آن دارای کاربرد های درمانی نیز می باشند و اثرات سیتوتوکسیک آنها برای اولین بار در سال ۱۹۸۴ در درمان سرطان مورد استفاده قرار گرفته است (۸۱).

#### - خصوصیات فیزیکی شیمیایی سولفور موستارد:

مایع روغنی بی رنگ کم محلول در آب (۰.۰۷% در ۱۰cc) و بسیار محلول در حلالهای اورگانیک، سوختها و لوبریکانتها به رنگ زرد روشن تا قهوه ای تیره با بوی پیاز سیر یا خردل. ناپایداری کم با حلالیت پایین در آب باعث بقای بیشتر ترکیب در محل میشود. زمین و تمام چیزها مثل مواد غذایی خلل و فرج دار رنگ و پوششهای ورنی برای مدتهای طولانی بخصوص در آب و هوای سرد و مرطوب آلوده به SM خواهد شد. فرمول و بعضی خصوصیات SM در جدول زیر نشان داده شده است.

سولفور موستارد (SM) خالص به صورت مایع شفاف، بی رنگ و تقریباً بدون بوئی است. خصوصیات فیزیکی شیمیایی این گاز در جدول ۱-۱ خلاصه شده است (۸۲). سرعت نفوذ گاز خردل مایع در سیستم *in vitro* (پوست انسان) برابر با  $71-294 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  و در سیستم *in vivo* (در افراد داوطلب) برابر با  $60-240 \mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$  میباشد که در هر دو شرایط مقادیر تقریباً مساوی هستند



(۸۳). مقدار ۲۰ میکرو گرم بر سانتی متر مربع از سولفور موستارد مایع قادر به ایجاد تاول بر روی پوست میباشد (۸۴)، ولی تنها مقدار ۴ میکرو گرم بر سانتی متر مربع از گاز سولفور موستارد برای این منظور کافی است. این تفاوت آشکار ممکن است که بدلیل تبخیر ۸۰ درصدی سولفور موستارد مایع قبل از نفوذ به پوست باشد (۸۵, ۸۶). بنابر این حضور در فضای بسته و دمای بالا میتواند سبب افزایش چشمگیر میزان نفوذ سولفور موستارد به پوست شود (۸۷).

### جدول (1-1) - خصوصیات فیزیکی و شیمیایی سولفور موستارد

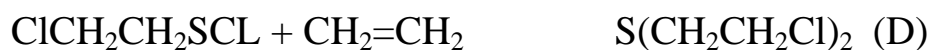
		Sulphur mustard
Appearance	Distilled Technical grade	Yellow, oily liquid Nearly no odour
Odour		Garlic, mustard
Molecular weight		159.08
Density		1.27 (specific gravity)
Solubility		Very hydrophobic
Freezing point		14.45 °C (HD)
Boiling point		215–217 °C
Volatility (mg/m <sup>3</sup> , 20 °C)		610
Persistence		High (days–weeks) stable during rain because of slow hydrolysis

- سنتز سولفور موستارد:

ویکتور میر اولین بار SM خالص را بوسیله واکنش تیودی گلیکول با تری کلرید فسفر تهیه کرد (B). تیودی گلیکول را از واکنش ۲-کلرو اتانل با سولفید پتاسیم بوجود آورد (A)



اسید هیدروکلریک غلیظ و تیونیل کلراید و فسفوژن همگی به جای تری کلراید فسفر استفاده شدند. تیودی گلیکول با یک پروسه آمریکایی نیز قابل تهیه است. که در آن اتیل اکساید با سولفید هیدرژن واکنش میدهد. SM برای استفاده جنگی با پروسه Leveinstein ساخته شد. واکنش بین سولفوردی کلرید و اتیلن. واکنشهای اصلی افزوده شدن سولفوردی کلراید به اتیلن برای تشکیل ۲ کلرواتیل سولفنیل کلراید (C) و اضافه شدن آن به ملکول دوم اتیلن (D) میباشد



## - مکانیسم عمل سولفور موستارد

امروزه عقیده بر این است که عوارض ناشی از سولفور موستارد به دلیل خاصیت آلکیل کننده<sup>۱۲</sup> آن میباشد. این گاز قادر است با اجزای مختلف سلولی شامل DNA, RNA، پروتئین و غشاهای لیپیدی واکنش داده و آنها را آلکیل کند. این واکنش ها میتواند منجر به نقص های متابولیکی و ژنتیکی در سلول شود(۸۸). هر یک از زنجیره های جانبی کلرو اتیل در مولکول سولفور موستارد می توانند در اثر حلقوی شدن داخل مولکولی<sup>۱۳</sup>، یون کلرید را آزاد کرده و فعال شوند. سپس حد واسط کاتیونی اتیلن سولفونیوم<sup>۱۴</sup> باز شده و کربانیوم بسیار فعالی را ایجاد میکند که قادر است بلافاصله با اجزای نوکلئوفیلی همچون DNA ( شکل ۱-۱) RNA، پروتئین و سایر مولکولها واکنش دهد ( شکل ۱-۲). سولفور موستارد با گلوتاتیون<sup>۱۵</sup> (GSH) داخل سلولی واکنش داده و سبب اتمام یا کاهش میزان آن در داخل سلول میشود. با کاهش GSH، میزان گونه های فعال اکسیژن<sup>۱۶</sup> افزایش پیدا می کند که به نوبه خود منجر به پر اکسیداسیون غشاهای لیپیدی می شود.

---

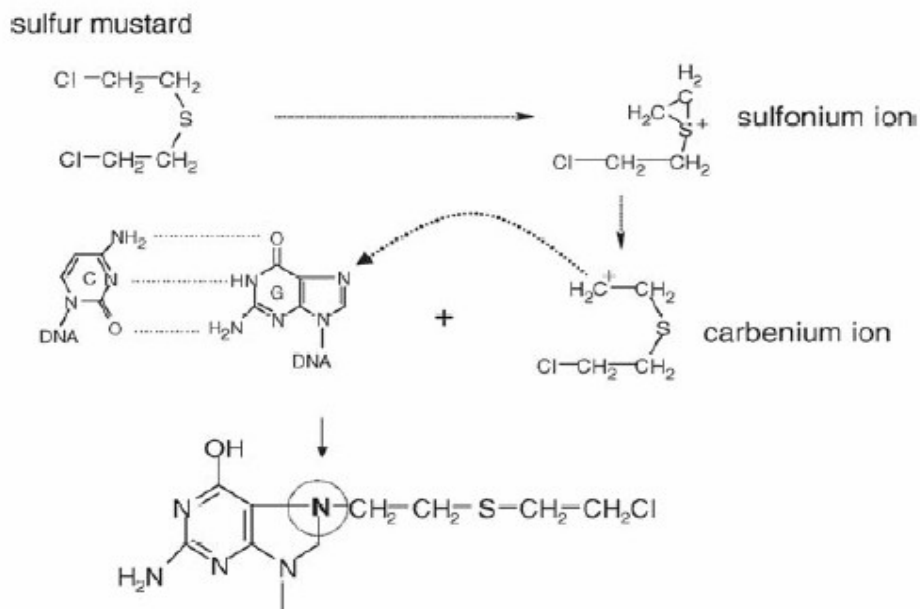
<sup>12</sup> Alkylation

<sup>13</sup> Intramolecular cyclisation

<sup>14</sup> Ethylene sulfonium cation intermediate

<sup>15</sup> Glutathione

<sup>16</sup> Reactive Oxygen Species



شکل ۱-۱- واکنش سولفور موستارد با DNA. یون کرباتیوم حاصل از باز شدن حد واسط کاتیونی اتیلن سولفونیوم به طور عمده با N7 نوکلئوتید گوانین در ماکرومولکول DNA واکنش میدهد (۷۶).

به نظر می رسد که هسته سلول بیشترین حساسیت را نسبت به سولفور موستارد داشته باشد. واکنش با DNA، مهمترین واکنش SM محسوب می شود، به طوری

که ۶۱ درصد کل واکنش های آلکیلاسیون، مربوط به تولید ۷-۲-هیدروکسی اتیل تیو اتیل گوانین<sup>۱۷</sup> (7-HETE-G) میباشد(۸۹)، و در غلظت ۲/۳ میکرو مول از SM، تقریباً یک مولکول 7-HETE-G به ازای یک میلیون باز DNA تولید میشود (۹۰). علاوه بر 7-HETE-G در ۱۶ درصد موارد موقعیت سوم آدنین و در یک هزارم موارد موقعیت O6 گوانین آلکیله میشود (۹۱). به نظر میرسد که بخشی از اثر جهش زائی SM مربوط به تولید O6(۲-اتیل تیو اتیل) گوانین<sup>۱۸</sup> باشد(۹۲). تقریباً در ۱۷ درصد واکنش های آلکیلاسیون DNA، دو گوانین موجود بر روی یک رشته یا دو رشته ی مکمل هم DNA توسط SM ایجاد کراس لینک گوانین-آلکیل-گوانین<sup>۱۹</sup> میکنند(۹۳). در اثر آسیب به DNA، سلول ها در نقاط کنترل چرخه سلولی متوقف می شوند، در مقادیر تاول زای SM ( $>50 \mu\text{M}$ ) سلول ها در فاز G1 و در مقادیر ده برابر کمتر از این دوز، سلول ها در فاز G2 متوقف میشوند(۹۴). بعد از آلودگی با SM، سلول ها شروع به ترمیم آسیب های وارده به DNA کرده و در صورت عدم موفقیت در ترمیم می میرند. در کراتینوسیت ها نشان داده شده است که مرگ سلولی، می تواند بسته به غلظت SM به صورت آپوپتوز یا نکروز باشد (۹۵). فعال شدن آنزیم-PARP (1) پلی ADP ریبوز پلیمراز نوع یک<sup>۲۰</sup>، مهمترین پاسخ به SM در هر دو حالت آسیب شدید و خفیف DNA می باشد. پورینه های آلکیله شده در اثر دپورینه شدن

---

<sup>17</sup> 7-(2-hydroxyethylthioethyl) guanine

<sup>18</sup> O6-(2-ethylthioethyl) guanine

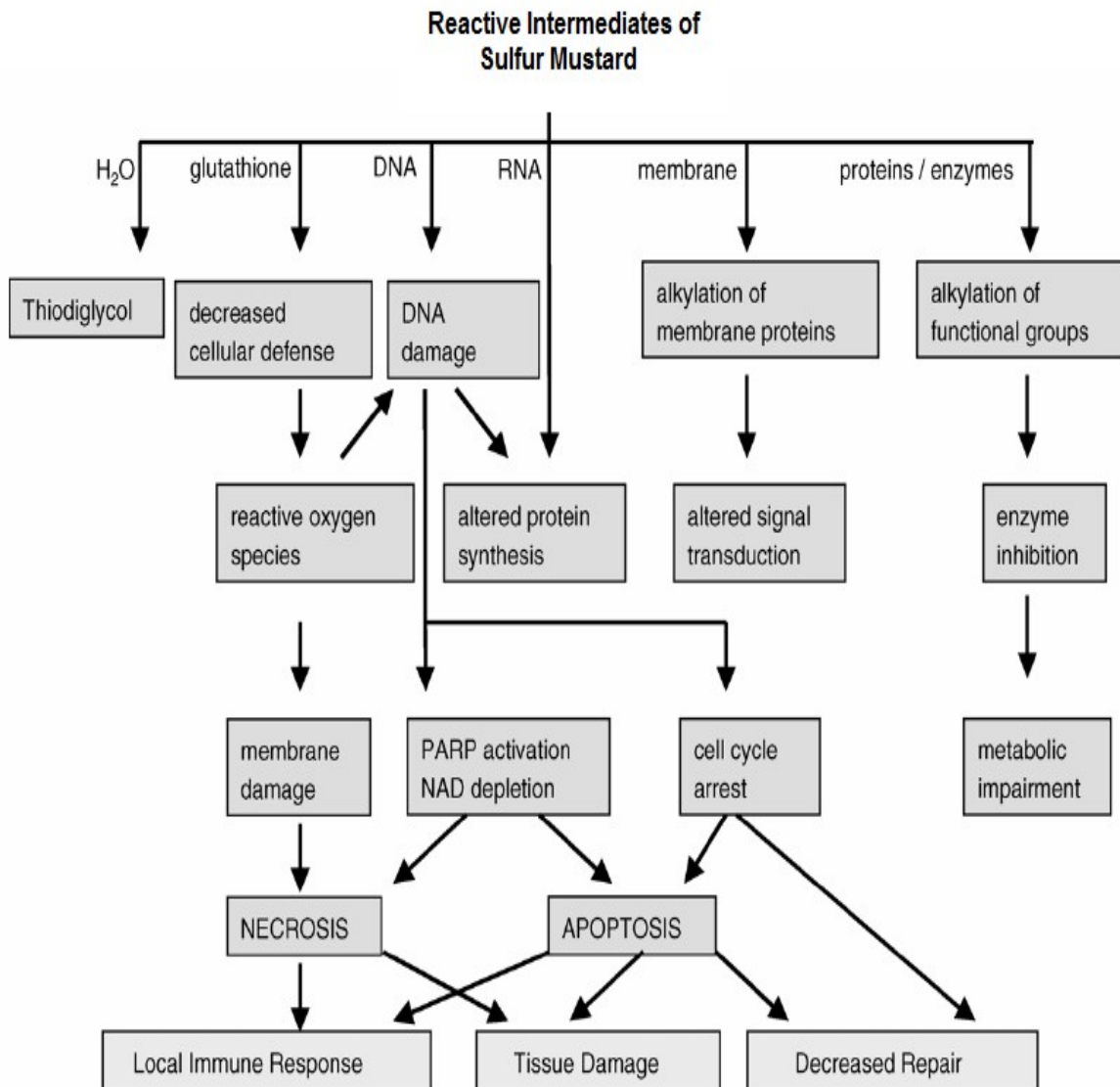
<sup>19</sup> G-alkyl-G crosslinks

<sup>20</sup> poly(ADP-ribose) polymerase type 1 (PARP-1)

آنزیمی از DNA جدا شده و ایجاد جایگاه های فاقد پورین می کنند، سپس این جایگاه ها توسط آنزیم آپورین اندونوکلئاز برش یافته و منجر به شکسته شدن DNA میشوند. تجمع این شکست ها در حالت آسیب شدید به DNA, سبب فعال شدن آنزیم PARP-1 میشود که با مصرف  $NAD^+$ ، شروع به ADP ریبولیزاسیون چندین پروتئین هسته ای نموده و بدین ترتیب سبب اتمام  $NAD^+$  سلولی میشود. کمبود  $NAD^+$  منجر به توقف گلیکولیز و مهار تولید انرژی میشود. با مهار گلیکولیز و تجمع اولین سوبسترای این مسیر (گلوکز ۶ فسفات)، شانت هگزوز مونو فسفات (HMS)<sup>۲۱</sup> فعال شده (۹۶) و سبب القا و ترشح پروتئاز های سلولی می شود. این آنزیم ها به نوبه خود سبب ایجاد تغییرات پاتولوژیک در بافت مواجه شده با SMI می شوند (۹۶, ۹۷, ۹۸). از طرف دیگر ATP داخل سلولی جهت ساخته شدن مجدد NAD مصرف شده و بدین ترتیب ذخیره انرژی سلول نیز به اتمام رسیده (۹۹, ۱۰۰) و سبب نکروز سلول می شود (۱۰۱, ۱۰۲). در حالت آسیب خفیف DNA نیز، آنزیم PARP-1 فعال شده و سلول شروع به ترمیم آسیب های وارده به ژنوم می کند (۱۰۳). اگر سلول نتواند این آسیب ها را ترمیم کند آبخار آپوپتوز فعال شده و سبب مرگ سلول خواهد شد (۱۰۴-۱۰۹) در طی این روند، خود آنزیم PARP-1 نیز در مراحل اولیه آپوپتوز توسط کاسپاز ۳ برش یافته و غیر فعال میشود (۱۱۰)

---

<sup>21</sup> Hexose monophosphate shunt (HMS)



شکل ۱-۲- واکنش های سولفور موستارد با مولکولهای مختلف سلول. واکنش حد واسط های فعال با اجزای مختلف سلولی منجر به اختلال در اعمال متعدد سلولی شده و سبب مرگ سلول ( آپوپتوزیزیا نکروز)، التهاب و نقص در ترمیم زخم میشود (۷۶)

- سنتیک سمیت<sup>۲۲</sup> سولفور موستارد و بیو مارکرهای مورد استفاده جهت

### تشخیص مسمومیت

سولفور موستارد ترکیبی چربی دوست بوده که به راحتی به بافت اپیتلیوم نفوذ می کند. در افراد فاقد پوشش مناسبی که در معرض این ترکیب قرار می گیرند اندام های پوست، مجاری هوایی و چشم دارای احتمال آسیب دیدگی با لاتری هستند. ۸۰ درصد سولفور موستارد مایع قبل از نفوذ به بدن تبخیر شده و تنها ۲۰ درصد آن وارد پوست می شود (۱۱۱). تنها ۱۰-۲۰ درصد از کل سولفور موستاردی که وارد پوست میشود به ماکرومولکول های این بافت متصل شده و در آنجا تثبیت می شود. ۸۰ الی ۹۰ درصد باقیمانده سریعاً از طریق گردش خون به نقاط دیگر منتقل می شود (۱۱۲, ۱۱۳). بنابراین سولفور موستارد علاوه بر آسیب دیدگی موضعی می تواند سبب مسمومیت سیستمیک حاد نیز شود. در یک مطالعه که بر روی بیماران درمان ناپذیر سرطانی انجام شده بود نشان داده شد که حدود ۸۰ الی ۹۰ درصد سولفور موستارد نشان دار شده با کربن ۱۴ ظرف چندین دقیقه از خون پاک شده و در طی ۲۴ ساعت به تدریج به درون مایع ادرار ترشح می شود (۱۱۴). با روش اتورادیو گرافی کل بدن در موش<sup>۲۳</sup> نشان داده شد که بعد از تزریق وریدی ویا استفاده موضعی سولفور موستارد نشان دار شده با S35، این ماده در اندام های بویائی، کلیه، کبد و روده تجمع می یابد (۱۱۵). در مطالعه ای که بر روی یک مصدوم مواجه شده با سولفور موستارد انجام شده بود،

<sup>22</sup> Toxicokinetics

<sup>23</sup> Mice whole body autoradiography



نشان داده شد که سولفور موستارد هیدرولیز نشده، حتی چندین روز بعد از آلودگی نیز در بافت مغز و چربی موجود بود (۱۱۶) ولی این ماده در محلول های آبی همچون ادرار ناپایدار بوده و تنها برای مدت محدودی قابل شناسائی میباشد (۱۱۷), (۱۱۸). در اثر واکنش SM با GSH، هیدرولیز SM و اکسیداسیون سولفور موجود در SM چندین نوع متابولیت در بدن تولید می شود که تیو دی گلاسیل سولفوکسید<sup>۲۴</sup>، 1,1' سولفونیل بیس (اس-۲ (ان- استیل سیتئینیل) اتان)<sup>۲۵</sup>، 1,1' سولفونیل بیس (۲ (متیل سولفونیل) اتان)<sup>۲۶</sup> شایع ترین آنها می باشند، حضور این ترکیبات در ادرار یا پلاسما را میتوان با روش طیف سنجی جرمی شناسائی کرد(۱۱۹-۱۲۱). تیو دی گلاسیل سولفوکسید در حالت عادی به مقدار کمی در ادرار وجود دارد اما میزان آن در افراد مواجه شده با SM بالا میرود(۱۲۲), (۱۲۳). ترکیب 1,1' سولفونیل بیس (۲ (متیل سولفونیل) اتان) احتمالاً توسط آنزیم بتا لیاز تولید میشود و به عنوان یک بیو مارکر جهت تشخیص مسمومیت با SM مورد استفاده قرار می گیرد (۱۲۰, ۱۲۴)

---

<sup>24</sup> Thiodiglycol sulphoxide

<sup>25</sup> 1,1'-sulphonylbis[2-S(N-acetylcysteiny)ethane]

<sup>26</sup> 1,1'-sulphonylbis[2-(methylsulphonyl)-ethane]

## - علایم بالینی

موستاردها چه به حالت گاز و چه به فرم مایع، روی پوست، چشم، ریه و دستگاه گوارش اثر می‌گذارد و به دلیل خاصیت حلالیت بالا در چربی به راحتی از پوست جذب می‌شود. ارگانهای داخلی نیز می‌توانند بعد از جذب از طریق پوست، دستگاه گوارش و ریه‌ها آسیب ببینند که دستگاه خون‌سازی از مهمترین آنها است علایم به دو صورت زودرس و دیررس بروز می‌نمایند.

### (A) علایم زودرس:

از آنجایی که معمولا مواجهه با موستارد در ابتدای امر مشکلی برای فرد ایجاد نمی‌کند قربانیان بدون اینکه متوجه شوند در معرض دوز بالای این ماده قرار می‌گیرند. در صورت مواجهه اندک، علایم، گذرا و خفیف هستند که عبارتند از درد چشم، ریزش شدید اشک، التهاب پوست، تحریک مخاطی، گرفتگی صدا، سرفه و آبریزش بینی. در صورت مواجهه شدید بیمار با علایم چشمی تا از دست دادن بینایی، تاول‌های شدید پوستی، تهوع، استفراغ، اسهال و علایم شدید تنفسی مراجعه می‌کند که نیاز به اقدام سریع پزشکی دارد. اولین علایم با تهوع و استفراغ و تیر کشیدن چشم ۳۰ تا ۶۰ دقیقه بعد از مواجهه خود را نشان می‌دهند (۱۲۵ و ۱۲۶). بعد از ۲ تا ۶ ساعت سوزش شدید چشم، اشک ریزش، ترس از

نور، بلفارواسپاسم، آبریزش از بینی، و گلودرد ظاهر می‌شوند. تا ۲۴ ساعت بعد قرمزی نواحی در معرض تماس پوستی، و تاول‌ها، گرفتگی صدا تا عدم توانایی در صحبت کردن و سرفه‌های بدون خلط ظاهر می‌گردند. ظرف ۴۸ ساعت تاول‌های پوستی نمای ظاهری غالب خواهند بود به همراه سرفه‌های خلط دار با دفع بافت و حداکثر علائم چشمی. از روز دوم به بعد تا روز ششم علائم چشمی به تدریج کاهش می‌یابند. در پوست هیپرپیگمنتاسیون شروع به ظاهر شدن می‌نماید و ممکن است عفونت ثانویه منجر به برونکوپنومونی گردد. از روز ششم تا ششمین هفته به تدریج علائم دوره حاد بهبود می‌یابند (۱۲۵ و ۱۲۶).

مرگ و میر اولیه ناشی از مواجهه با این گاز بسیار اندک است و دوز مواجهه بسیار بالایی را می‌طلبد که با توجه به پخش شدن گاز در هوا در حمله‌های شیمیایی معمولاً چنین غلظتی ایجاد نمی‌شود مگر اینکه مصدوم در کنار عامل انتشار آن قرار گیرد. دوز کشنده آن ۵۰ برابر عوامل اعصاب است. در صورت چنین مواجهه‌ای فرد در طی چند روز تا چند هفته با سوختگی شدید و نارسایی تنفسی می‌میرد.

آسیب‌های ناشی از فرم گازی روی پوست خفیف‌ترند در حالی که مواجهه با نوع مایع علائم شدید پوستی ایجاد می‌کند که با درد، خارش شدید پوست و التهاب و در موارد شدید پیشرفت به سمت تاول‌های عمیق حاوی مایع زرد رنگ بروز می‌یابد. نکروز کامل پوست شدیدترین حالت ایجاد شده است. این آسیبها در آب و هوای

گرم مرطوب شدیدترند. معمولاً سوختگی‌های بالای ۵۰٪ منجر به مرگ می‌شوند. هرچند گزارش زنده ماندن بعد از ۸۰٪ سوختگی نیز وجود دارد که مهمترین عامل آن جلوگیری از عفونت بوده است. به هر حال این علائم حاد معمولاً نیاز به اقدامات ترمیمی فراوان جهت بازسازی ظاهری مناطق با سوختگی دارد.

دوز مواجهه از اصلی‌ترین متغیرهای ایجاد علامت است بطوریکه میزان  $50 \text{ mg/min/m}^3$  تنها با علائم چشمی بروز می‌یابد.  $100-400 \text{ mg/min/m}^3$  باعث شروع علائم تنفسی و پوستی می‌شود. دوز  $200 \text{ mg/min/m}^3$  کاملاً بینایی را مختل می‌سازد و دوزهای تا  $1000 \text{ mg/min/m}^3$  سوختگی پوستی را باعث می‌شود. (۱۲۷)

#### ۱. آسیب چشمی:

حساس‌ترین ارگان بدن نسبت به خردل چشم است که زودتر از سایر قسمت‌ها علامت‌دار می‌شود. ابتدا احساس جسم خارجی در چشم با درد پیش‌رونده بروز می‌یابد و چشمها قرمز می‌شوند. سپس ادم و سایر علائم کونژکتیویت حاد تظاهر می‌یابند. درد شدید و کوری موقت در مواجهه شدید دیده می‌شوند. در معاینه بلفارواسپاسم، ادم شدید اطراف چشم، و التهاب شدید اتاچک قدامی بارز هستند. ضایعات قرنیه در دوزهای  $200 \text{ mg/min/m}^3$  دیده می‌شوند (۱۲۸). به‌طوریکه اپیتلیو سطحی آن ظرف چند ساعت جدا می‌شود که کاهش بینایی را به دنبال دارد. دوزهای بالاتر امکان ایجاد زخم‌های بزرگ قرنیه و کوری دائمی را دارند