

Derleme / Review Article



Mustard grubu kimyasal savaş ajanları ve klinik etkileri

Mustard group chemical warfare agents and clinical effects

Fatih Kalkan, Ömer Aykutluğ, Turgut Topal

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Anahtar Kelimeler:
Sülfür Mustard, Nitrojen Mustard, Kimyasal silah, Toksikite

Key Words:
SulfurMustard, NitrogenMustard, Chemicalweapon, Toxicity

Yazışma Adresi/Address for correspondence:
Fatih Kalkan,
Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı 06010 Etlik-Ankara
fatih.kalkan@ogrnci.sbu.edu.tr

Gönderme Tarihi/Received Date:
07.11.2017

Kabul Tarihi/Accepted Date:
01.12.2017

Yayımlanma Tarihi/Published Online:
28.12.2017

DOI:
10.5455/sad.13-1514400970

ÖZET

Mustard gazı geçtiğimiz yüzyıl içerisinde en çok kullanılan, yüz binlerce insanın ölümüne ve yaralanmasına yol açan vezikan ajanlar olarak sınıflandırılan kimyasal silah grubudur. Sülfür mustard (SM) ve analogu olan Nitrojen mustard (NM) bu gruba dahil iki kimyasal ajandır. İçinde bulunduğumuz orta doğu ve yakın coğrafyadaki İran, Irak, Libya, Suriye gibi ülkelerin elinde tonlarca sülfür mustard gazı bulunduğu ve bunun bölge ülkeleri için çok ciddi bir tehdit olduğu artık herkes tarafından bilinen bir gerçektir.

Ortaya çıkardığı devasa etkiler nedeniyle mustard gazı "savaş gazlarının kralı" ünvanını almıştır. Tarih sürecinde ilk defa 1. Dünya Savaşı'nda kullanılmış olan mustard gazı, takip eden yıllar içerisinde defalarca silahlı mücadelelerde kullanılmış asker ve sivillerin kitlesel ölümüne ve yaralanmasına neden olmuştur. Elde edilmesi, depolanması ve kullanımı konusundaki kolaylık mustard gazının tercih edilmesinin en önemli nedenleridir. Mortaliteden çok mobiditeye neden olmasımustard gazının bir savaş ajanı olarak tercih edilmesinin diğer nedenidir. Bu nedenle devletler yıllarca yaralıların bakımıyla uğraşmış ve bu durum maddi ve manevi bir yıkıma neden olmuştur. Oldukça yüksek toksisiteye sahip olması maruz kalan doz ile doğru orantılı olarak ani ölümleri de beraberinde getirmektedir. Başlıca etkilerini göz, akciğer ve deri üzerinde gösteren mustard gazı kanser oluşumu da dahil olmak üzere vücutta birçok hasara yol açmaktadır. Nitrojen mustard kimyasal yapısı ve oluşturmuş olduğu toksisite bakımından SM ile büyük ölçüde benzerlik göstermektedir. Oluşturmuş olduğu etkiler nedeniyle kullanımı yasaklanmıştır. Kullanımı sonrasında yaralanan kişiler üzerinde yapılan çalışmalar kemoterapötik bir ajan olarak kullanılabilceği sonucunu doğurmuştur. Antidotu bulunmayan tek kimyasal ajan olması nedeniyle yaklaşık yarım yüzyıldır üzerinde yürütülen antidot geliştirme çabaları belli bir düzeye kadar gelmiştir ancak bu konuda halen alınması gereken önemli mesafeler bulunmaktadır.

ABSTRACT

Mustard gas is the most used chemical weapon group in the past century, which is classified as a vesicant agent that leads to the death and injury of hundreds of thousands of people. Sulfur mustard (SM) and its analogue Nitrogen mustard (NM) are the two chemical agents involved in this group. This is a fact known by everyone that Iran, Iraq, Libya, Syria like countries in the middle east and close geography have tons of sulfur mustard gas in the hands which is a serious threat to the countries of the region.

Due to the enormous effects that it has caused, mustard gas has taken the title of "king of the battle gasses". Mustard gas, which was used in World War I for the first time in history, has caused massive deaths and injuries of soldiers and civilians, which have been used repeatedly in armed struggles over the following years. The convenience of obtaining, storing and using is the most important reason why mustard gas is preferred as a war agent. More morbidity than mortality is the another reason why it is preferred as a war agent. Because of this feature, states have been dealing with the care of the wounded for years and have suffered material and spiritual destruction. Having a fairly high toxicity also leads to sudden deaths in direct proportion to the exposure dose. Mustard gas, which shows its major effects on the eyes, lungs and skin, leads to many damage to the body including cancer formation. Mustard gas, which shows its major effects on the eyes, lungs and skin, leads to many pathological damage in the body, including cancer. Nitrogen mustard has great similarity to SM in terms of chemical structure and toxicity. The use of NM is prohibited after World War II, due to the effects that it has formed. Studies on injured people after use have resulted in a possible use as a chemotherapeutic agent.

Due to the fact that it is the only chemical agent with no antidote, the efforts to develop antidote for about half a century have reached a certain level, but there is still considerable distance to be taken in this respect.

MUSTARD GAZI VE ANALOGLARI

Kimyasal Silahların Tanımı ve Kullanımı;

Toksik etkileri nedeniyle canlıları kitlesel olarak yaralama ve çok kısa bir sürede öldürme kapasitesine sahip, toksisiteyi yüksek, çevresel etkenlere dayanıklı, taşınmaları ve saklanmaları kolay kimyasal zehirlerdir. Kimyasal silahlar hedef toplumdaki asker ve sivilleri saf dışı bırakarak hareket kabiliyetlerini azaltma, terör, kaos ve panik havası oluşturarak moral ve motivasyonu düşürme, bitkisel ve hayvansal besinleri kontamine ederek kullanılabilir hale getirme amaçlarına yönelik olarak kullanılırlar. Kimyasal savaş ajanları bir veya birden fazla ajanın kombinasyonu şeklinde katı, sıvı, gaz veya aerosol şeklinde kullanılabilirler. Uygulama, hava araçlarıyla taşınan sprej tanklarıyla, püskürtücü aletlerle, füze, mayın, el bombası, top, roket ve çok namlulu roket sistemleri ile püskürtülerek veya fırlatılarak yapılabilir (1).

Kimyasal Silahların Sınıflandırılması;

1-) Sinir Gazları

En iyi bilinen ve en zehirli kimyasal savaş ajanlarıdır. Asetilkolinesteraz enzimini inhibe ederek etkili olurlar. Sarin, kokusuz ve en hızlı buharlaşan sinir ajanıdır. Su ve yağda kolayca çözümlenmesi nedeniyle solunum yolu, gözler ve deriden kolayca emilirler. Sinir ajanları asetilkolinesteraz enzimini geri dönüşümsüz olarak inhibe eder ve asetilkolinin sinir kas kavşağında birikmesi ile sürekli bir uyarı oluşmasını sağlayarak muskarinik ve nikotinik etkilere yol açarlar. Sinir ajanları, sabun ve hipoklorit çözeltileri gibi alkali çözeltiler ile kolayca hidrolize olurlar. Bu nedenle arındırma için sabun ve hipoklorit çözeltiler etkin biçimde kullanılabilirler. Sinir ajanı ile asetilkolinesteraz arasındaki kovalent bağların oluşumu oksimlerin sayesinde engellenebilir. Atropin sekresyonların azalması ve solunumun düzenlenmesi için 5-10 dk'da bir uygulanmalıdır. İntravenöz (i.v.) diazem uygulaması konvülsiyonları önleyebilir (2).

Çeşitleri; Tabun (GA), Sarin (GB), Soman (GD), Siklosarin (GF), VX

2-) Siyanür

Vücuda solunum yoluyla girerler. Hızlıca uçmaları yanında maruziyet düzeyine bağlı olarak ölüme kadar varan tablolar görülebilir. Oksijen kullanan tüm canlılarda biyolojik oksidasyon katalizörü olarak görev yapan sitokrom a₃'e bağlanarak hücre içi oksijen kullanımını engeller. Yüksek dozda 3-5 dk. İçinde solunum yetmezliğine bağlı olarak arrest gelişebilir. Ağır kokuları nedeni ile kolayca fark edilirler. Tedavide amil nitrit, sodyum nitrit, sodyum tiyosülfat kullanılır.

30 dk. sürede i.v. yolla verilen 4 gr. B-vitamini siyanür ile direkt bağlanır. Aktif kömürün her 1gr.'ı 100-1000 mg. siyanürü absorbe eder (3).

Çeşitleri; Hidrosyanik asit (HCN), Siyanojen Klorür (CNCl).

3-) Akciğer İrritanları

Akciğerirritanları bilinen en eski kimyasal silahlardandır. Boğucudurlar ve soğuk havada etkileri daha şiddetlidir. Etkileri 1-24 saat içinde başlar. İlk etki mekanizması akciğer irritasyonu ile yoğun maruziyet sonrası gelişen akciğer ödemidir. Yüksek konsantrasyonlarda gözlerde yanma ve yaşarmayı ses kısıklığı, bulantı ve kusma ile öksürük, göğüs ağrısı ve bronkospazm izler. Semptomatik tedavi ile iyileşme sağlanır (3).

Çeşitleri; Fosgen (CG), Klor ve Klorpikrin'dir.

4-) Kargaşa Kontrol Ajanları

Lakrimatör Ajanlar; Göz yaşartıcı gaz olarak bilinen bu ajanlar savaş silahı olmaları yanı sıra toplumsal olayların kontrolü amacı ile polis tarafından da kullanılmaktadır (Şekil-1). Temelde birer pulmonerirritan olarak etkili olan bu ajanların etki süreleri 15-30 dk'dır. Gözler, ağız, burun ve havayolu yanması ile başlayan etkilere bulantı, kusma ve şiddetli öksürük eşlik edebilir. Şikayetler kendiliğinden geçtiği için genelde sağlık kurumuna başvuru olmaz. Su veya serum fizyolojik ile gözler yıkanmalı, ciddi solunum güçlüğünde ise oksijen desteği sağlanmalıdır (4).

Çeşitleri; Kloroasetofenon (CN), Klorobenzilidenmalonitrit (CS)

Kusturucu Ajanlar; İrritan olup aerosol formda kullanılırlar. Kuvvetli üst solunum yolu irritasyonu ile birlikte öksürük, bulantı ve kusma oluştururlar. Bulguları lakrimatör ajanlara benzer ancak uzun sürer. Tabloya abdominal ağrı, ishal ve bilinç değişiklikleri eşlik edebilir. Ajandan uzaklaştırılarak arındırma sağlanmalıdır. Yoğun maruziyet durumunda ciddi solunum sıkıntısı ve ölüm görülebilir (5).



Şekil-1. Kargaşa kontrol ajanlarının toplumsal olaylarda kullanımı

Çeşitleri;Difenilsiyanoarsin (DC), Difenilkloroarsin (DA)

5-) Kapasite Bozucu Ajanlar

Santral sinir sistemi (SSS) üzerinde stimülanya dainhibe edici etki göstererek davranış bozukluğuna yol açarlar.

SSS Stimülanları; Halusinojen etkiye sahiplerdir. Anlık değişen duygulanım bozuklukları, ani ağlama ve gülme krizlerine neden olmaktadır. Beyin sapında bulunan retiküleraktive edici sistemdenöronal aktiviteyi uyararak etkisini göstermektedir. Beynin gelen bilgiyi seçme ve belli bir mantık içerisinde işleme tabi tutma kabiliyetinde azalma görülmektedir. Bilinen bir antidotu bulunmamasına karşın, 10-20 mg'lık dozlarda diazemi.m./i.v. uygulanabilir (6).

Çeşitleri; LysergicAcidDiethylamide (LSD)

SSS Depresanları; Asetilkolininperiferik ve santral muskarinik etkilerini bloke ederek etki oluştururlar. Bu şekilde hatırlama, problem çözme, dikkat, kooperasyon gibi bilişsel fonksiyonlarda bozulma görülür. Yüksek dozlarda deliryuma yol açarlar. Bu ajanlar hem periferik otonom sinir sisteminde hem de beyin ve spinalkorddakimuskarinik bölgelerdekolinerjik iletimi engelleyerek etkilerini gösterirler. Dekontaminasyon sağlandıktan sonra maruziyetten sonraki 4.saatten itibaren oldukça etkili olan Fizostigmin'in 2-3 mg'lık enjeksiyonu semptomların giderilmesinde yeterli olacaktır (7).

Çeşitleri; 3-Quinuclidinyl Benzilate (BZ)

6-) Vezikan (Yakıcı) Ajanlar

İlerleyen bölümde bütün yönleriyle ele alacağımız vezikan ajanlar temelde nükleik asitlerle etkileşim

sonrasında alkilizasyon meydana getirerek hasara yol açarlar.

VEZİKAN (YAKICI) AJANLAR

Vezikan ajanlar başlığı altında gruplandırılan mustard gazları yakıcı ajanlar olarak da isimlendirilirler. Mustard grubu ajanlar olan sülfür mustard ve nitrojen mustard bu grupta sınıflandırılırlar. Vezikan ajanlar alkilleyici ajanlar olup, etkilerini dokudan penetreolduktan sonra hücre DNA'sını tahrip ederek gösterirler. Kimyasal yapıları sayesinde birçok biyolojik moleküle reaksiyona girerek kurmuş oldukları kuvvetli kovalent bağlar sayesinde toksik etkilerin oluşumuna ve böylece doku hasarına neden olurlar. Doku penetrasyonu sonrasında sıvı ortamda bir klor atomunu kaybeden sülfür mustard için etilen sülfonyum, nitrojen mustard için ise etilen imonyum ara bileşiği oluşur. Oluşan bu bileşiğinnükleik asitlerin temel bileşeni olan azot ileayrıca protein ve peptidlerin SH gruplarındaki kükürt ile etkileşime girme yönünde afinitesi artar. Buharlaşmaları oldukça yavaş olan bu ajanlar çevrede varlığını belirli koşullar altında havada üç güne kadar,toprak üzerinde haftalarca, toprak altında ise on yıla kadar kalabilmektedir (8, 9).

Sülfür Mustard ve Nitrojen Mustard'ınFormülasyonu

Sülfür mustard (SM)'in en çok bilinen türleri saf ve kombine bileşenleri ile 5 ana gruba (Tablo1), Nitrojen Mustard ise askeri alanda kullanımı ile 3 (Tablo2), terapötik alanda kullanımı ile 5 ana gruba ayrılır (10) (Tablo3).

Sülfür Mustard;

- H₂HD; Saf mustard olarak bilinen bu grup kuru etilen ile sülfür monoklorit'in uygun koşullar altında reaksiyona girmesi ile elde edilir.

Tablo 1. Sülfür Mustard grubu ajanlara ait bileşim, kimyasal yapı ve kısaltmaların sınıflandırılması

Bileşim	Kimyasal Yapı	Kısaltma
Bis(2-Chlorethyl)Sulfide	(Cl-CH ₂ CH ₂) ₂ S	H,HD
Bis(2-Chlorethylthioethyl)ether	(Cl-CH ₂ CH ₂ SCH ₂ CH ₂) ₂ O	HT (%60 HD+%40 T)
2-chloroethenylarsonous dichloride	C ₂ H ₂ AsCl ₃	HL(2/3 HD+Levisit)
1,2-Bis-(2-chloroethylthio)-ethane	Cl-CH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ CH ₂ -S-CH ₂ CH ₂ -Cl	HQ (HD + Q)

Tablo 2. Askeri kullanım sınıfındaki Nitrojen Mustard grubu ajanlara ait bileşim, kimyasal yapı ve kısaltmaların sınıflandırılması

Bileşim	Kimyasal Yapı	Kısaltma
Bis(2-Chlorethyl)ethylamine	(Cl-CH ₂ CH ₂) ₂ NHCH ₂ CH ₃	HN-1
Bis(2-Chlorethyl)methylamine	(Cl-CH ₂ CH ₂) ₂ NHCH ₃	HN-2 (Meklerotamin, Mustine,NM)
Tris(2-Chlorethyl)amine	(Cl-CH ₂ CH ₂) ₃ N	HN-3

sınıflandırılması

Bileşim	Kimyasal Yapı	Türev Adı
(RS)-N,N-bis(2-chloroethyl) 1,3,2-oxazaphosphinan-2-amine 2-oxide		Siklofosfamid
Tricarboxymethylphenylbis (2-chloroethyl)ethylamine		Klorambusil
5-[Bis(2-chloroethyl)amino]1H-pyrimidine-2,6-dione		Uramustine
N-3-bis(2-chloroethyl)-1,3,2 oxazaphosphinan-2-amine-2-oxide		Ifosfamid
4-[Bis(chloroethyl)amino] Phenylalanine		Mephalan (Alkeran)

• HT; % 60 oranında saf mustard ile % 40 oranında tiyoetil'in uygun koşullar altında kombine edilmesi ile elde edilir.

• HL; Saf mustard ile levisit'in 2/3 oranında kombinasyonu ile elde edilir. Bazı kaynaklarda ayrıca bir vezikan ajan olarak ele alınan levisit'in bu şekilde kombinasyonu ile erime noktası 13-14 °C olan sülfür mustard'ın erime sıcaklığının daha aşağı çekilerek kış ortamında kullanımına olanak sağlanması hedeflenmiştir.

• HQ; Saf mustard ile yapısı büyük ölçüde saf mustard'a benzeyen sesquimustard'ın kombinasyonu ile elde edilir.

Nitrojen Mustard (Askeri Kullanım)

• HN-1; Organik bir bileşik olan bu türev 1920'li yıllarda geliştirilmiş fakat oluşturmuş olduğu şiddetli etkiler nedeniyle Kimyasal Silahlar Sözleşmesinin 1.maddesi gereği kullanımı ve üretimi şiddetle yasaklanmıştır (Tablo 3).

• HN-2; Alkilleyici ajanların ilk örneğidir. Bir grup antikanser kemoterapötik ilaçların ortak ismidir. DNA'ya eklenerek oluşturmuş olduğu çapraz bağlar sonrasında hücre siklusunu sekteye uğratır. Yine aynı sözleşme gereği kullanımı ve üretimi şiddetle yasaklanmıştır.

• HN-3; Kimyasal savaşlarda kullanılmak üzere geliştirilmiş ve halen bu amaçla kullanılan son Nitrojen Mustard türevidir. Özellikleri itibariyle saf mustard ile önemli ölçüde benzer. Vezikan ajan olarak kullanımı ve üretimi yasaklanmıştır.

Nitrojen Mustard (Terapötik Kullanım);

• Siklofosfamid; Kanser tedavisinde ve

otoimmün hastalıklarda yaygın kullanılmaktadır. İlaç olarak alındıktan sonra karaciğerde aktif hale getirilerek kemoterapötik etkilere başlar. Hayatı tehdit edebilen yan etkileri nedeni ile kullanımı sırasında çok dikkatli olunmalıdır (11).

• Klorambusil; Hasta tarafından kolayca tolere edilebildiği için son dönemde esas olarak kronik lenfositik lösemi tedavisinde kullanılmaktadır. Nefrotik sendrom gibi hastalıkların yanında çeşitli otoimmün hastalıklarda da kullanılmaktadır. En sık meydana gelen yan etkileri kemik iliği baskılanması sonucu oluşan anemi, nötropeni ve trombositopenidir (12).

• Uramustin; Alkilleyici ajanlar sınıfına ait kemoterapötik bir ilaçtır. Non-Hodgkin Lenfoma gibi lenfatik malignite tedavisinde kullanılır. Hızlı bölünen kanser hücrelerinde DNA hasarı oluşturur. Oluşan DNA hasarı, hasarlı hücrelerde apoptozise neden olur. Başlıca yan etkileri kemik iliği depresyonu ve bulantıdır (13).

• İfosfamid; İfosfamid kanser tedavisinde kullanılan bir başka alkilleyici Nitrojen Mustard türevidir. Testis, over, kemik, akciğer, lenfoma ve yumuşak doku sarkomları gibi çok çeşitli kanser türlerinin tedavisinde kullanılır. Bilinen yan etkisi doza bağımlı olarak oluşan ve hastaların %50'sinde görülen ensefalopati'dir. Çocuklarda nörolojik gelişimi tehdit eden bu hastalığın belirtileri yorgunluk ve güçsüzlükle başlayarak, deliryum ve psikoza kadar değişebilir. Ensefalopati infüzyon sırasında gelişirse, infüzyon kesilerek metilen mavisi tatbik edilmelidir (11).

• Mephalan; Klasik olarak alkil gruplarını DNA'ya dahil ederek etkisini gösterir. Multipl myelom, over kanserleri, meme kanserleri ve malign melanom tedavisinde kullanılır. Son dönemde intraoküler retinoblastom tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Bulantı, kusma ve oral ülserasyonun yanında

kemik iliği depresyonu, lökositoz, artmış enfeksiyon riski de bilinen yan etkileridir. Önlem alınmaması durumunda pulmonerfibrozis, interstisyelpnömoni ve kardiyak arrest gelişebilir (14).

SÜLFÜR MUSTARD

Tarihçe

Sülfür Mustard'ın tarihsel gelişimi West (1919), Jackson (1936) ve Medema (1986) tarafından ortaya konmuştur. 1822 yılında Depretz, 1854 yılında ise Riche iddiaya göre eten ve sülfür diklorür içerikli bir bileşik sentezlediklerini öne sürmüşler fakat her iki kimyacı da vezikan özellikler konusundan bahsetmemişlerdir. 1860 yılında ise bir Alman bilim adamı olan Frederick Guthrie tarafından bu bileşik tüm yönleriyle ele alınarak sentezlenmiştir (15). O dönemde deneysel amaçlı olarak gönüllü askeri personel üzerinde de denenmiştir (16). Mustard Gazı geniş ölçekli olarak ilk defa 1. Dünya Savaşı'nda 1917 yılında Almanlar tarafından Belçika'nın Ypres kasabasında kimyasal dolu varillerin ortama salınması şeklinde kullanılmıştır (Şekil 2) (17). Mustard gazının yanında, akciğer iritanları olarak bilinen fosgen ve klor'un da kullanımı savaş sonrasında 90,000 ölüm ve 1,300,000 yaralanma vakasının oluşmasına neden olmuştur. Askeri alanda yoğun olarak tercih edilmesinin önemli bir nedeni de hareket kabiliyetinde oluşturmuş olduğu kısıtlama olan mustard gazı, kullanımı sonrasında rakip kuvvetlerin belli alanda sıkıştırılması veya koruyucu elbise giymeye zorlanarak hareket kabiliyetinin düşürülmesini sağlamaktadır (18).



Şekil 2. 1. Dünya Savaşı sırasında Almanlar tarafından kimyasal dolu varillerin ortama salınması.

Oluşturmuş olduğu bu devasa etkilerden dolayı "Savaş Gazlarının Kralı" ünvanını alan mustard gazının en iyi bilinen türevi kükürt klorür içerikli Yperit (Hardal Gazı) gazıdır (19). Tarih sürecinde HD, senfgaz, yperit, SM blister gaz, S-Lost gibi isimler almıştır. Maruziyet sonrası ilk etkilerinin ortaya çıkması 12 saati bulabilen sülfür mustard'ın yaklaşık 4-5 hafta sonunda ölümlere yol açabildiği belirlenmiştir. Ancak çok yüksek dozda maruziyetin (64 mg/kg oranında cilt yada 1500 mg dk/m³ oranında inhalasyon yolu maruziyeti) yaklaşık 1-2 saat içinde ölüme neden olduğu da bildirilmiştir (20). 1. Dünya Savaşı'ndan itibaren çok sayıda savaşta ve siviller üzerinde kullanılan Sülfür Mustard gazı, o

tarihteki kullanımından sonra 1919 yılında Birleşik Krallık tarafından Kızıl Ordu üzerinde, 1921-1927 yılları arasındaki savaşta İspanya tarafından Faslı isyancılar üzerinde, İtalya tarafından 1930 yılında Libya ve 1935 yılında Etiyopya üzerinde, 1930 yılında SSCB tarafından Japonyada kullanılmıştır. 2. Dünya Savaşı'nda Almanya ve Polonya bu gazı karşılıklı olarak kullanmış, Japonya ise Çin ile olan savaşta bu gazı kullanmıştır. 1963-1967 dönemindeki mücadele sırasında Mısır Yemen üzerinde, 1983-1988 yılları arasındaki yakın dönem Irak-İran savaşında, 1992 yılında Ermeniler Azerbaycan özerk bölgesi olan Nahcivan'da, son olarak ise 1995-1997 döneminde Sudan isyancılar üzerinde Sülfür Mustard gazını kullanmıştır (21). Kronik dönem etkileri halen incelenmeye devam eden sülfür mustard için, İran'da bu gaza maruz kalarak çeşitli kronik dönem belirtilerini gösteren 40,000 civarındaki yaralı önemli bir araştırma grubu olarak kabul edilmekte ve araştırmalara konu olmaya devam etmektedir (22).

Sülfür Mustard Maruziyetinin Patolojik Etkileri

Günümüze kadar yaygın şekilde kullanılarak geniş kitlelerin ölüm ve yaralanmasına yol açan sülfür mustardın, halihazırda herhangi bir antidotu bulunmamaktadır. Son dönemde bu konuda yapılan araştırmalar sonucunda bir takım ilaçların yararlı etkileri gözlemlense de bunlar SM'ye karşı kesin bir antidot olmaktan uzaktırlar. Bu ajanın kullanımı sonrasında hedef kitleler ölmekten çok iş göremez hale gelirler. Diğer bir deyişle mortaliteden çok morbiditesi yüksek kimyasal ajanlardır. SM'yi bir savaş ajanı olarak popüler kılan akciğer, göz ve deri üzerindeki etkileridir. SM, bunun yanında nazofarinkste, immün sistemde, gastrointestinal sistemde, genital sistemde, böbreklerde, büyüme ve gelişmeye ait faktörler üzerinde de ciddi patolojilere yola açmaktadır. Son olarak hematolojik sistem üzerinde önemli hasarlara neden olarak kanser riskinde belirgin bir artışa neden olmaktadır (23, 24)

Kronik döneme ait bilgilerin kısıtlı olmasının yanında literatüre göre kronik inflamasyona bazı sitokin ve mediyatörlerin aracılık ettiği düşünülmektedir (IL-1 β , TNF- α ve bazı koloni stimüle edici faktörler) (25,26).

Göz Üzerindeki Etkileri; Sülfür mustardın göz üzerinde toksik etkiler oluşturma kabiliyeti kornea ve konjonktivadaki sulu müköz tabaka nedeniyle çok daha hızlı ve etkilidir. Bu yapısı nedeniyle göz bu ajana maruziyete karşı en hassas organdır (27). Gözde oluşan hasarın boyutu ve ciddiyeti SM'ye maruz kalma süresi ile doğru orantılıdır (28). Ajana maruziyet sonrasında dakikalar içerisinde konjonktivite ait bulgular olarak gözlerde batma, ilerleyici tarzda ağrı, acı hissi ve kanlanma ortaya çıkar. Maruziyet sonrası vakaların hemen tamamında



Şekil 3. (A) Lakrimasyon ve büller sonrası görünüm. (B) Maruziyet sonrası blefarospazm ve ödem. (C) Savaş sırasında Sülfür Mustard'a maruz kalan askerlerde oluşan fotofobi ve hassasiyet nedeniyle gözlerin kapatılması (32).

blefarospazm görülür. Mustard'ın kolinerjik etkisi nedeniyle gözlerde miyozis gelişme olasılığı yüksektir. 2-6 saat sonra şiddetli göz ağrısının yanında aşırı lakrimasyon tüm vakalarda görülür. Süre ilerledikçe ortaya çıkan fotofobi ve bütün bu tablonun sonunda geçici körlükde akut dönemin önemli belirtilerindedir (Şekil 3) (29).

Kronik dönemde 3-5 yıl sonra dahi gözlerde kaşıntı ve yanma devam eder. Çok rahatsızlık veren bir diğer bulgu da ağrı ve yabancı madde hissidir. Akut dönemde ortaya çıkan kanlı göze, kronik dönemde yine göz kuruluğu, batma, yanma hissi ve hassasiyet eşlik eder (30). Gözde ortaya çıkan görme bozukluğu kronik dönemde görüş mesafesinin düşmesi şeklinde kendini gösterir. Bazı vakalarda ciddi rahatsızlık oluşturan kornea tabakasında incelme ile karakterize ülseratif keratit görülebilir. Vaskülarizasyon ve kornea epitel tabaka hasarı yanında konjonktivanın iskemik nekrozunda muhtemel geç dönem etkilerindedir (31).

Deri Üzerindeki Etkileri; Cilt maruziyeti sonrasında oluşan semptomlar ilk birkaç saat içerisinde çok rahatsız edici olmasa bile, saatler sonra ajanın konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak ciddi lezyonlar şeklinde kendini gösterebilir. Mustard gazının penetrasyonundan sonra ajanın bir bölümü derideki bileşiklerle reaksiyona girer (33). Ajan tarafında öncelikle hedeflenen keratinosit tabakasındaki süreç, yüksek doz sonrasında nekroza ve yoğun blister oluşumuna giden yolu tetikler. Maruziyet sonrası derideki tipik belirtiler deneritem ve blister oluşumunun neden olduğu gerginlik rahatsızlık verici düzeydedir. Bül oluşumu dermis ile epidermis tabakalarını bir arada tutan protein bağların harabiyetisonrasında ortaya çıkar ve maruziyetten bir gün sonra belirgin hale gelir (34,35). Bununla birlikte ortaya çıkan şiddetli kaşıntı, derideki yanmaya bağlı olarak oluşan büller sonrası azalır. Büllöz lezyonlar genital bölge, aksilla ve terli bölgelerde daha yoğundur. Oluşan büllerin patlaması sonucu deride erozyon, deri

ülserleri ve skar dokusu oluşur (36). Skar formasyonu yerini iyileşme döneminde skar dokusuna bırakır. Mustard gazının deri üzerindeki yoğun etkileri keratinosit ve ciltaltı membran dejenerasyonunu da içerir. Solgun ve yağlı cilt, aşırı terleme, yüksek çevre ısı, ıslak deri gibi bazı fiziksel şartlar da maruz kalan mustard gazının konsantrasyonu dışında, oluşan deri lezyonlarının şiddetini doğru orantılı olarak artırır (37). Ayrıca ajana maruz kalan cildin anatomik lokalizasyonu da oluşan lezyonların şiddeti, ortaya çıkma süresi ve kolay penetrasyon açısından önemlidir. Bu anatomik bölgeler nemin yoğun olduğu ve kıl foliküllerinin fazlaca bulunduğu genital bölge, aksilla ve kasık bölgeleridir (38) (Şekil 4).

Kronik dönemde oluşan lezyonlara, ajana maruz kalarak blister oluşumu gelişmiş ileri yaştaki insanlarda sıklıkla rastlanır (38). Ciltte hiperpigmentasyon ve hipopigmentasyon şeklinde düzensizlikler görülür. Ciltteki kuruluğa bağlı olarak kaşıntı ve yanma hissi bu dönemde de devam eder. Ciltteki iyileşme sırasında gelişen düzensiz fibroblast aktivitesi bu dönemde yaygındır (39). Bunun dışında egzamoid dermatit, vitiligo, psöriasis ve yüzde kelebek görüntüsü şeklinde ortaya çıkan discoïd lupus eritematozus diğer belirtilerindedir (40). Ayrıca mustard gazı fabrikasında çalışan işçilerde cilt kanserlerinde belirgin biçimde artış belirlenmiştir (41).

Solunum Yolları Üzerindeki Etkileri; Mustard gazına yoğun şekilde maruz kalmış insanlarda ilk birkaç haftadan sonra gelişen ölüm vakalarının çoğu solunum yolunda oluşan problemlerden kaynaklanmaktadır (43). Hasta için çok rahatsız edici olan bu problemler mustard gazının yüksek orandaki kimyasal tepkime özelliğinden dolayı akut safhada üst hava yollarında oluşmaya başlar (44). Nazal mukozadan terminal bronşiyollere kadar tüm hava yollarında etkiler ortaya çıkar. Burun ve sinüslerde ağrı olarak başlayan olumsuzluklar sekresyon artışı, boğaz ağrısı ve sonrasında burun kanaması



Şekil 4. (A) Büyük ve geniş ölçekli büllöz lezyonlar. (B) El üzerinde büll oluşumunu takip eden skar formasyonu (C) İrani yaralı, ayak üzerinde maruziyetten 5 gün sonra oluşan büllöz lezyonlar. (D) İrani yaralı, sırt, bel ve genital bölgede oluşan geniş büllöz lezyonlar. (E) Patlayan büller sonrasında oluşan ülseratif lezyon (42).

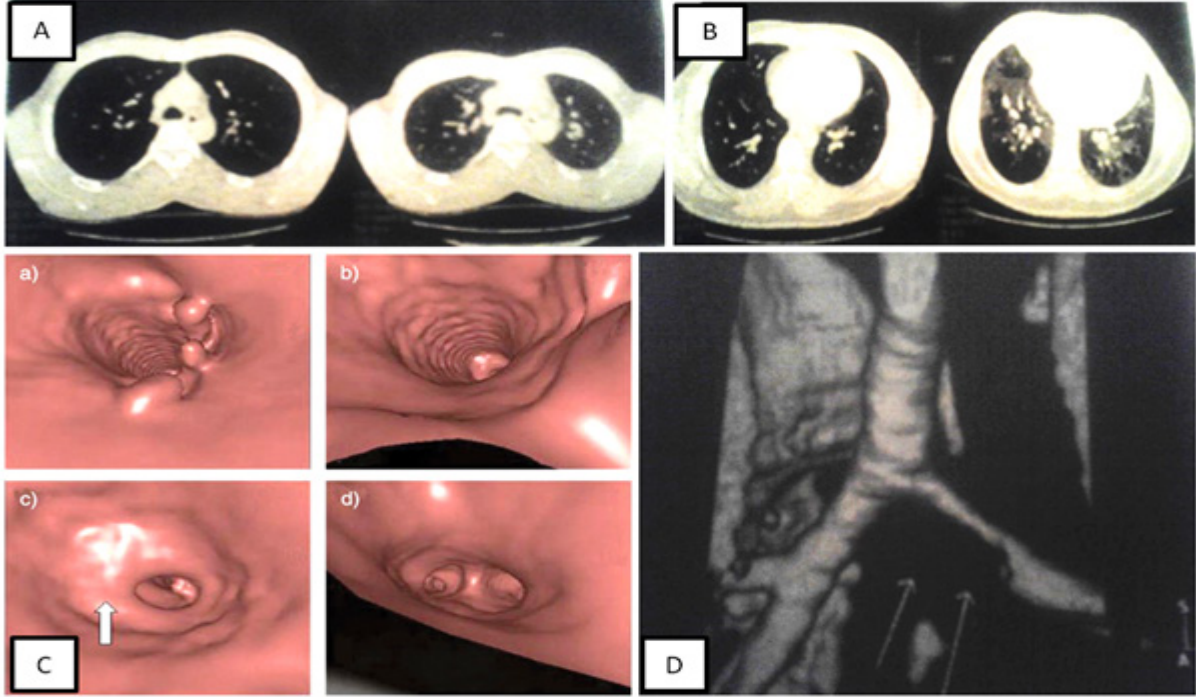
ile karakterizedir. Difteri hastalığında ortaya çıkan enfeksiyon sonrası oluşan tabloyla benzerlik gösteren psödömembran oluşum epitel tabakada şekillenebilir. Oluşan psödömembran havayollarında tıkaç oluşumuna neden olabilir (45). Yüksek dozda laringeal hasar sesin kısılması, çatallaşması ve sonrasında hastanın boğulma hissine kapılmasına sebep olabilir. İleri düzeyde maruziyet trakeobronşit, şiddetli öksürük, dispne ve alveoler kanama ile sonlanabilir. Bütün bunlara bağlı olarak solunum yolları enfeksiyonu ise akut dönemde beklenen bir durumdur. Mustard gazının inhalasyonu sonrasında akut dönem etkisi olarak takipne ve buna bağlı olarak respiratuar alkaloz ortaya çıkabilir. İlerleyen dönemde pulmoner ödem tablosu, epitel hücre hasarı ve sürfaktan azalması büyük olasılıkla akut respiratuar distres sendromunda (ARDS) olduğu gibi asidoza yol açar (46).

Mustard gazına bağlı olarak ortaya çıkan uzun dönem komplikasyonlarının sebebi tam olarak ortaya konamamıştır. Bu nedenle akut dönemde ajan maruziyeti sonrasında hiçbir belirti vermeyen insanlarda bile çeşitli rahatsızlıkların ortaya çıkması beklenebilir. Kronik dönemde akciğer ile ilgili semptomlar tüm hava yollarında gözlenebilir, bu semptomların en sık rastlandığı bölge ise pulmoner hava yollarıdır. Tek doz yüksek maruziyet dahi mukozada kalınlaşmaya ve inatçı öksürüklere sebep olabilmektedir (47). Bronşiyal duvar

kalınlaşması ve bronşektazi görülebilir. İnterstisyel akciğer hastalığı ve amfizem gelişebilir. Pnömoni, bronşiyolit, pulmoner fibrozis ortaya çıkabilecek önemli problemlerdendir. Pulmoner hava yollarında oluşan papiller tarzda oluşumlar zamanla stenoza neden olur. Ayrıca ajanın üretildiği fabrikalarda çalışan işçilerde bronşiyal sistemde kanser oluşumu ve KOAH ortaya çıkması ihtimali çok fazladır (48) (Şekil 5).

Oluşabilecek Diğer Problemler; Özellikle deri ve akciğer maruziyetine bağlı olarak ortaya çıkan kanser türlerinde (BasalcellCa, SkuamozcellCa, Akciğer kanserleri, Farinks tümörleri) artış belirgin düzeydedir (49). Oral kavitede, farinkste ve trakeada inatçı enfeksiyonlar ile damak, nazofarinks ve orofarinkte ülserasyon oluşumu sık karşılaşılan problemlerdendir. Anoreksiya, abdominal ağrı ve diare görülebilir. İdrar incelemelerinde hematüri ve proteinüri gözlenebilir. Maruziyetten sonra FSH, LH ve prolaktin seviyelerinde dalgalanmalar görülebilir. Üreme sisteminde ise anormal sperm morfolojisi ve oligospermi oluşabilir. T3 ve T4 seviyelerindeki dalgalanmalar ile ötroid hasta sendromu yine muhtemel semptomlardandır (50).

Sülfür mustardın immün sistem üzerine olan etkilerini araştırmak amacıyla yapılan hayvan deneyleri sonrasında ise; kemik iliği depresyonu, polimorfonükleer bazofil hücrelerindeki anormal nükleus gelişimi,



Şekil 5. (A) 15 yıl önce mustard gazına maruz kalmış yaralıda görülen trakeomalazi. Trakea'nınanterio-posterior çapında expirasyon sırasında daralma görüntüsü (B) Bronşiyolit nedeniyle hava girişinin engellenmesi ve mozaik parankimalgörünüm(C)Trakea içinde oluşan papillöz lezyonların neden olduğu stenoz (D) Sol ana bronşta kronik dönemde ortaya çıkan ana bronş stenozu.(48)

lökopeni, lenfopeni, nötropeni, hipoplazi ve kemik iliği hiperemisine bağlı olarak immün yanıtta azalma saptanmıştır. Bu bulgulara bağlı olarak gelişen anemi ve aplastik kemik iliği de ortaya çıkan diğer sonuçlardandır. Son olarak ise akut dönemde önemli bir artışın gözlemlendiği inflamatuvar sitokinlerin kronik dönemde önemli ölçüde azaldığı izlenmiştir (51).

NİTROJEN MUSTARD

Tarihçe; Nitrojen mustardyalnızca bir kez kimyasal savaş ajanı olarak kullanılmasına karşın oluşturmuş olduğu etkilerin çok ciddi komplikasyonlara sebep olması nedeniyle Kimyasal Silahlar Sözleşmesi'nin 1.maddesi gereği üretimi ve kullanımı kesin bir şekilde yasaklanmıştır. Yapı itibariyle büyük oranda sülfür mustard'a benzemesine rağmen daha ciddi komplikasyonlara yol açmaktadır. İlk olarakİtalya'nın Bari şehrindeki liman baskını sırasında kullanımı sonrasında çok sayıda insan yaralanmıştır. Bu yaralılar üzerinde yapılan çalışmalar sonrasında o döneme kadar elde edilen bulgulardan yola çıkılarak nitrojen mustardın hücre büyümesini durdurduğu belirlenmiş ve ilk defa 1946 yılında Yale Üniversitesinde lenfoma tedavisinde yardımcı bir kemoterapötik ajan olarak kullanılmıştır (52). Bu dönemden sonra benzer bileşikler için yapılan araştırmalar sonrasında son 40 yıldır kanser tedavisinde kullanılan klorambusil, siklofosamid, ifosamid ve

mekloretoamin türevleri elde edilmiştir. Bu ajanların yanında bendamustine ve uramustine türevleri de son yıllarda bu halkaya dahil olmuştur (53).

Kullanım Alanları; Nitrojenli mustard türevleri,genotoksik ve mutajenik etkilerinden dolayı hücre siklusunu G1 ve S fazlarında durdurur (54). Hücre siklusundaki bu bozulma özellikle kanser hücreleri gibi hızlı çoğalan hücreler üzerinde yıkıcı etki gösterir. 1.Dünya Savaşı'nda kimyasal ajan olarak kullanıldıktan sonra yasaklanan Nitrojen Mustard'ın bu etkisinin ortaya çıkarılması 2.Dünya Savaşı'ndan sonra kemoterapötikajan olarak kullanılmasına yol açmıştır (55). O dönemden sonra lenfoma, lösemi ve myelom tedavilerinde kullanılan bu ajanlar günümüzde birçok kanser türünün tedavisinde ana ilaç yanında yardımcı bir ajan olarak kullanılmaya devam etmektedir. Ancak şu unutulmamalıdır ki klasik kemoterapötik ajanlarda olduğu gibi nitrojen mustardtürevleride kanser oluşumunu tetikleyebilir. Nitekim yumurtalık kanseri tedavisi sırasında lenfositik olmayan lösemi riskinin arttığı ve diğer kanserojen ajanlarla beraber sinerjik etki gösterebildiği gözlemlenmiştir (56). Nitrojen mustard'ın en çok kullanılan iki türevi siklofosamid ve ifosamid'tir. İmmünsüpresan etkilerinden yararlanmak üzere kullanılan bu iki türevin oral ve intravenöz kullanımları mevcuttur. Diğer bir türev olan mekloretoamin ise tümörü besleyen arterler üzerine doğrudan enjeksiyon

şeklinde uygulanmaktadır (57).

Nitrojen Mustard'ın Klinik Yan Etkileri; Klasik olarak, nitrojen mustard'ın en bilinen yan etkisi kemoterapötik ajan kullanımında sıklıkla görülen alopesidir. Üreme fonksiyonları üzerinde önemli etkileri bulunan ajan, erkeklerde spermatogenezde bozulmaya, kadınlarda ise menstrüelsiklusa bozukluklara yol açar. İştme ile ilgili olarak tinnitus ve iştme kaybı gelişebilir. Özellikle alt ekstremitelerde olmak üzere vücutta ödem beklenen bir durumdur. Bunların dışında sarılık ve ciltle ilgili olarak hiperpigmentasyon olası yan etkiler arasındadır (58).

KAYNAKLAR

1. Hüseyin Pazarıcı, (2000), Uluslararası Hukuk Dersleri, IV. Kitap, Ankara: Turhan Kitabevi, , s. 213'den M. Bothe, "Chemical Warfare", Encyclopedia, Vol III , s. 83.
2. Wright LK, Lee RB, Vincelli NM, Whalley CE, Lumley LA. (2015), Comparison of the lethal effects of chemical warfare nerve agents across multiple leagues. *Toxicol Lett.* Nov 24.
3. Agency for Toxic Substances and Disease Registry Medical management guidelines for HCN (2007), Retrieved; June/20/2017 Available from.
4. Karagama YG, Newton JR, Newbegin CJ. (2003), Short-term and long-term physical effects of exposure to CS spray. *Journal of the Royal Society of Medicine.*;96(4):172-4.
5. Ciottonne GR, Anderson PD. (2006), *Disaster medicine.* Philadelphia, PA: Mosby Elsevier; . xxxi, 952 p. p.
6. Mechem CC HA. Incapacitating Agent, LSD May 11, 2006. Retrieved; June/20/2017 Available from: <http://emedicine.com/emerg/topic911.htm>.
7. CP H. CBRNE, Incapacitating Agent, 3 Quinuclidinyl Benzilate May 24, 2006. Retrieved; June/20/2017 Available from: <http://emedicine.com/emerg/topic912.htm>.
8. Beck NV, Carrick WA, Cooper DB, Muir B. (2001) Extraction of thiodiglycol from soil using pressurized liquid extraction. *Journal of chromatography A.*, 907(1-2):221-7.
9. Medvedeva N, Polyak Y, Kuzikova I, Orlova O, Zharikov G. (2008) The effect of mustard gas on the biological activity of soil. *Environmental research*, 106(3):289-95.
10. Saladi RN, Smith E, Persaud AN. (2006) Mustard: a potential agent of chemical warfare and terrorism. *Clinical and experimental dermatology*, 31(1):1-5.
11. Levine AL, Richie PJ. (1989) Urological complications of cyclophosphamide. *J Urol.*, 141:1063-9.
12. T. Tadmor and A. Polliack, (2012), "Optimal management of older patients with chronic lymphocytic leukemia: some facts and principles guiding therapeutic choices," *Blood Reviews*, vol. 26, no. 1, pp. 15-23,
13. Shanbrom, Edward, et al. (1960) "Therapeutic Spectrum of Uracil-Mustard, A New Oral Antitumor Drug: With Special Reference to the Effects of Small Dosage in Lymphomas, Chronic Leukemias, and Ovarian Carcinoma." *JAMA* 174.13: 1702-1705.
14. Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Horiot J-C, Hartley JA; Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Horiot J-C, editors. (2002), *Alkylating agents.* Oxford Textbook of Oncology. 2nd ed. Oxford University Press; Oxford, United Kingdom; p. 639-654
15. West CJ (1919), *The History of Poison Gases.* Science.49(1270):412-7.
16. Goodwin B. (1998) *Keen as mustard : Britain's horrific chemical warfare experiments in Australia.* St Lucia, Qld., Australia: University of Queensland Press;. xviii, 361 p., 20 p. of plates p.
17. JACQUES J. (1991) LES PREMIERES VICTIMES DE L'YPERITE. *New journal of chemistry.*;15(1):3-4.
18. Walton LP, Maynard RL, Murray VSG. 1996 Retrieved;16.02.2016, Available from: <http://www.inchem.org/documents/pims/chemical/mustardg.htm>.
19. Bismuth C, Borron SW, Baud FJ, Barriot P. (2004) Chemical weapons: documented use and compounds on the horizon. *Toxicology letters.*149(1-3):11-8.
20. Marshall VC. (1987), *Major chemical hazards.* Medium: X; Size: Pages: 600 p.
21. Pearson, Graham S. (2010), "Uses of CW since the First World War". Federation of American Scientist Retrieved -06-28.
22. Khateri S, Ghanei M, Keshavarz S, Soroush M, Haines D. (2003), Incidence of lung, eye, and skin lesions as late complications in 34,000 Iranians with wartime exposure to mustard agent. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*, 45 (11):1136-43.
23. Davison C, Rozman RS, Smith PK. (1961), Metabolism of bis-beta-chloroethyl sulfide (sulfur mustard gas). *Biochemical pharmacology.*7:65-74.
24. Ghabili K, Agutter PS, Ghanei M, Ansarin K, Shoja MM. (2010), Mustard gas toxicity: the acute and chronic pathological effects. *Journal of applied toxicology : JAT.*;30(7):627-43.
25. Ghanei M, Harandi AA. (2007), Long term consequences from exposure to sulfur mustard: a review. *Inhalation toxicology.*19(5):451-6.
26. Yaren H, Mollaoglu H, Kurt B, Korkmaz A, Oter S, Topal T, et al. (2007), Lung toxicity of nitrogen mustard may be mediated by nitric oxide and peroxy nitrite in rats. *Research in veterinary science.*;83 (1):116-22.
27. Etezad-Razavi M, Mahmoudi M, Hefazi M, Balali-Mood M. (2006), Delayed ocular complications of mustard gas poisoning and the relationship with respiratory and cutaneous complications. *Clinical & experimental ophthalmology.*34(4):342-6.
28. Ghasemi H, Ghazanfari T, Babaei M, Soroush MR, Yaraee R, Ghassemi-Broumand M, et al. (2008), Long-term ocular complications of sulfur mustard in the civilian victims of Sardasht, Iran. *Cutaneous and ocular toxicology.* 27(4):317-26.
29. Ghasemi H, Ghazanfari T, Ghassemi-Broumand M, Javadi MA, Babaei M, Soroush MR, Yaraee R, Faghihzadeh S, Poorfarzam S, Owlia P. (2008), Long-term ocular complications of sulfur mustard in the civilian victims of Sardasht, Iran. *Cutan. Ocul. Toxicol. Coloc.*27:317-326
30. Khateri S, Ghanei M, Keshavarz S, Soroush M, Haines D. (2003), Incidence of lung, eye, and skin lesions as late complications in 34,000 Iranians with wartime exposure to mustard agent. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*, 45(11):1136-43.
31. Balali-Mood M, Hefazi M, Mahmoudi M, Jalali E, Attaran D, Maleki M, et al. (2005), Long-term complications of sulphur mustard poisoning in severely intoxicated Iranian veterans. *Fundamental & clinical pharmacology.*;19(6):713-21.
32. Marshall SLA. (1964), *American Heritage History of World War I.* New York: NY: Simon and Schuster; : 167.
33. Requena L, Requena C, Sanchez M, Jaqueti G, Aguilar A, Sanchez-Yus E, et al. (1988), Chemical warfare. Cutaneous lesions from mustard gas. *Journal of the American Academy of Dermatology.*;19(3):529-36.
34. Kan RK, Pleva CM, Hamilton TA, Anderson DR, Petrali JP. (2003), Sulfur mustard-induced apoptosis in hairless guinea pig skin. *Toxicologic pathology.* 31(2):185-90.
35. Kehe K, Balszuweit F, Steinritz D, Thiermann H. (2009), Molecular toxicology of sulfur mustard-induced cutaneous inflammation and blistering. *Toxicology*, 263(1):12-9.

36. Shakarjian MP, Heck DE, Gray JP, Sinko PJ, Gordon MK, Casillas RP, et al. (2010), Mechanisms mediating the vesicant actions of sulfur mustard after cutaneous exposure. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology.*;114(1):5-19.
37. Chilcott RP, Jenner J, Carrick W, Hotchkiss SA, Rice P. (2000), Human skin absorption of Bis-2-(chloroethyl)sulphide (sulphur mustard) in vitro. *Journal of applied toxicology : JAT.*20(5):349-55.
38. Hefazi M, Maleki M, Mahmoudi M, Tabatabaee A, Balali-Mood M. (2006), Delayed complications of sulfur mustard poisoning in the skin and the immune system of Iranian veterans 16-20 years after exposure. *International journal of dermatology.*;45(9):1025-31.
39. Shirazi S, Balali-Mood M, editors. (1988), Comparison of early and late toxic effects of sulfur mustard poisoning in a two-year period. *The First International Medical Congress on Chemical Warfare Agents in Iran Mashhad, Iran: Mashhad University of Medical Sciences;*
40. Emad A, Rezaian GR. (1997), 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.*112(3):734-8.
41. Inada S, Hiragun K, Seo K, Yamura T. (1978), Multiple Bowen's disease observed in former workers of a poison gas factory in Japan, with special reference to mustard gas exposure. *The Journal of dermatology*, 5(2):49-60.
42. Photographs: Willems JL. (1989), Clinical management of mustard gas casualties. *Ann Med Milit Belg.*35:14, 15
43. Hosseini K, Moradi A, Mansouri A, Vessal K. (1989) Pulmonary manifestations of mustard gas injury: a review of 61 cases. *Iran J Med Sci.*14:20-6.
44. AR D. (1990), Contemporary issues in Toxicology Dose Concepts for Inhaled Vapors and Gases. *Toxicology and applied pharmacology.* (103):185-97.
45. Foroutan S. (1997) Medical notes concerning chemical warfare V [original in Farsi]. *Kowsar Medical Journal.*2.
46. Greenfield RA, Brown BR, Hutchins JB, Iandolo JJ, Jackson R, Slater LN, et al. (2002), Microbiological, biological, and chemical weapons of warfare and terrorism. *The American journal of the medical sciences.*323(6):326-40.
47. Emad A, Rezaian GR. (1997), 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 Journal.* 112(3):734-8.
48. Ghanei M, Akbari Moqadam F, Mohammad MM, Aslani J. (2005) Tracheobronchomalacia and air trapping after mustard gas exposure. *Am J Respir.Crit.Care Med.* 2006 Feb 1;173(3):304-9 Oct 27.
49. Hosseini-khalili A, Haines DD, Modirian E, Soroush M, Khateri S, Joshi R, et al. (2009), Mustard gas exposure and carcinogenesis of lung. *Mutation research.*;678(1):1-6.
50. Wheeler GP. (1967), Symposium on immunosuppressive drugs. Some biochemical effects of alkylating agents. *Federation proceedings;*26(3):885-92.
51. Graef I, Karnofsky DA, et al. (1948), The clinical and pathologic effects of the nitrogen and sulfur mustards in laboratory animals. *The American journal of pathology.*;24(1):1-47.
52. Koletsky AJ, Bertino JR, Farber LR, Prosnitz LR, Kapp DS, Fischer D, et al. Second neoplasms in patients with Hodgkin's disease following combined modality therapy-the Yale experience. *Journal of Clinical Oncology.* 1986;4(3):311-7.
53. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/?showdescription=yes&code=L01AA
54. Roberts J, Brent T, Crathorn A. The mechanism of the cytotoxic action of alkylating agents on mammalian cells. The interaction of drugs and subcellular components in animal cells 1968;5.
55. Gilman A, Philips FS. The biological actions and therapeutic applications of the B-chloroethyl amines and sulfides. *Science.* 1946;103(2675):409-15.
56. Greene MH, Boice Jr JD, Greer BE, Blessing JA, Dembo AJ. Acute nonlymphocytic leukemia after therapy with alkylating agents for ovarian cancer: a study of five randomized clinical trials. *New England Journal of Medicine.* 1982;307(23):1416-21.
57. Myers C, Chabner B. *Cancer chemotherapy: principles and practice.* Lippincott: Philadelphia; 1990. p. 256-381.
58. <https://www.oncolink.org/cancer-treatment/chemotherapy/oncolink-rx/mechlorethamine-mustargen-r-nitrogen-mustard>