

مروری بر عوارض دیررس مسمومیت با گاز خردل گوگردی

دکتر مهدی بلالی مود^۱ - دکتر مهرداد حفاظی^۲

چکیده

استفاده گسترده از خردل گوگردی در قرن گذشته، اثرات سمی بلندمدت آن را به عنوان یک عامل شیمیایی ناتوان کننده نشان داده است. اثرات موضعی عمدتاً بر روی چشم، پوست و بافتهای تنفسی رخ می دهند و به دنبال آن اثرات سیستمیک در دستگاههای عصبی، ایمنی و تولید مثل بروز می کنند. عوارض دیررس تنفسی عمدتاً عبارتند از: برونشیت مزمن، برونشکتازی، برونکوپنومونی های مکرر، و فیروز ریوی که همگی به مرور زمان تشدید می یابند. خشکی پوست، کراتیت تأخیری و کاهش تعداد سلول های کشنده طبیعی که سبب افزایش خطر عفونت ها و بدخیمی ها می شوند نیز از جمله اثرات بلندمدت مسمومیت با خردل گوگردی هستند. با این حال، هنوز نقائص زیادی در متون مربوط به عوارض دیررس گاز خردل وجود دارد. اختلالات ایمونولوژیک، عصبی- روانی و نیز ارتباط مسمومیت ناشی از گاز خردل با کارسینوژن و تراژوژن زمینه هایی هستند که نیاز به تحقیق بیشتر، بخصوص بر روی نمونه های انسانی دارند.

واژه های کلیدی: خردل گوگردی؛ گاز خردل؛ عوامل شیمیایی جنگی؛ مسمومیت؛ اثرات سمی دیررس

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند (دوره ۱۲؛ شماره ۳ و ۴؛ سال ۱۳۸۴)

^۱ نویسنده مسؤول؛ استاد گروه آموزشی گروه آموزشی داخلی (سم شناسی پزشکی)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

آدرس: مشهد- صندوق پستی ۹۱۷۳۵-۳۴۸

تلفن: ۰۵۱۱-۸۵۹۸۹۷۳؛ نمابر: ۰۵۱۱-۸۸۱۳۷۱۴؛ پست الکترونیکی: mbalalimood@hotmail.com

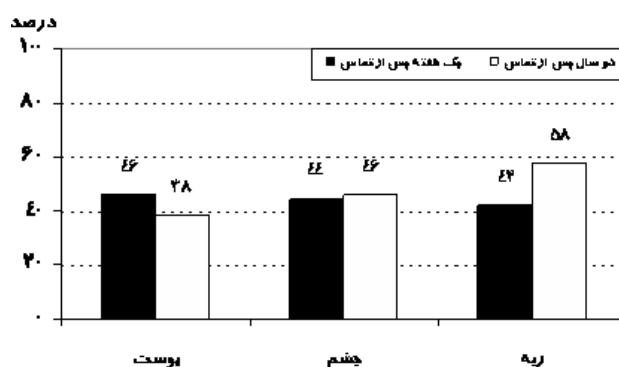
^۲ پزشک محقق بخش مسمومین بیمارستان امام رضا (ع)- مشهد

مقدمه

اثرات بلند مدت گاز خردل از دو دسته عمده تحقیقات شناخته شده‌اند: ۱- مطالعه سربازانی که در میدان جنگ با این عامل در تماس قرار گرفته‌اند و ۲- مطالعه کارگرانی که در کارخانه‌های تولید گاز خردل، دچار تماس شغلی شده‌اند؛ در حالی که برای عوارض بلندمدت به دنبال تماس در میدان جنگ واژه «دیررس» یا «تأخیری» مناسب است، برای عوارض ناشی از تماس شغلی اصطلاح عوارض مزمن مناسب‌تر می‌باشد؛ همچنین باید تأکید کرد که عوارض تأخیری عموماً چند ماه تا چند سال بعد از یک تماس واحد یا کوتاه‌مدت اتفاق می‌افتد؛ در حالی که مسمومیت مزمن ناشی از دریافت مداوم سم، طی یک دوره زمانی نسبتاً طولانی می‌باشد.

اولین گزارش در خصوص عوارض دیررس مسمومیت با خردل گوگردی در ۲۳۶ جانباز شیمیایی ایرانی، بیشترین عوارض را به ترتیب در دستگاه تنفسی (۷۸٪)، دستگاه عصبی مرکزی (۴۵٪)، پوست (۴۱٪) و چشم‌ها (۳۶٪) نشان داد. این اثرات بین ۲ تا ۲۸ ماه پس از تماس ثبت شدند (۱).

مقایسه عوارض زودرس (یک هفته پس از تماس) و دیررس (دو سال پس از تماس) در ۷۷ مصدوم شیمیایی نشان داد که ضایعات چشمی با گذشت زمان تغییرچندانی نمی‌کنند؛ عوارض پوستی تمایل به کاهش دارند و عوارض تنفسی عموماً شدت می‌یابند (نمودار ۱) (۲).



نمودار ۱- مقایسه عوارض زودرس و دیررس مسمومیت با خردل

گوگردی در یک دوره دو ساله

در مطالعه‌ای که توسط خاطری و همکاران (۲۰۰۳) بر روی ۳۴ هزار ایرانی، ۱۳ تا ۲۰ سال پس از تماس با خردل، انجام شد، بیشترین عوارض در ریه‌ها (۴۲/۵٪)، چشم‌ها (۳۹٪) و پوست (۲۴/۵٪) گزارش گردید (۳).

در یک مطالعه جدیدتر، بلالی و همکاران (۲۰۰۵) اثرات سمی دیررس گاز خردل گوگردی را در ۴۰ جانباز شیمیایی شدید، ۱۶ تا ۲۰ سال پس از تماس اولیه، به ترتیب شیوع در ریه‌ها (۹۵٪)، اعصاب محیطی (۷۷/۵٪)، پوست (۷۵٪) و چشم‌ها (۶۵٪) گزارش کردند (۴).

دستگاه تنفس

الف- تماس جنگی: مشکلات ریوی اصلی‌ترین عامل ناتوانی دراز مدت در بیماران است که دچار تماس جنگی با گاز خردل شده‌اند. تریادی از سرفه، دفع خلط و تنگی نفس در بیش از ۸۰٪ جانبازان شیمیایی ایرانی، سه سال پس از تماس اولیه با گاز خردل گزارش شده است (۵). هموپتزی (عمدتاً به شکل رگه‌های خون)، احساس فشار در قفسه سینه، درد قفسه سینه و تنگی نفس شبانه از شکایات نسبتاً شایع می‌باشند. یافته‌های مشاهده‌ای عمدتاً شامل ویزینگ ژنرالیزه، کراکل، کاهش صداهای ریوی، کلابینگ و سیانوز می‌باشند (۷۶، ۱).

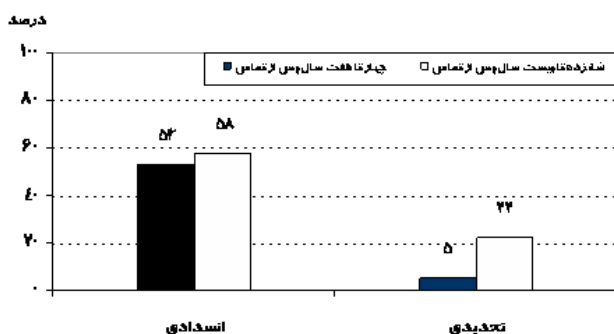
اندازه‌گیری تست‌های عملکرد ریوی، الگوی انسدادی را بیشتر از الگوی تحدیدی نشان داد و در حدود نیمی از موارد انسداد، در پاسخ به برونکودیلاتور استنشاقی برگشت‌پذیر بودند. شاخصهای اسپرومتریک (FEV1/FVC (FEV1% بودند. FEV1 و FVC در جانبازان شیمیایی پایین‌تر از افراد سالم و نیز پایین‌تر از جانبازان شیمیایی بود که هنگام حمله شیمیایی از ماسک استفاده کرده بودند (۵). یافته‌های غیرطبیعی اسپرومتری در طی زمان تمایل به افزایش نشان دادند (۴) (نمودار ۲).

قانعی و همکاران (۲۰۰۴) مطالعه‌ای بر روی ۷۷ فرد حاضر در منطقه آلوده، که در هنگام تماس علائم و نشانه‌های

می‌کند، بین ۴ هفته تا ۲۰ سال پس از استنشاق گاز خردل گزارش شده است. بیماران دچار برونشیت مزمن نیز ممکن است درجاتی از برونکواسپاسم را که به برونکودیلاتور پاسخ نمی‌دهند، داشته باشند. حملات برونکواسپاسم به طور مشخص با عفونتهای ریوی، آلرژن‌های محیطی و هوای سرد برانگیخته می‌شوند (۱۴،۱۱،۹،۴).

۳- برونشکتازی: اثرات مستقیم خردل گوگردی بر روی مخاط دیواره برونش‌ها و مهمتر از آن عفونتهای راجعه تنفسی متعاقب استنشاق گاز خردل، مسئول ایجاد برونشکتازی شناخته شده‌اند. چنانچه در مطالعه ۴۰ جانباز ایرانی با عوارض دیررس شدید گاز خردل گوگردی نشان داده شد، شدت و شیوع ضایعات برونشکتازی در طی زمان تمایل به افزایش دارند. این ضایعات معمولاً به طور دو طرفه در لوب‌های تحتانی شروع و سپس به سمت لوب میانی و سگمان لینگولا پیشرفت می‌کنند. در موارد شدید با ضایعات برونشکتاتیک وسیع، ممکن است هیپرتانسیون پولمونر و در نهایت کورپولمونل بروز کند (۱۵،۱۶،۴،۱۰).

۴- فیبروز ریوی: فیبروز ریوی دیررس در تعداد بسیاری از جانبازان ایرانی که در تماس جنگی با خردل گوگردی قرار گرفته‌اند، گزارش شده است (۱۷،۱۱،۱۰،۹،۴). آنالیز مایع لاواژ برونکوالوئولار در بیمارانی که گاز خردل استنشاق کرده‌اند، نشان می‌دهد که این بیماران دچار یک روند التهاب موضعی مداوم در راههای تنفسی تحتانی هستند که منجر به بروز فیبروز ریوی سال‌ها پس از تماس اولیه می‌شود (۱۸).



نمودار ۲- مقایسه الگوهای انسدادی و تحدیدی در اسپیرومتری،

حادی نداشتند ولی اکنون از اختلالات ریوی رنج می‌برند، انجام دادند. یافته‌های این مطالعه حاکی از آن می‌باشد که تماس ساب‌کلینیکال با گاز خردل می‌تواند مسؤول بروز عوارض ریوی تأخیری از قبیل برونشکتازی و برونشولیت ابلتران باشد (۸).

یافته‌های گرافی ساده قفسه صدی* (CXR) در بیماران دچار عوارض ریوی دیررس گاز خردل گوگردی عبارتند از: افزایش طرح برونکواسکولار، پرهوایی، برونشکتازی، انفیلتراسیون پنومونیک و شواهد رادیولوژیک هیپرتانسیون پولمونر (۹،۴)؛ در عین حال CXR برای تشخیص عوارض ریوی در این بیماران به اندازه کافی حساس نیست و توموگرافی رایانه‌ای با دقت بالا[†] روش تشخیصی انتخابی می‌باشد (۱۰).

مطالعه ۱۹۷ جانباز ایرانی، ۱۰ سال پس از تماس شدید با گاز خردل گوگردی، نشانگر یک سری اثرات تخریبی تأخیری از قبیل برونشیت مزمن (۵۸٪)، آسم (۱۰٪)، برونشکتازی (۸٪)، تنگی راههای هوایی بزرگ (۹٪) و فیبروز ریوی (۱۲٪) بود (۱۱). هر یک از این عوارض به طور جداگانه در زیر بررسی می‌شوند.

۱- برونشیت مزمن: مطالعات بسیاری، برونشیت مزمن را به عنوان شایعترین عارضه تنفسی دیررس به دنبال تماس جنگی با گاز خردل گوگردی گزارش کرده‌اند. (۴، ۹، ۱۱-۱۳).

هیپوکسمی و هیپرکاپنی به طور شایع در بیماران متوسط تا شدید مشاهده شده، منجر به کورپولمونل و نارسایی تنفسی در مراحل نهایی بیماری می‌شوند (۵،۴). عفونت راههای هوایی، که منجر به برونکوپنومونی می‌شود، نیز مشکلی شایع است که اغلب منجر به سیتیسمی خواهد شد (۱۳).

۲- آسم: افزایش حساسیت راههای هوایی که به صورت حملات تیپیک تنگی نفس، خس‌خس سینه و سرفه شبانه و همچنین الگوی انسداد برگشت پذیر در اسپیرومتری بروز

* Chest Radiograph (CXR)

† High Resolution Computed Tomography

۴-۷ سال و ۱۶-۲۰ سال پس از تماس با خردل گوگردی

بررسی هیستوپاتولوژیک بیوپسی ریه از راه برونش‌ها* در ۷۳ جانباز دچار مسمومیت با گاز خردل نشانگر فیروز Variegated، فیروز منتشر و عدم فیروز به ترتیب در ۸۶٪، ۴٪ و ۱۰٪ از بیماران بود. پنومونیت بینابینی[†] معمولاً ۹۷٪ کل موارد فیروز را تشکیل می‌داد (۱۹). در مطالعه دیگری، بررسی هفت نمونه بیوپسی ریه با میکروسکوپ الکترونی در مرکز تحقیقات سازمان بهداشت جهانی در ژاپن انجام گرفت. یافته‌های غیرطبیعی عبارت بودند از (۲۰):

۱- پرولیفراسیون، دسکواماسیون و دژنراسیون سلول‌های اپیتلیال برونشیا

۲- فیروز بینابینی یا آلئولیت فیروزان

۳- افزایش سلول‌های آلئولار نوع I و II و همچنین

هیپرپلازی سلول‌های گابلت و مژه دار

آقانوری و همکاران (۲۰۰۴) نشان دادند که روند فیروز و التهاب در بافت ریه بیماران دچار مسمومیت با خردل گوگردی، به احتمال قوی پیشرونده می‌باشد (۱۷). ظرفیت انتشار ریه[‡] می‌تواند به عنوان یک روش مشاهده‌ای برای اندازه‌گیری فیروز ریوی و تعیین پیش‌آگهی آن به کار رود (۱۱).

ب- تماس شغلی: مطالعات متعدد نشان داده‌اند کارگرانی که در کارخانه‌های مهمات‌سازی ژاپن و انگلیس در تماس با ترکیبات خردل قرار گرفتند بودند، دچار اثرات تنفسی مزمن گردیدند. در یک مطالعه کوهورت بر روی ۳۵۰۰ کارگر در کارخانه تولید خردل گوگردی در انگلیس، افزایش معنی‌داری در میزان مرگ به دلیل آنفلوانزا، پنومونی، برونشیت و آسم گزارش شد. این افزایش حتی در میان کارگرانی که کمتر از سه سال سابقه کار داشتند، نیز وجود داشت و ارتباطی با مدت کار نشان نداد (۲۱).

پیگیری ۲۵ ساله کارگرانی که در کارخانه‌های ژاپن در

تماس با خردل قرار گرفته بودند، نشان داد کارگرانی که در تماس شدیدتری قرار داشتند، بیشتر به برونشیت مزمن مبتلا شدند و نسبت FEV1/FVC در آنها نسبت به گروهی که تماس کمتر داشتند یا نسبت به کارگرانی که با گاز خردل تماس نداشتند، کمی پایین‌تر بود (۲۲). Brown (۱۹۴۹) گزارش کرد گروه زیادی از کارگران مجموعه Huntsville در آلاباما که به طور مداوم در تماس با گاز خردل در یک دوره زمانی طولانی قرار داشتند، دچار برونشکتازی، آمفیریم پیشرونده و برونشیل‌های تنگ شده بودند (۲۳). سرطان دستگاه تنفس نیز با تماس شغلی گاز خردل مرتبط شناخته شده است و در مبحث "سرطان‌زایی" این مقاله بحث خواهد شد.

پوست

بروز ضایعات پوستی متعاقب تماس با خردل گوگردی، مستقیماً به مدت و شدت تماس بستگی دارد. آسیبی که منجر به اریتم و ادم بدون تشکیل تاول می‌شود، تقریباً همیشه به طور کامل ترمیم شده، اثری از خود باقی نمی‌گذارد (۲۴، ۲۵). برعکس، زخم‌های تاولی و نکروتیک باعث آثار دائمی خواهند شد. اولین گزارش از اثرات سمی دیررس مسمومیت با خردل گوگردی، در ۲۳۶ جانباز ایرانی دو سال پس از تماس اولیه، آثار پوستی دیررس از قبیل هیپرپیگمانتاسیون (۳۶٪)، هیپوپپیگمانتاسیون (۱۶٪) و اسکارپوستی (۸٪) را نشان داد (۱). شایع‌ترین شکایت پوستی در این بیماران خارش و پس از آن سوزش و پوسته ریزی بود. این علائم عمدتاً ناشی از خشکی پوست است و درهوای خشک و پس از فعالیت فیزیکی تشدید می‌شوند (۲۶).

در یک مطالعه جدیدتر بر روی ۴۰ جانباز ایرانی که ۱۶ تا ۲۰ سال قبل در تماس تشدید با گاز خردل قرار گرفته بودند، ضایعات پوستی به ترتیب هیپرپیگمانتاسیون، راش پاپولر اریتما، خشکی پوست، Cherry آنژیوم‌های متعدد، آتروفی، هیپوپپیگمانتاسیون و هیپرتروفی گزارش گردید. این ضایعات

* Trans Bronchial Lung Biopsy

† Interstitied Pnumonitis

‡ Diffusion Lung Capacity

۲۲ بیمار دیگر با بیماری Bowen، کارسینوم سلول بازال و بثورات پاپولرهیپرکراتوتیک نیز گزارش شدند (۲۹،۳۰).

چشم‌ها

در کمتر از ۱٪ از بیماران دچار تماس جنگی با گاز خردل، ممکن است نوعی کراتوپاتی اولسراتیو تأخیری بروز کند که منجر به کوری دیررس شود (۳۱-۳۴). حداکثر شیوع معمولاً ۱۵ تا ۲۰ سال بعد از تماس اولیه اتفاق می‌افتد؛ ولی دوره‌های کمون به کوتاهی ۶ سال و به بلندی ۴۰ سال نیز گزارش شده‌اند (۳۵،۳۶). بیماران معمولاً برای مدت نامشخصی، بدون علامت هستند، ولی بعد از آن کراتیت تأخیری که با فتوفوبی، اشکریزش و افت بینایی مشخص می‌شود، بروز می‌کند (۳۴). در مراحل حاد، ناحیه لیمبال ظاهر مرمی شکل دارد که در آن نواحی سرامیکی[†] ناشی از ایسکمی، توسط عروق خونی با اقطار نامنظم احاطه شده‌اند. در مراحل بعد، اسکار واسکولاریزه قرنیه با رسوبات کریستال و کلسترول پوشیده شده، منجر به تشدید کدورت، زخم‌های راجعه و گاهی سوراخ شدن قرنیه می‌گردد. کدورت قرنیه اغلب در نواحی مرکزی و تحتانی قرنیه بروز می‌کند؛ در حالی که قسمت فوقانی معمولاً توسط پلک‌ها محافظت می‌شود (۳۴،۳۶،۳۷). به طرز عجیبی ضایعات حتی پس از پیوند قرنیه نیز برگشت می‌کنند (۳۵). پاتوژنز دقیق این پدیده شناخته‌شده نیست؛ اما پدیده‌های دژنراتیو و واکنش‌های ایمنولوژیک علیه پروتئین‌های تغییر شکل یافته قرنیه (ترکیب کلاژن-مستارد)، به عنوان فرایند آسیب دراز مدت مطرح شده‌اند. متأسفانه، مطالعه بلند مدتی بر روی کارگران کارخانه‌های تولید خردل گوگردی انجام نشده و آثار بلند مدت تماس شغلی با این عامل جنگی هنوز نامشخص است.

سیستم ایمنی

شواهد نشان می‌دهند که گاز خردل می‌تواند منجر به

بر روی نواحی ژنیتال (۴۸٪)، پشت (۴۸٪)، قدام تنه (۴۴٪)، اندام‌های تحتانی (عمدتاً اینگویتال) (۴۴٪)، اندام‌های فوقانی (عمدتاً آگزیلاری) (۴۱٪) و سر و گردن (۱۵٪) مشاهده شدند. خشکی پوست در اندام‌ها شدیدتر بود. هیپرپیگمانتاسیون در بعضی بیماران ظاهر اپی‌درموئید پیگمانته* داشت که یک ناحیه هیپرپیگمانته منتشر با ماکول‌های هیپر و هیپوپپیگمانته بر روی آن می‌باشد (۴).

در مطالعه فکری و جانقرانی (۱۹۹۲) ضایعات پوستی ۵۰۰ جانباز شیمیایی مسموم‌شده با خردل گوگردی با ۵۰۰ جانباز بدون تماس با خردل مقایسه گردید. ارتباط معنی‌داری بین تماس با گاز خردل و بروز ضایعات دیررس پوستی از قبیل خشکی پوست، هیپر و هیپوپپیگمانتاسیون، ریزش منطقه‌ای مو، اگزما و کهیر مزمن مشاهده شد. شیوع ویتیلیگو، پسوریازیس و دیسکوئید لوپوس اریتماتو نیز در گروهی که با خردل گوگردی تماس داشتند، افزایش نشان داد؛ دلیل این پدیده می‌تواند زمینه ایمنولوژیک این گونه اختلالات و اثرات مخرب و طولانی‌مدت گاز خردل بر روی سیستم ایمنی باشد. مناطق آسیب‌دیده قبلی نسبت به آسیب مکانیکی بعدی حساس است و بعد از آسیب خفیف ثانویه دچار تاول‌های راجعه می‌شود.

بررسی هیستوپاتولوژیک بیوپسی‌های پوست، یافته‌های غیر اختصاصی از قبیل آتروفی اپیدرم، کراتوز و هیپرپیگمانتاسیون لایه بازال را نشان داد. فیبروز غیراختصاصی و ملانوفاز نیز درون درم مشاهده گردید (۲۷،۴).

ثابت شده است که تماس شغلی با گاز خردل، منجر به تغییرات گوناگون پوستی از قبیل اختلالات پیگمانی، زخم‌ها و سرطان‌های پوستی می‌شود (۲۸). مطالعه ۴۸۸ کارگر یک کارخانه تولید گاز در ژاپن، نشان داد که ۱۵۵ بیمار دچار اختلالات پیگمانی، شامل لکه‌های قطره مانند پیگمانته و دیپیگمانته، حتی بر روی نواحی پوشیده تنه و اندام‌ها گردیدند.

[†] Porcelain

* Pigmented Epidermoid

اختلال عملکرد ایمنی سلولار و هومورال گردد (۳۹،۳۸). دیهیمی و همکاران (۱۹۸۸)، ۱۰۰ قربانی عوامل شیمیایی جنگی را در طول یک سال پس از تماس اولیه مطالعه کردند؛ اگر چه یک افزایش زودرس و کاهش آهسته به میزان اولیه در سطح IgG و IgA مشاهده گردید، هیچ یک از کلاس‌های ایمونوگلوبین تغییرات خارج از محدوده طبیعی نشان ندادند. همزمان با پیدایش اختلالات بالینی، C3 و C4 هر دو افزایش نشان دادند که مجدداً در طول یک سال کاهش یافت (۴۰). درصد بیماران دارای سطوح افزایش یافته C3 و C4، بخصوص در بیمارانی که شدیداً مسموم شده بودند، تا سه سال بعد از تماس بالاتر بود (۳۹). رضوی و همکاران (۱۹۸۸)، CH50 را در ۱۲۰ رزمنده ایرانی در یک دوره زمانی، حداکثر ۵۱ روز بعد از تماس با گاز خردل، بررسی کردند. میانگین سطح CH50 در دو هفته اول افزایش یافت ولی بعد از هفته دوم شروع به کاهش کرد و تقریباً به سطح مشابه گروه شاهد رسید. تغییرات کمپلمان‌ها به احتمال قوی مربوط به پاسخ مرحله حاد، متعاقب عفونت‌های احتمالی است و دلالت بر کارایی مسیر کلاسیک سیستم کمپلمان دارند (۴۱).

سرطان‌زایی

بر اساس مطالعات آزمایشگاهی، خردل گوگردی به عنوان یک کارسینوژن طبقه‌بندی می‌شود. مطالعات انسانی حاکی از وجود ارتباط بین تماس شغلی با خردل گوگردی و افزایش خطر ابتلا به سرطان ریه، پوست و احتمالاً سرطان خون می‌باشد (۴۶). افزایش معنی‌داری در مرگ و میر (۳۲) نفر در مقابل ۰/۹ نفر مورد انتظار) به علت سرطان ریه در میان کارگران کارخانه تولید گاز سمی در ژاپن بین سال‌های ۱۹۲۹ تا ۱۹۴۵ مشاهده شد (۴۷). به طور مشابه، افزایش معنی‌دار در بروز سرطان حنجره، حلق و سایر محل‌های دستگاه تنفسی فوقانی در کارگران کارخانه تولید خردل گوگردی در انگلیس مشاهده شد. افزایش متوسط، ولی همچنان بسیار معنی‌دار در مرگ و میر ناشی از سرطان ریه نیز گزارش شد (۴۸). سرطان معده، کارسینوم سلول بازال، بیماری Bowen و کارسینوم Bowen نیز همگی متعاقب تماس شغلی با گاز خردل گزارش شده‌اند (۳۰،۲۱،۱۴).

اگر چه افزایش بروز سرطان ریه، مطرح‌کننده وجود ارتباط علت و معلولی بین گاز خردل و سرطان ریه می‌باشد، اما درستی این مطلب درخصوص تماس جنگی همچنان مورد

حسن و ابتکار (۲۰۰۲) نشان دادند که اغلب بیماران دچار تماس با گاز خردل، دارای سطوح افزایش یافته IgG و IgM در طول هفته‌های اول تا ماه ششم بعد از تماس می‌باشند. حتی هشت سال بعد از تماس، درصد بیماران دارای مقادیر افزایش یافته IgG و IgE و IgM همچنان به طور معنی‌داری بالاتر از گروه شاهد بود (۴۲). مطالعه ۴۰ جانباز ایرانی با تظاهرات دیررس شدید مسمومیت با خردل گوگردی نشان داد که سطح IgM، ۱۶ تا ۲۰ سال پس از تماس، همچنان به طور معنی‌داری بالاتر از گروه شاهد می‌باشد.

سرکوب ایمنی سلولار در جانبازان ایرانی، یک، دو و سه سال پس از تماس گزارش گردید (۴۳). سلول‌های کشنده طبیعی که یکی از اجزای مهم ایمنی سلولی هستند، به طرز معنی‌داری در بیمارانی که از عوارض تنفسی شدید، ۱۰ سال

بودند، پیدا نکردند. از آنجا که نقائص جنینی فقط در دوزهایی که باعث سمیت مادری می‌گردد، مشاهده شد، محققان پیشنهاد کردند گاز خردل در رت تراژون نیست (۵۴).

اطلاعات در خصوص سمیت خردل گوگردی در دستگاه تولید مثل در مدل‌های انسانی ناکافی و در بعضی موارد متناقض می‌باشد. عزیزی و همکاران (۱۹۹۵) اثرات حاد و مزمن گاز خردل در جانبازان شیمیایی ایرانی را بررسی کردند. یافته‌ها نشان داد سطح تستوسترون تام و آزاد در پنج هفته اول پس از تماس شدیداً کاهش می‌یابد. LH و FSH به ترتیب در هفته‌های سوم و پنجم پس از تماس افزایش یافتند. تمامی هورمون‌ها تا قبل از هفته دوازدهم به مقادیر طبیعی خود برگشتند. در ۲۸ نفر (۶۶٪) از ۴۲ مردی که ۱-۳ سال بعد از مسمومیت با گاز خردل بررسی شده بودند، شمارش اسپرم کمتر از ۳ میلیون (cell/ml) و سطح FSH بالاتر از گروه شاهد بود (۵۵). مطالعه ۷۷ جانباز دچار مسمومیت با گاز خردل، ۳-۹ سال پس از تماس اولیه نیز، کاهش معنی‌دار تعداد و تحرک اسپرم‌ها را در مقایسه با جانبازان غیر شیمیایی نشان داد (۱۴).

نتایج مطالعات فوق قویاً مطرح‌کننده اثرات سمی گاز خردل بر روی (حداقل) باروری مردان می‌باشد؛ نتایج مطالعه دیگری که توسط قانع و همکاران (۲۰۰۴) انجام شد، تفاوتی بین شیوع ناباروری در میان ساکنان مسموم شده شهر سردشت و میانگین متوسط جهانی نشان نداد (۵۶).

دستگاه عصبی

الف- دستگاه اعصاب مرکزی

مصدومین شیمیایی جنگ جهانی اول و نیز مصدومین جنگ ایران و عراق دچار اختلالات بلند مدت خلق، اضطراب و همچنین اختلال تنشی پس از حادثه* شدند (۵۷، ۱). در جنگ جهانی دوم، ضعف، تنش شدید، کاهش نشاط، اختلال تمرکز، تحریک‌پذیری حسی و کاهش میل جنسی، شکایت از

بحث است. بررسی‌های انجام شده بر روی سربازان آمریکایی جنگ جهانی اول حاکی از آن است که بروز سرطان ریه در مردانی که با گاز خردل در تماس بوده‌اند، مختصری بیشتر می‌باشد (۴۹). میزان مرگ و میر به علت سرطان ریه در سربازان انگلیسی که به علت عوارض بلند مدت گاز خردل از دولت بریتانیا کمک هزینه دریافت می‌کردند، افزایش نشان داد؛ ولی بیشتر این افراد دچار برونشیت مزمن بودند و یک افزایش مشابه در بروز سرطان ریه در بیماران مبتلا به برونشیت که با گاز خردل تماس نداشتند نیز گزارش گردید (۵۰).

کارسینوم نازوفارنکس، کارسینوم برونکونیک، آدنوکارسینوم معده و همچنین لوکمی لنفوبلاستیک و میلوبلاستیک در جانبازان شیمیایی ایرانی گزارش شده است (۵۱، ۵۲، ۱۴)؛ ولی تخمین کمی میزان خطر با اطلاعات فعلی میسر نمی‌باشد و پیگیری‌های بلند مدت برای تعیین ارتباط بین تماس جنگی و سرطان‌زایی لازم است.

دستگاه تولید مثل

مطالعات در خصوص اثرات گاز خردل بر روی دستگاه تولید مثل ناقص است. تزریق داخل وریدی خردل گوگردی به موش‌های نر باعث آسیب بیضه‌ها و مهار اسپرماتوزن می‌شود (۵۳). با این وجود، آسیب معمولاً موقتی است و بهبود بافت بیضه، دو هفته بعد و تولید اسپرم بالغ چهار هفته بعد از تماس صورت می‌گیرد. یک مطالعه دو نسلی بر روی رت، نشان داد تماس با خردل گوگردی در مقادیر ۰/۳، ۰/۱، ۰/۴ mg/kg/d هیچ‌گونه اثر منفی در عملکرد دستگاه تولید مثل یا باروری رت‌های نر یا ماده در طول دو نسل پی در پی ندارد. فقط تغییر نسبت جنسی دو گروهی که ۰/۴ mg/kg/d خردل گوگردی دریافت کرده بودند تغییر کرد (۵۳).

Mcnamara و همکاران (۱۹۷۵) نیز مدرکی دال بر بروز تراژون در رت‌هایی که ۰/۵ تا ۲/۰ mg/kg خردل گوگردی از روز ۶ تا ۱۵ بعد از بارداری از طریق لوله معده دریافت کرده

* Post Traumatic Stress Disorder

درمان عوارض دیررس مسمومیت با گاز خردل گوگردی

با توجه به این که تاکنون درمان قطعی برای اثرات بلند مدت مسمومیت با گاز خردل گوگردی شناخته نشده است و اقدامات درمانی رایج، عمدتاً علامتی است و برحسب نوع و شدت ضایعات در هر یک از اعضا، انجام می‌شوند؛ موارد زیر پیشنهاد می‌گردند:

- از آنتی هیستامین‌های سیستمیک و مرطوب‌کننده‌های موضعی جهت کاهش خشکی پوست و خارش استفاده می‌شود. از استحمام‌های مکرر که سبب تشدید خشکی پوست می‌شود، باید اجتناب گردد. کرم‌های ضد آفتاب برای ضایعات هیپرپیگمانته، می‌توانند مورد استفاده قرار گیرند. اسکارهای جمع‌شونده در سوختگی شیمیایی ناشی از خردل گوگردی نادر است (۶۲).

- تاکنون درمان قطعی برای کراتیت تأخیری ناشی از گاز خردل شناخته نشده است؛ با این حال، اشک مصنوعی (۳۵)، لنزهای تماسی درمانی (۳۱، ۳۲، ۳۷، ۶۳)، استروئیدهای موضعی یا سیستمیک و نیز سایر داروهای ایمونوساپرسیو مانند آزاتیوپرین ممکن است برحسب شدت کراتیت مورد استفاده قرار گیرند (۳۵، ۳۶). فتوکواگولاسیون لیزر آرگون قرنیه، در پیشگیری از واسکولاریزاسیون قرنیه، غیر مؤثر است (۳۵). کراتوپلاستی نیز موفقیت محدودی دارد؛ زیرا تغذیه خونی ناحیه لیمل در این بیماران ضعیف است (۳۲، ۳۵).

- فیزیوتراپی تنفسی، برونکودیلاتورهای استنشاقی، استروئیدهای استنشاقی و سیستمیک و نیز درمان آنتی‌بیوتیکی علیه عفونت‌های تنفسی، اصول درمان عوارض مزمن ریوی هستند.

دردهای عصبی و اختلال تنظیم خود کار قلب در کارگران کارخانه تولید گاز سمی در آلمان گزارش گردید (۵۸، ۵۹). بررسی عصبی- روانی ۱۴۲۸ جانباز ایرانی، ۳-۹ سال پس از تماس با خردل گوگردی، اضطراب (۱۵٪)، افسردگی (۴۶٪)، اختلالات شخصیت (۳۱٪)، تشنج (۶٪) و سایکوز (۳٪) را نشان داد (۱۴). اختلالات هوشیاری (۲۷٪)، توجه (۵۴٪)، احساسات (۹۸٪)، رفتار (۸۰٪)، روند افکار (۱۴٪) و حافظه (۸۰٪)، ۳ تا ۵ سال پس از تماس توسط طباطبایی و همکاران (۱۹۸۸) که ۷۰ بیمار مسموم شده با گاز خردل را مطالعه کردند، گزارش شد (۶۰). در یک مطالعه دیگر، کاهش میل و توانایی جنسی به ترتیب در ۵۲٪ و ۹٪ بیماران گزارش شد (۶۱).

ب- دستگاه اعصاب محیطی

یکی از عوارض بلند مدت شایع، در بیماران مسموم شده با گاز خردل، نوروپاتی تأخیری است که در مطالعات گذشته کمتر به آن توجه شده است. بلالی و همکاران (۲۰۰۵) الکترومیوگرافی و اندازه‌گیری سرعت سیر عصب را بر روی ۴۰ جانباز ایرانی که تظاهرات دیررس شدید ناشی از مسمومیت با گاز خردل داشتند، انجام دادند. ۷۷/۵٪ از بیماران اختلال دستگاه اعصاب محیطی را نشان دادند. اختلالات سرعت سیر عصب در اعصاب حسی در مقایسه با اعصاب حرکتی و در اندام تحتانی در مقایسه با اندام فوقانی شایع‌تر بودند. یافته‌های الکترومیوگرافی، الگوی طبیعی را در ۲۴ (۶۰٪) بیمار، انترفراکس ناقص با دامنه طبیعی را در ۶ (۱۵٪) بیمار و انترفراکس ناقص با دامنه کاهش‌یافته را در ۱۰ (۲۵٪) بیمار نشان دادند. اختلالات سرعت سیر عصب و الکترومیوگرافی هم در اندام فوقانی و هم در اندام تحتانی عمدتاً قرینه بودند (۴).

منابع:

- 1- Balali-Mood M. First report of delayed toxic effects of Yperite poisoning in Iranian fighters, In: Heyndrickx B. (editor). Proceedings of the Second World Congress on New Compounds in Biological and Chemical Warfare. Ghent, Belgium: Rijksuniversiteit; 1986: 489-495.
- 2- Shirazi SF, Balali M. (eds) Comparison of early and late toxic effects of sulphur mustard poisoning in two-year

- periods. Abstracts of the First International Medical Congress on Chemical Warfare Agents in Iran; 1988; June 13-16, No. 73; Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.
- 3- Khateri S, Ghanei M, Keshavarz S, Soroush M, Haines D. Incidence of lung, eye, and skin lesions as late complications in 34,000 Iranians with wartime exposure to mustard agent. *J Occup Environ Med*. 2003; 45 (11): 1136-43.
- 4- Balali-Mood M, Hefazi M, Mahmoudi M, Jalali I, Attaran D, Maleki M, et al. Evaluation of delayed toxic effects of sulphur mustard poisoning in severely intoxicated Iranian veterans: a cross-sectionaal study. *J Med CBR Def*. 2005; 3: 01-19.
- 5- Balali-Mood M, Hefazi M, Mahmoudi M, Jalali E, Attaran D, Maleki M, et al. Long-Term Complications of Sulphur Mustard Poisoning in Severely Intoxicated Iranian Veterans. *J Fund Clin Pharmacol*. 2005; 19: 713-21.
- 6- Afshinniaz F, Ghanei M. Relationship of the chronic respiratory symptoms with spirometric and laboratory parameters [Dissertation]. Iran, Isfahan; Isfahan University of Medical Sciences; 1995.
- 7- Sandall TE. The later effects of gas poisoning. *Lancet*. 1992; 2 (1): 857-59.
- 8- Ghanei M, Fathi H, Mohammad MM, Aslani J, Nematizadeh F. Long-term respiratory disorders of claimers with subclinical exposure to chemical warfare agents. *Inhal Toxicol*. 2004; 16 (8): 491-95.
- 9- Bijani Kh, Moghadamnia AA. Long-term effects of chemical weapons on respiratory tract in Iraq-Iran war victims living in Babol (North of Iran). *Ecotoxicol Environ Saf*. 2002; 53 (3): 422-24.
- 10- Bagheri MH, Hosseini SK, Mostafavi SH, Alavi SA. High-resolution CT in chronic pulmonary changes after mustard gas exposure. *Acta Radiol*. 2003; 44 (3): 241-45.
- 11- Emad A, Rezaian GR. The diversity of the effects of sulfur mustard gas inhalation on respiratory system 10 years after a single, heavy exposure: analysis of 197 cases. *Chest*. 1997; 112 (3): 734-38.
- 12- Gilchrist HL, Matz PB. *The Residual Effects of Warfare Gases*. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 1933.
- 13- Somani SM, Babu SR. Toxicodynamics of sulfur mustard. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 1989; 27 (9): 419-35.
- 14- Balali M. (editor) Evaluation of late toxic effects of sulphur mustard poisoning in 1428 Iranian veterans. *Proceedings of the Seminar on Late Complications of Chemical Warfare Agents in Iranian Veterans*, Veteran Foundation; 1992; Tehran, Iran: 15-37.
- 15- Hosseini K, Bagheri MH, Alavi S, Mostafavi H. Development of bronchiectasis; A late sequela of mustard gas exposure. *Iran. J Med Sci* 1998; 23 (3,4): 81-84.
- 16- Ghanei M, Mokhtari M, Mohammad MM, Aslani J. Bronchiolitis obliterans following exposure to sulfur mustard: chest high resolution computed tomography. *Eur J Radiol*. 2004; 52 (2): 164-69.
- 17- Aghanouri R, Ghanei M, Aslani J, Keivani-Amine H, Rastegar F, Karkhane A. Fibrogenic cytokine levels in bronchoalveolar lavage aspirates 15 years after exposure to sulfur mustard. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004; 287 (6): L1160-4. Epub 2004 Jul 30.
- 18- Emad A, Rezaian GR. Immunoglobulins and cellular constituents of the BAL fluid of patients with sulfur mustard gas-induced pulmonary fibrosis. *Chest*. 1999; 115 (5): 1346-51.
- 19- Samieepour M, Ghanei M. Evaluation of the relationship between cytotoxic and pathologic findings in chemical warfare-injured veterans [Dissertation]. Iran, Ghom, Ghom Fatemieh University of Medical Sciences; 2001.
- 20- Sohrabpour H. Evaluation of late toxic effects of sulphur mustard poisoning with electron microscopy of lung biopsies [Dissertation]. Iran, Tehran, Shahid Beheshti University of Medical Sciences; 1992.
- 21- Easton DF, Peto J, Doll R. Cancers of the respiratory tract in mustard gas workers. *Br J Ind Med*. 1988; 45 (10): 652-69.
- 22- Nishimoto Y, Burrows B, Miyanishi M, Katsuta S, Shigenobu T, Kettel LJ. Chronic obstructive lung disease in Japanese poison gas workers. *Am Rev Respir Dis*. 1970; 102 (2): 173-79.

- 23- Brown EC. Pulmonary effects following chronic exposure to HS vapor. In: Medical Division Report No. 187. USA, Washington DC, U.S. Army Chemical Centre; 1949: 1-31.
- 24- Chiesman WE. Diagnosis and treatment of lesions due to vesicants. Br Med J. 1944; 2: 109-112.
- 25- Warthin AS, Weller CV. The pathology of skin lesions produced by mustard gas (dichlorethyl sulphide). J Lab Clin Med. 1918; 3: 447-79.
- 26- Balali-Mood M, Navaeian A. Clinical and paraclinical findings in 233 patients with sulphur mustard poisoning. In: Heyndrickx B. (Editor). Proceedings of the Second World Congress on New Compounds in Biological and Chemical Warfare. Belgium, Ghent, Rijksuniversiteit; 1986: 464-73.
- 27- Fekri AR, Janghorbani M. Late dermal complications in Iranian veterans. In: Proceedings of the Seminar on Late Complications of Chemical Warfare Agents in Iranian Veterans. Iran, Tehran, Veteran Foundation; 1992: 57-89.
- 28- Khehr NW. Late manifestations in former mustard gas workers with special consideration of the cutaneous findings. Zeitschrift fur Hautkrankheiten. 1984; 59: 1161-70.
- 29- Wada S, Nishimoto Y, Miyanishi M, Katsuta S, Nishiki M. Review of Okuno-Jima poison gas factory regarding occupational environment. Hiroshima J Med Sci. 1962; 11: 75-80.
- 30- Inada S, Hiragun K, Seo K, Yamura T. Multiple Bowen's disease observed in former workers of a poison gas factory in Japan with special references to mustard gas exposure. J Dermatol. 1978; 5: 49-60.
- 31- Blodi FC. Mustard gas keratopathy. Int Ophthalmol Clin. 1971; 11 (3): 1-13.
- 32- English F, Bennett Y. The challenge of mustard-gas keratopathy. Med J Aust. 1990; 152 (1): 55-56.
- 33- Hughes WF. Mustard gas injuries to the eyes. Arch Ophthalmol. 1942; 27: 582-601.
- 34- Pleyer U, Sherif Z, Baatz H, Hartmann C. Delayed mustard gas keratopathy: clinical findings and confocal microscopy. Am J Ophthalmol. 1999; 128 (4): 506-507.
- 35- Javadi MA, Kazemi-Moghadam M. Ocular effects of sulphur mustard poisoning. In: Cheraghali AM. (Editor) Prevention and Treatment of Complications of Chemical warfare Agents. Iran, Tehran, Chemical Warfare Research Centre; 2000: 82-101.
- 36- Solberg Y, Alcalay M, Belkin M. Ocular injury by mustard gas. Surv Ophthalmol. 1997; 41 (6): 461-66.
- 37- Dahl H, Gluud B, Vangsted P, Norn M. Eye lesions induced by mustard gas. Acta Ophthalmol Suppl. 1985; 173: 30-31.
- 38- Willems JL. Clinical management of mustard gas casualties. Ann Med Mil Belg. 1989; 3: S1-S61.
- 39- Krumbhaar EB, Krumbhaar HD. The blood and bone marrow in yellow cross gas (mustard gas) poisoning. J Med Res. 1919; 40: 497-506.
- 40- Dayhimi I, Bahar K, Eliasy H. The effect of sulphur mustard gas (SMG) on the immune system. In: Abstracts of the First International Medical Congress on Chemical Warfare Agents in Iran. Iran, Mashhad, Mashhad University of Medical Sciences. June 13-16; 1988: No. 12.
- 41- Razavi SM, Mahmoudi M, Keyhani A, Eslami MB, Eftekhari B. Study of some components of complement system in Iranian combatants poisoned with mustard gas. In: Abstracts of the First International Medical Congress on Chemical Warfare Agents in Iran. Iran, Mashhad, Mashhad University of Medical Sciences. June 13-16; 1988: No. 58.
- 42- Hassan ZM, Ebtekar M. Immunological consequence of sulfur mustard exposure. Immunol Lett. 2002; 83 (3): 151-152.
- 43- Zandieh T, Marzaban S, Tarabadi F, Ansari H. Defects of cell-mediated immunity in mustard gas injury after years. (Abstract). Scan J Immunol. 1990; 32: 423.
- 44- Ghotbi L, Hassan Z. The immunostatus of natural killer cells in people exposed to sulfur mustard. Int Immunopharmacol. 2002; 2 (7): 981-85.
- 45- Yokogama MW. Recognition of natural killer cells. Curr Opin Immunol. 1993; 5: 67-73.

- 46- Pechuta CM, Rall DP. Relationship of Mustard Agent and Lewisite Exposure to Carcinogenesis. In: Veterans at Risk, the Health Effects of Mustard Gas and Lewisite. USA, Washington, DC, National Academy Press; 1993: 81-111.
- 47- Wada S, Nishimoto Y, Miyanishi M, Kambe S, Miller RW. Mustard gas as a cause of respiratory neoplasia in man. *Lancet*. 1968; 2: 1161-63.
- 48- Manning KP, Skegg DC, Stell PM, Doll R. Cancer of the larynx and other occupational hazards of mustard gas workers. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1981; 6 (3): 165-70.
- 49- Beebe GW. Lung cancer in World War I veterans: possible relation to mustard-gas injury and 1918 influenza epidemic. *J Natl Cancer Inst*. 1960; 25: 1231-52.
- 50- Case RA, Lea AJ. Mustard gas poisoning, chronic bronchitis, and lung cancer; an investigation into the possibility that poisoning by mustard gas in the 1914-18 war might be a factor in the production of neoplasia. *Br J Prev Soc Med*. 1955; 9 (2): 62-72.
- 51- Ghanei M, Vosoghi AA. An epidemiologic study to screen for chronic myelocytic leukemia in war victims exposed to mustard gas. *Environ Health Perspect*. 2002; 110 (5): 519-21.
- 52- Zakeripناه M. (editor). Hematological malignancies in chemical war victims. In: Proceedings of the 5th seminar on study of chronic effects of chemical war gases veterans. Iran, Tehran, Tehran University Press; 1991.
- 53- Sasser LB, Cushing JA, Dacre JC. Two-generation reproduction study of sulfur mustard in rats. *Reprod Toxicol*. 1996; 10 (4): 311-19.
- 54- Mcnamara BP, Owens EJ, Christensen MK, Vocci FJ, Ford DF, Rozimarek H. Toxicological Basis for Controlling Levels of Mustard in the Environment. EB-SP-74030. U.S. Army Armament Command. Biomedical Laboratory, Edgewood Arsenal, Aberdeen Proving Ground, Aberdeen. USA, 1975.
- 55- Azizi F, Keshavarz A, Roshanzamir F, Nafarabadi M. Reproductive function in men following exposure to chemical warfare with sulphur mustard. *Med War*. 1995; 11 (1): 34-44.
- 56- Ghanei M, Rajaei M, Khateri S, Alaeddini F, Haines D. Assessment of fertility among mustard-exposed residents of Sardasht, Iran: a historical cohort study. *Reprod Toxicol*. 2004; 18 (5): 635-39.
- 57- Vedder EB. The medical aspects of chemical warfare. USA: Williams & Wilkins; 1925.
- 58- Hellman U. Catamnestic studies of persons injured with Blister Gas with special consideration of psychiatric late and permanent injuries [Dissertation]. Germany, University of Marburg; 1970.
- 59- Lohs K. Delayed Toxic Effects of Chemical Warfare Agents. Sweden, Stockholm, Almqvist & Wiksell International; 1975.
- 60- Tabatabai SM. Study of psychiatric complications of poisoning with chemical warfare agents. In: Abstracts of the First International Medical Congress on Chemical Warfare Agents in Iran. Iran, Mashhad, Mashhad University of Medical Sciences, June 13-16; 1988: No. 66.
- 61- Balali- Mood M, Moodi JR. Report of the third study on late toxic effects of sulphur mustard poisoning. In: Abstracts of the First International Medical Congress on Chemical Warfare Agents in Iran. Iran, Mashhad, Mashhad University of Medical Sciences, June 13-16; 1988: No. 65.
- 62- Keshavarz S. Dermal Complications of Sulphur Mustard. In: Cheraghali AM. (Editor). Prevention and Treatment of Complications of Chemical warfare Agents. Iran, Tehran, Chemical Warfare Research Centre; 2000: 104-111.
- 63- Mann I. A study of eighty-four cases of delayed mustard gas keratitis fitted with contact lenses. *Br J Ophthalmol*. 1944; 28: 441-47.

A review on the delayed complications of sulphur mustard poisoning

M. Balali-Mood¹, M. Hefazi²

Abstract

The widespread use of sulphur mustard (SM) as an incapacitating warfare agent in the past century has proved its highly long lasting toxic effects. It exerts direct toxic effects on the eyes, skin, and respiratory tissue, with subsequent systemic action on the nervous, immunologic, haematologic, digestive and reproductive systems. SM is an alkylating agent that affects DNA synthesis and thus its delayed complications has been considered since the World War One and cases of malignancies in the target organs particularly in haematopoietic, respiratory and digestive systems were reported. Important delayed respiratory complications include chronic bronchitis, bronchiectasis, frequent bronchopneumonia, and pulmonary fibrosis, all of which tend to deteriorate in time. Severe dry skin, delayed keratitis, and decreased number of natural killer cells with subsequent increased risk of infections and malignancies are also among the most distressing long-term consequences of SM intoxication. However, there are still major gaps in SM literature. Immunological and neurological dysfunctions, as well as SM relationship to mutagenicities, carcinogenesis and teratogenesis are important fields which require further studies, particularly on human subjects following single exposure.

Key Words: Sulphur Mustard; Mustard Gas; Chemical warfare agents; Poisoning; Delayed complications; Toxic effects

¹ Professor and Director, Medical Toxicology Centre, Imam Reza Hospital, Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences. Mashhad, Iran mbalalimood@hotmail.com

² Research Physician