

## رابطه بدخیمی‌های خون و آنمی آپلاستیک و سولفورموستارد در مجروحان شیمیائی جنگ تحمیلی

مریم ذاکری‌نیا\* M.D.، مریم نامدار\* M.D.، صلاح علوی\*\* M.D.، احمد رضا عابدی\*\* M.Sc.

\*آدرس مکاتبه: دانشگاه علوم پزشکی شیراز - دانشکده پزشکی - گروه داخلی - شیراز - ایران

\*\*مرکز جانبازان شیمیائی استان فارس - شیراز - ایران

### خلاصه

بین سال‌های ۶۷-۱۳۶۲ حدود ۳۰۰۰ رزمنده از استان فارس با گازهای شیمیائی از جمله خردل گوگردی (گاز سولفور پوستارد) مصدوم شدند و در سال‌های ۱۳۶۲ الی ۱۳۷۶ بدخیمی‌های خونی در بعضی از آنان مشاهده شد: ۷ نفر لوسمی غیر لنفوئید حاد (ANLL)، ۶ نفر لوسمی لنفوئید حاد (ALL)، ۲ نفر لوسمی میلوئید مزمن (CML)، یک نفر لوسمی سلول‌های مژکدار (Hairy cell leukemia)، ۳ نفر لنفوم هوچکین (Hodgkin's disease)، ۴ نفر لنفوم غیر هوچکین (NHL)، ۲ نفر لنفوم روده‌ای مدیترانه‌ای (IPSID) و ۵ نفر آنمی آپلاستیک. در همان زمان با در نظر گرفتن تعداد جدید بیماری‌های فوق در جمعیت بزرگسال استان فارس که به ترتیب ۳۱ و ۱۹ و ۸ و ۳ و ۱۹ و ۴۱ و ۵ و ۹ به ازاء هر ۱۰۰/۰۰۰ نفر بوده است، ریسک نسبی (Relative risks) این بیماری‌ها در مصدومین شیمیائی با خردل گوگردار عبارت بود از: ۸ مورد لوسمی غیر لنفوئیدی حاد، ۱۱ مورد لوسمی لنفوئید حاد، ۸ مورد لوسمی میلوئید مزمن، ۱۱ مورد لوسمی سلول‌های مژکدار، ۵ مورد لنفوم هوچکین، ۳ مورد لنفوم غیر هوچکین، ۱۳ مورد لنفوم روده‌ای مدیترانه‌ای و ۱۹ مورد آنمی آپلاستیک می‌باشد. اگر چه در متون پزشکی به رابطه بین لوسمی لنفوئید حاد و خردل گوگردی اشاره‌ای نشده است اما یافته مهم این تحقیق آن است که خطر ابتلا به لوسمی لنفوئید حاد را در ۱۱ نفر از مصدومین شیمیائی ناشی از گاز خردل در مدت زمان کوتاهی پس از تماس (متوسط ۵ ماه) نشان داده است.

**واژه‌های کلیدی:** سلاح شیمیائی، گاز خردل، بدخیمی خونی، آنمی آپلاستیک.

### مقدمه

گاز خردل گوگردار (دی‌کلر و دی‌اتیل سولفید) ماده‌ای تاولزاست که به‌عنوان سلاح جنگی نخستین بار در جنگ جهانی اول در نزدیکی یپرس (Ypres) بلژیک علیه نیروهای نظامی استفاده شد و موجب کشته و مجروح شدن افراد زیادی گردید. در دهه گذشته علاوه بر گازهای ارگانوفسفره (تابون و سارین) و در موارد موارد محدود تری از گازهای خون (سیانور) و آرسنیک علیه رزمندهگان ایران به کار برده شده است، افزون براین، سولفورموستارد بارها

توسط عراق علیه رزمندهگان ایرانی و حتی مردم عادی به کار گرفته شد [۱، ۲، ۳]. سولفور و نیتروژن پوستارد با بوی سیر و پیاز اثر زیان بار خود را حتی به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم در دقیقه در هر متر مکعب ( $100\text{mg} \cdot \text{min}/\text{m}^3$ ) برجای می‌گذارد. گاز پوستارد با نفوذ در پوست، تماس با راه‌های هوائی، جذب از مخاط و ملتحمه چشم و خوردن مواد غذائی آلوده در زمان کوتاهی ضایعات مختلفی را ایجاد می‌کند [۴ و ۵]. اندام‌هایی که بلافاصله بعد از تماس درگیر می‌شوند، عبارتند از: پوست، چشم و ریه. پوستاردها تحریک کننده

سه شهید (بعد از ۸ تا ۱۰ روز) شامل سرکوب شدید مغز استخوان در دو بیمار و دیس اریتروپوئز در سومی، برنکوپنومونی هموراژیک نکروتیک (Necrotizing hemorrhagic pneumonia) و دیسترس حاد تنفسی، احتقاق زون مرکزی کبد (Centrizonal liver congestion)، احتقاق و فیبروزپری-گلمرولر (Periglomerular fibrosis) و نکروز موضعی لول‌های (Focal renal tubular necrosis) کلیوی و سوختگی درجه ۲ پوست وجود داشت [۷]. در این تحقیق بدخیمی‌های خونی، شامل لوسمی لنفوسیتیک حاد که تا به حال گزارش نشده است، همچنین آنمی آپلاستیک را در مجروحان شیمیائی سولفورموستارد مورد بررسی قرار داده شده است.

### بیماران و روش بررسی

در سال‌های ۱۳۶۷-۱۳۶۲ سه هزار رزمنده از استان فارس توسط رژیم عراق با بمباران شیمیائی حاوی سولفورموستارد مصدوم شدند. این رزمندگان بدون لباس و یا ماسک مخصوص، مستقیماً با این سم مواجه شده و یا بعد از بمباران به محیط‌های آلوده موستارد رفته بودند. ایشان از زمان تماس به بعد، به مدت ۸ تا ۱۳ سال، از نظر بدخیمی‌های خون و آنمی آپلاستیک تحت نظر قرار گرفتند. تشخیص لوسمی با آسیپراسیون و بیوپسی مغز استخوان از تیغه استخوان خاصه‌ای (Iliac crest) پستی با استفاده از نیدل‌های رزنتال نمونه‌جمع‌آوری و بررسی گردید. لام‌های مغز استخوان با رنگ رایت گیمسا و با روش سیتوشیمیایی (Cytochemical) و بیوپسی مغز استخوان بعد از فیکس شدن، دیکلسیفیکاسیون (Decalcification) و سایر مراحل (Processing) با متد H&E رنگ شدند. نمونه‌های روده کوچک بعد از فیکس شدن و انجام سایر مراحل با متد H&E رنگ شدند. غدد لنفاوی بعد از برش (Cutting) و فیکس نمودن رنگ‌آمیزی شدند و در صورت لزوم ایمونوهیستوشیمی (Immunohistochemistry) نیز انجام شده است. در این مطالعه رزمندگانی که علائم مشخصه پوستی، چشمی و یا تنفسی ناشی از تماس با سولفور موستارد را دارا بوده و با مواد شیمیائی دیگر مواجه نشده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. تمام مصدومین

بافت بوده و اثرات سیستمیک دارند. تماس با پوست باعث ایجاد تاول شده که در مناطق مرطوب بدن شدیدتر است. تماس با چشم باعث ورم شدید ملتحمه چشم (Conjunctivitis) و گاهی کوری موقت می‌شود. صدمه به مخاط دستگاه تنفسی باعث رشد میکروب‌ها و بیماری مزمن برونشیت می‌شود. سوختگی‌های پوست شدید بوده و مراحل بهبودی طولانی است. در سال ۱۹۸۷ میلادی دراج و همکاران دریافتند که گاز موستاردی که در بافت‌ها و مایعات بدن یک قربانی (شهید ایرانی) که در ۲۰ درجه سانتیگراد زیر صفر نگهداری شده بود حتی بعد از یکسال تجزیه نشده است. آنها از روش تمیز کردن لایه نازک کروماتوگرافی (Thin layer chromatography) (clean-up) و اندازه گیری کمی از طریق اسپکترومتری جذب اتمی حرارتی - الکتریکی (Electrothermal atomic sorption spectrometry) استفاده کردند [۵]. همچنین موستارد در دوزهای فوق کشنده (Supra-lethal doses) با اثرات حاد بر روی سیستم عصبی مرکزی به تشنج و مرگ می‌انجامد. گزارشات بسیاری مبنی بر صدمات مزمن بر روی پوست، چشم و دستگاه تنفسی وجود دارد. اما اطلاعات موجود درباره عواقب مسمومیت با گاز خردل بر دستگاه خون ساز بسیار ناچیز است. مسمومیت شدید با گاز خردل باعث سرکوب مغز استخوان می‌گردد. این اثر به صورت کاهش شدید رده‌های مختلف سلولی (Marked hypocellularity) و یا دیس اریتروپوئیز (Dyserythropoiesis) در مغز استخوان همراه با لکوپنی و ترمبوسیتوپنی می‌باشد که بعد از حدود ۲ هفته منجر به مرگ می‌شوند. این بیماران معمولاً دچار سوختگی شیمیائی وسیع پوست هستند. کرومبار و کرومبار (Krumbar and Krumbar) دریافتند که مسمومیت با سولفورموستارد همراه با لکوپنی بوده و در بیمارانی که منجر به فوت می‌شود با آپلازیای (Aplasia) مغز استخوان و از هم پاشیدگی (Dissolution) سیستم لنفوئید روبرو هستند [۶]. در یک گروه ایرانی (تعداد = ۳۲۹ نفر) که با سولفورموستارد مواجه شدند در روزهای اول ۱۲ درصد مبتلا به لکوسیتوز، ۳۶ درصد مبتلا به لنفوپنی و در طول هفته دوم پس از مسمومیت، لکوپنی در ۳۹ درصد دیده شد. یافته‌های میکروسکوپی بافت‌های اعضای

است. فقط یک بیمار لوسمی لنفوئید حاد و یک بیمار لوسمی میلوئید حاد و دو نفر با لنفوم غیر هوچکین در بین ۳۰۰۰ مجروح غیر شیمیائی گروه کنترل هم سن مشاهده شد که تقریباً همان شیوعی است که در افراد معمولی بزرگسال اجتماع وجود دارد. به علاوه ۳۷٪ افرادی که با گاز خردل گوگردار تماس داشته‌اند دچار پنومونیت شیمیائی (Chemical pneumonitis) خفیف تا شدید (برونشیت آسمی و یا برونشیت مزمن)، ۷٪ مبتلا به ضایعات چشمی شیمیائی (Chemico - ocular injury) مزمن خفیف تا متوسط، ۳٪ دچار درماتیت مزمن موستاردی (Mustard dermatitis) شدید و ۱٪ دچار کاهش شدید اسپرم شدند.

### بحث

ایجاد موتاسیون (Mutation)، سرطان و ناهنجاری‌های جنینی (Teratogenesis) از توانائی‌های بالقوه سولفور موستارد است. اثر سمی این ماده شیمیائی شامل: ممانعت از میتوز، اختلال در فازهای سیکل سلولی، تقلیل دی‌نوکلئوتید نیکوتینامید آدنین (+NAD) و کاهش تنفس بافتی می‌باشد. بیشترین اثر سمی سولفور موستارد مربوط به آلکیل‌کردن دی‌ان‌آ (Alkylation of DNA) و سایر مولکول‌های کلیدی سلول‌ها است [۴ و ۵]. برخورد با سلاح‌های شیمیائی حاوی گاز خردل گوگردار ممکن است باعث کاهش هورمون‌های تیروئید و تستوسترون و افزایش غلظت ACTH شود [۸]. سرکوب ایمنی سلولی (CMI) در رزمندگان مصدوم شیمیائی با این ماده بعد از یک تا سه سال نیز دیده شده است [۹]. استفاده از شیمی‌درمانی‌های الکیله کننده در بیماران میلوم مولتیپل (Multiple myeloma)، سرطان‌های پستان و تخمدان و ریه، لوسمی لنفوسیتیک مزمن (CLL)، سندرم آگلوتینین سرد (Cold agglutinin syndrome) و ماکروگلوبولینمیا (Macroglobulinemia) بعد از مدتی منجر به لوسمی غیر لنفوسیتیک حاد شده است [۱۰ و ۱۱]. در کارگران کارخانه‌های تولید سولفور موستار بعضی از بدخیمی‌ها مثل لوسمی و سرطان‌های ریه و مثانه زیادتر از حد معمول دیده شده است [۱۲].

تاول کشاله ران، بیضه، زیر بغل و گردن را داشته و بعضی از آنها دچار تاول سراسر بدن شده بودند. شروع تاول‌ها از روز اول یا دوم بعد از تماس بوده و تقریباً همگی فقط یکبار با این ماده برخورد داشته‌اند. سن آنها ۱۵ تا ۲۹ سال با متوسط ۲۲ سال بود. گروه شاهد ۳۰۰۰ رزمنده با سابقه مجروحیت غیر شیمیائی بودند.

در این مدت (سال‌های ۱۹۹۶-۱۹۸۳ میلادی) با استفاده از مدارک مرکز مبارزه با سرطان استان فارس و بخش خون بیمارستان نمازی (تنها بخش خون بزرگسالان در استان فارس) بیماران جدید لوسمی، لنفوم و آنمی آپلاستیک در بزرگسالان اجتماع فارس شناسائی شدند. طبق آخرین سرشماری (سال ۱۳۷۰) جمعیت استان فارس ۲۹۴ و ۹۱۲ و ۱ نفر گزارش شده است.

### نتایج

همانطور که در جدول ۱ نشان داده شده است، ۷ نفر از رزمندگانی که با گاز خردل گوگردی تماس داشته‌اند مبتلا به لوسمی میلوئید حاد با متوسط مدت بروز بیماری بعد از تماس ۵ ساله، لوسمی لنفوئید حاد در ۶ نفر با متوسط بروز ۵ ماهه، ۲ بیمار بعد از ۶ و ۸ سال به لوسمی میلوئید مزمن و یک بیمار بعد از ۸ سال به لوسمی سلول‌های مژکدار مبتلا شدند. ۳ بیمار بعد از متوسط ۴ سال دچار لنفوم هوچکین، ۴ نفر بعد از متوسط ۷/۵ سال مبتلا به لنفوم غیر هوچکین؛ ۳ نفر به‌طور شدید (High grade)، یک نفر به‌طور متوسط (Intermediate grade) و ۲ نفر بعد از یک و ۱/۵ سال به لنفوم روده‌ای مدیرانه‌ای مبتلا شده و ۵ نفر بعد از ۳ ماه تا ۵ سال (متوسط ۳ سال) دچار آنمی آپلاستیک شدند. مقایسه بیماری‌های فوق در افراد اجتماع بزرگسال استان فارس با بیمارانی که سابقه مصدومیت با سولفور موستارد را داشته‌اند نشان داد که خطر ابتلا نسبی (Relative risk) برای هر کدام از این بیماری‌ها به صورت زیر است: برای لوسمی میلوئید حاد ۸، لوسمی لنفوئید حاد ۱۱، لوسمی میلوئید مزمن ۸، لوسمی سلول‌های مژکدار ۱۱، لنفوم هوچکین ۵، لنفوم غیر هوچکین ۳، لنفوم روده‌ای مدیرانه‌ای ۱۳ و آنمی آپلاستیک ۱۹ (جدول ۱). در این گزارش بیمارانی را که با پان‌سیتوپنی (Pancytopenia) شدید در چند روز اول پس از تماس با گاز سولفورموستارد شهید شدند ذکر نشده

جدول ۱: بدخیمی‌های خون و آنمی آپلاستیک در بین ۳۰۰۰ رزمنده از استان فارس بعد از مصدومیت با سولفور موستارد

P	خطر ابتلاء نسبی (RR)	وقوع در بزرگسالان اجتماع (در ۱۰۰,۰۰۰ نفر)	تعداد بیماران جدید در سال‌های ۱۹۹۶-۱۹۸۳ (در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر)		زمان تماس تا شروع بیماری (ماه)	سن (سال)	تعداد	بیماری
			در بزرگسالان اجتماع	در افراد در معرض قرار گرفته				
<۰/۰۰۰۱	۸	۲	۲۳۳	۳۱	۱-۱۳۲ (۶۰)	۱۷-۳۲ (۲۷)	۷	سرطان خون غیر لنفوسیتیک حاد (ANLL)
<۰/۰۰۰۱	۱۱	۱	۲۰۰	۱۹	۱-۱۲ (۵)	۲۰-۳۱ (۲۳)	۶	سرطان خون لنفوسیتیک حاد (ALL)
<۰/۰۰۰۱	۸	۰/۶	۶۷	۸	۷۲-۹۶	۲۶-۳۴	۲	سرطان خون میلوئید مزمن (CML)
<۰/۰۰۱	۱۱	۰/۲	۳۳	۳	۹۶	۳۱	۱	سرطان خون سلول‌های مژکدار (Hairy cell leukemia)
<۰/۰۰۱	۵	۱	۱۰۰	۱۹	۳۶-۷۲ (۴۸)	۲۳-۳۰ (۲۸)	۳	لنفوم هوچکین (Hodgkin's disease)
<۰/۰۱	۳	۳	۱۳۳	۴۱	۷۲-۱۴۴ (۹۰)	۲۵-۳۶ (۳۰)	۴	لنفوم غیر هوچکین (NHL)
<۰/۰۰۰۱	۱۳	۰/۳	۶۷	۵	۱۲-۱۸	۲۵-۳۱	۲	لنفوم روده ای مدیترانه ای (IPSID)
<۰/۰۰۰۱	۱۹	۰/۷	۱۶۷	۹	۳-۶۰ (۳۶)	۱۹-۲۶ (۲۳)	۵	آنمی آپلاستیک (Aplastic anemia)

\* Relative Risk

غیر لنفوسیتیک حاد (P کمتر از ۰/۰۰۰۱)، لوسمی لنفوسیتیک حاد (P کمتر از ۰/۰۰۰۱)، لوسمی میلوئید مزمن (P کمتر از ۰/۰۰۰۱)، لوسمی سلول‌های مژکدار (P کمتر از ۰/۰۰۱)، لنفوم هوچکین (P کمتر از ۰/۰۰۱)، لنفوم غیر هوچکین (P کمتر از ۰/۰۱)، لنفوم روده‌ای مدیترانه‌ای (P کمتر از ۰/۰۰۰۱) و آنمی آپلاستیک (P کمتر از ۰/۰۰۰۱) شده است.

نتایج این تحقیق مؤید آن است که بین لوسمی لنفوسیتیک حاد (ALL) و تماس با گاز خردل رابطه وجود داشته و زمان تماس تا ایجاد بیماری نیز بسیار کوتاه، چند روز تا چند ماه می‌باشد. این واقعیت یکی دیگر از مصیبت‌های مربوط به مواد شیمیایی است که جهت زدودن مهمات جنگی کشتار جمعی از کره زمین همت جهانی را می‌طلبد.

یک گزارش از ازدیاد وقوع اشکالات کروموزومی (Chromosome normality) و سرعت تبادل کروماتید خواهر (Sister chromatic exchange, SCE)، به ترتیب ۱۱٪ و ۱۸-۵٪، در بین کارگران قبلی یک کارخانه تولید گاز خردل و تغییرات سیتوژنتیک در دو بیمار این کارخانه با لوسمی میلوئید مزمن دیده شد. یکی از این بیماران درصد زیادی از کروموزوم‌های Y را از دست داده و جا به جایی کروموزوم‌های (۹:۲۲) را نشان داد. سرعت SCE نسبت به گروه کنترل سه برابر شده و در لنفوسیت‌های محیطی اشکالات کروموزومی زیادی (۱۲,۱٪) دیده شد. نویسندگان مقاله به این نتیجه رسیدند که ایجاد لوسمی شدیداً در ارتباط با تماس گاز خردل بوده است [۱۳]. تماس خفیف، متوسط یا شدید با گاز خردل در جبهه‌های جنگ در بیماران تحت این مطالعه باعث افزایش بدخیمی‌های خون، مخصوصاً "لوسمی

## REFERENCES

1. Azizi F, Jalali N, & Nafarabadi M (1989). The

- effect of chemical weapons on serum concentrations of various hormones. Iranian Journal of Medical Sciences; 14: 46- 50.
2. Balali M, Tabarestani M, Farhoudi M, & Panjvani F A (1991). Clinical and paraclinical findings in 329 patients with sulfur mustard poisoning. Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences; 34: 7 - 15.
  3. Bjergaard J P, & Larsen SO (1982). Incidence of acute nonlymphocytic leukemia, preleukemia, and acute myeloproliferative syndrome up to 10 years after treatment of Hodgkin's disease. The New Englan Journal of Medicine; 307: 965- 971.
  4. Cadman EC, Capizzi RC (1977). & Bertino, J.R. Acute nonlymphocytic leukemia: a delayed complication of Hodgkin's disease therapy: analysis of 109 cases. Cancer; 40: 1280- 1296.
  5. Document 5/17932 (1986). Note by the President of the Security Council; 21 march.
  6. Editorial Note (1984). Chemical and bacteriological weapons in the. The Lancet; 2: 141- 143.
  7. Goodman L S & Gilman A (1975). The pharmacological basis of therapeutics. Fifth edition, New York, Macmillan; pp. 1254.
  8. Shakil FA, Kuramoto A, Yamakido M, Nishimoto Y. & Kamada N (1993). Cytogenitc abnormalities of hematopoietic tissue in retired workers of the onkunojima poison gas factory. Hiroshima Journal of Medical Sciences; 42: 159- 165
  9. Sohrabpour H (1987). Observation and clinical manifestation of patients injured with mustard gas. Medical Journal of the Islamic Republic of Iran; 1: 32-37.
  10. Somani S M (1992). Chemical warfare agents. Academic Press Inc; PP. 14 - 16.
  11. Weiss A, & Weiss B (1975). Carcinogenesis due to mustard gas exposure in man, Important sign for therapy with alkylating agents. Deutsche Medizinische Wochenschrift; 100: 919- 923.
  12. World Health Organization Health aspects of chemical and biological weapons\_report of WHO
  13. Zandieh T, Marzban S, Hassiri G, Tarabadi F, & Ansari H (1990). Evaluation of cell- ediated immunity in mustard gas injuries. Medical Journal of the Islamic Republic of Iran; 4; 257- 260.