

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2015

Igor Dorociak

Univerzita Pardubice

Fakulta zdravotnických studií

Možnosti léčby otravy yperitem

Igor Dorociak

Bakalářská práce

2015

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2012/2013

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE
(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Igor Dorociak**
Osobní číslo: **Z11254**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Zdravotnický záchranář**
Název tématu: **Možnosti léčby otravy Yperitem**
Zadávací katedra: **Katedra ošetrovatelství**

Zásady pro vypracování:

1. Studium literatury, sběr informací a popis současného stavu řešené problematiky
2. Stanovení cílů a metodiky práce
3. Příprava a realizace výzkumného řešení dle stanové metodiky
4. Analýza a interpretace získaných dat
5. Zhodnocení výsledků práce

Rozsah grafických prací: dle doporučení vedoucího

Rozsah pracovní zprávy: 35 stran

Forma zpracování bakalářské práce: tištěná/elektronická


Seznam odborné literatury:

1. BAJGAR, Jiří. Historie používání chemických zbraní a jednání o jejich zákazu. 1. Vyd. Hradec Králové: Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, 1997. ISBN 80-85109-40-9.
2. BARTOŠOVÁ, Lucie. Otravy nervově paralytickými látkami: Co o nich víme? Československá fyziologie. 2006, 55(2), 66-75. ISSN 1210-6313.
3. KRAČMAROVÁ, Alžběta a Miroslav POHANKA. Antioxidanty a jejich možné využití při terapii otravy sírným yperitem. Zpravodaj vojenské farmacie. 2012, 22(3), 29-33. ISSN 1213-8029.
4. POHANKA, Miroslav. Antioxidants countermeasures against sulfur mustard. Mini Rev Med Chem. 2012, 12(8), 742-748. ISSN 1389-5575.


Vedoucí bakalářské práce: doc. RNDr. Miroslav Pohanka, Ph.D.
Univerzita obrany Hradec Králové

Datum zadání bakalářské práce: 1. října 2012

Termín odevzdání bakalářské práce: 7. května 2015


MUDr. Arnošt Pollant, DrSc.
děkan

L.S.


PhDr. Kateřina Čermáková, DiS.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 9. března 2015

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracoval samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využil, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byl jsem seznámen s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licenci o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním přístupem své práce v Univerzitní knihovně

V Pardubicích dne

Igor Dorociak

Poděkování:

Děkuji pplk. doc. RNDr. Miroslav Pohankovi, Ph.D. za odborné vedení mé bakalářské práce, cenné rady a za poskytnutí pomoci při zpracování práce.

ANOTACE

Cílem bakalářské práce je přiblížit čtenáři problematiku bojové látky Yperit od počátků jejího vývoje až do současnosti. Popisuje mechanismy působení na různých úrovních, akutní projevy a dopady jejího vlivu na lidský organizmus. Shrnuje možnosti prevence, akutních opatření i léčby při zasažení. Dále se zabývá možnostmi chemoterapeutického využití látek odvozených od yperitu.

Klíčová slova: yperit, hořčičný plyn, toxicita, léčba

ANNOTATION

The aim of this thesis is to explain the issues warfare agent mustard gas from the beginning of its development until now. The work describes the toxicity mechanisms at different levels, acute manifestations and impacts of its effect on the human organism. Summarizes the prevention, acute measures and treatment when hitting. It concerns the possibility of use mustard agents in chemotherapy.

Key words: mustard gas, sulfur mustard, toxicity, treatment

OBSAH

0	Úvod.....	12
1	Historie.....	13
2	Vlastnosti yperitu.....	15
2.1	Vlastnosti v prostředí	15
2.2	Letální dávka.....	15
2.3	Chemické vlastnosti	16
2.3.1	Hydrolyza a reakce s alkoholy.....	16
2.3.2	Reakce s thioley.....	18
2.3.3	Oxidace	18
2.3.4	Reakce s aminy	18
2.3.5	Reakce s purinovými a pyrimidinovými bázemi	19
3	Mechanismy působení yperitu.....	20
3.1	Poškození DNA a jeho následky.....	20
3.1.1	Aktivace PARP	20
3.1.2	Aktivace p53	21
3.2	Oxidativní stres	21
3.3	Zánět.....	21
3.4	Mutagenita a genotoxicita.....	23
3.5	Teratogenní účinek.....	23
4	Osud yperitu v organismu.....	24
4.1.1	Distribuce v těle	24
4.1.2	Degradace v těle.....	24
5	Klinická manifestace:	26
6	Prevence a opatření po zásahu	28
6.1	Ochrana jako prevence	28

6.2	Dekontaminace.....	28
6.3	Příklady komplexního ošetření po zásahu.....	29
7	Postižené orgány	31
7.1	Kůže	31
7.1.1	Histologické změny	31
7.1.2	Puchýře	32
7.1.3	Hojení.....	33
7.1.4	Pozdní komplikace.....	33
7.1.5	Léčba.....	35
7.2	Respirační trakt	38
7.2.1	Mechanismy působení	39
7.2.2	Léčba.....	42
7.2.3	Doporučený postup	42
7.2.4	Léčiva použitá ve studiích in vitro:.....	43
7.2.5	Léčiva použitá ve studiích in vivo:	43
7.2.6	Další studie	44
7.3	Oči.....	44
7.3.1	Akutní příznaky	44
7.3.2	Dlouhodobé následky	45
7.3.3	Léčba.....	46
7.4	Ostatní orgány	46
7.4.1	Gastrointestinální trakt.....	46
7.4.2	Nervový systém	47
7.4.3	Hematoimunologický systém	47
7.4.4	Kardiovaskulární systém.....	47
7.4.5	Močopohlavní systém	48
7.4.6	Karcinogenita.....	48

8	Závěr	49
9	Použitá literatura	50

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1	Dva stupně hydrolyzy yperitu, výsledným produktem je thioglykol	14
Obrázek 2	Alkylace thiolů působením yperitu	16
Obrázek 3	Reakce yperitu s primárními, sekundárními a terciárními aminy	16
Obrázek 4	Yperit alkyluje guanin v polohách O6 a N7	17
Obrázek 5	Mechanismy působení yperitu na buňky	19
Obrázek 6	Kanadský voják se zotavující se po zásahu yperitem	30
Obrázek 7	Puchýř na dorzu levé ruky a změna pigmentace po 3 týdnech	32
Tabulka 1	Chemické názvy, synonyma a složení yperitu	15
Tabulka 2	Následky podle velikosti expoziční dávky	24
Tabulka 3	Časový průběh následků a dějů od expozice	25
Tabulka 4	Závažnost poranění a jeho klinická manifestace	29
Tabulka 5	Oční léze, klinická manifestace a závislost na dávce yperitu, délka hojení	43

0 ÚVOD

Yperit není jen historickou zajímavostí první světové války. Pro svou relativně snadnou přípravu byl použit v celé řadě dalších konfliktů. Ani v současné době nelze vyloučit možnost zneužití této skupiny látek organizacemi nerespektujícími Ženevské úmluvy.

Cílem práce je přiblížit čtenáři tento bojový plyn, včetně počátků vzniku a náhody, která pravděpodobně vedla k jeho prvnímu válečnému použití.

Znalost fyzikálních a chemických vlastností pomůže pochopit toxické účinky yperitu na organismus. Při zasažení dochází k poškození řady orgánů, zejména kůže, očí a plic. Míra poškození závisí na množství a délce působení. Nejenom u těchto systémů budou popsány krátkodobé a dlouhodobé účinky na organismus.

Ve srovnání s jinými bojovými agens má yperit opožděný nástup příznaků. Tato vlastnost zvyšuje šanci na poskytnutí adekvátní léčby a lepší prognózu postiženého. Nezbytností je však znalost vhodných terapeutických postupů.

V obecném povědomí je yperit považován výhradně za bojový plyn. Díky schopnosti zastavit buněčný cyklus si však látky odvozené od yperitu našly místo i v léčbě rakoviny a staly se jedněmi z prvních cytostatik.

Jelikož otravy yperitem v České republice nejsou běžným jevem, je tato práce pojata jako rešeršní.

Pro případ akutních otrav lidí a zvířat je občanům i lékařské veřejnosti k dispozici nepřetržitá celorepubliková telefonická lékařská informační služba Toxikologického informačního centra (TIS), které spadá pod Klinikou pracovního lékařství VFN a 1. LF UK v Praze.

Telefonní čísla na TIC: **224 919 293** nebo **224 915 402**.

1 HISTORIE

Belgické městečko Yprés je od roku 1917 neodmyslitelně spjato s prvním použitím stejnojmenného bojového plynu ve válečném konfliktu. Yperit či hořčičný plyn, jak se tato látka nazývá, v té době nebyla žádnou novinkou, první zmínka je téměř o sto let starší.

V roce 1822 Belgičan **César-Mansuète Depretz** (1798 - 1863), působící jako profesor na pařížské polytechnice, popsal reakci chloridu sirnatého a etylenu za vzniku páchnoucí viskózní tekutiny, kterou bylo obtížné zapálit. Není zcela jisté, zda syntézu yperitu skutečně dokončil, jelikož nezmínil její dráždivé vlastnosti.

O necelých třicet let později francouzský chemik **Alfred Riche** (1829 - 1908) publikoval článek popisující Despreztův experiment, ovšem bez uvedení jeho citace, detailů reakce a popisu dráždivých vlastností látky.

Prvním, kdo zmínil nebezpečné vlastnosti yperitu, byl německý chemik **Albert Niemann** (1834-1861), který je známý především pro extrakci kokainu z jihoamerické koky. Rok před tímto objevem, tedy v roce 1860 následoval Despreztův postup a popsal ďábelsky páchnoucí kapalinu, která po kontaktu s kůží nejprve nezpůsobila nic, po několika hodinách se však objevilo zarudnutí a následující den puchýře, které dlouho hnisaly a obtížně se hojily. Doporučil proto velkou opatrnost při manipulaci.

Ve stejném roce jako Niemann syntetizoval a popsal vlastnosti yperitu i Brit **Frederick Guthrie** (1833-1886). Ten zašel tak daleko, že látku ochutnal a její pronikavou chuť pak přirovnal ke křenu. Následné poškození epidermis jazyka přetrvávalo "mnoho dní" a bylo bolestivé. Zjistil dále, že výpary poškozují epidermis v místech s nejtenčí kůží - tedy mezi prsty a okolo očí a na kůži zasažené tekutou formou, se vytvářely puchýře. Guthrieho popis a vlastnosti světle žluté kapaliny odpovídají látce, kterou vyráběli Britové během první světové války.

Pravděpodobně zcela nezávisle na výše zmíněných vědcích popsal výrobu yperitu v roce 1867 také německý chemik **Victor Meyer** (1848-1897). Pro jeho neznalost předchozího výzkumu svědčí dva argumenty: zaprvé vycházel z odlišných vstupních reagentů (ze sulfidu draselného a 2-chlorethanolu), a zadruhé v době vzniku publikace působil jako profesor chemie na univerzitě v Göttingenu, stejně jako o 26 let dříve Niemann. Meyerův výsledný produkt byl čistší, vysoce jedovatý, způsobující s několikahodinovým odstupem špatně se hojící rány.

Dále popsal, že zředěná látka vyvolávala záněty kůže a u pokusných králíků její výpary způsobily zápal plic končící smrtí.

Těsně před začátkem první světové války vylepšil některé kroky Meyerova postupu britský chemik **Hans T. Clarke** (1887-1972). V této době studoval v rámci stipendijního pobytu Berlíně s německým chemikem Emilem Fischerem. V laboratoři došlo k nehodě a yperit z rozbité baňky potřísnil Clarkovi nohu, ten pak strávil několik měsíců v nemocnici. Emil Fischer o tomto informoval v roce 1915 Německou chemickou společnost a předpokládá se, že na základě této informace byl yperit poprvé použit jako chemická zbraň.

Německo používalo k výrobě yperitu Meyer-Clarkův postup, spojenci byli sice schopni identifikovat Meyerem popsanou látku, ale trvalo jim rok, než její ekvivalent dokázali sami vyrobit a použít k bojovým účelům. Britský chemik Sir William Pope zdokonalil postup založený na výzkumech Despretze, Niemannů a Guthrieho, výsledný produkt je znám pod názvem levinstein. (Duchovic a Vilensky, 2007)

Po první světové válce byl hořčičný plyn ještě mnohokrát a to i navzdory Ženevskému protokolu z roku 1925 zakazujícímu užívat ve válce dusivých, otravných nebo podobných plynů a bakteriologických prostředků.

1919	Velká Británie proti Rudé armádě
1921-1927	Španělsko proti Rif revolucionářům v Maroku
1930	Itálie v Lybii
30. léta 20. století	Sovětský svaz proti Japonsku v Sin-t'iang (severozápadní Čína)
1935-1940	Itálie v Habeši (dnešní Etiopie)
2. světová válka	Polsko proti Německu, Německo proti Polsku a Sovětskému svazu, Japonsko proti Číně
1693-1967	Egypt proti Severnímu Jemenu
1983-1988	Irák proti Íránu - zde byly poprvé použity chemické zbraně proti civilnímu obyvatelstvu (1987 - Sardasht, severozápadní Írán)
1992	Arménie proti Ázerbájdžánu ve válce o Náhorní Karabach
1995-1997	Súdán proti povstalcům

2 VLASTNOSTI YPERITU

Ve své čisté formě je yperit při pokojové teplotě bezbarvou viskózní kapalinou bez zápachu, s molární hmotností 159,07 g/mol, specifickou hmotností 1.27 g/ml, teplotou tání 14°C, bodem varu 218°C a tlakem par 0,11 mm Hg při 25°C (Ghabili et al., 2011). Příměsemi se zbarvuje zbarvuje do hněda a získává vůni po česneku, křenu (Balali-Mood a Balali-Mood, 2009) nebo hořčici (Pita a Vidal-Asensi, 2010). Snadno se rozpouští v tucích, olejích, benzínu a alkoholu, ve vodě je rozpustný jen omezeně (Atsdr, 2003).

2.1 Vlastnosti v prostředí

Plynná forma je těžší než vzduch, takže se hromadí u země. V mírném podnebí, jako například v Evropě během 1. i 2. světové války, dochází k odpařování yperitu postupně, takže se prodlužuje doba možné expozice, obzvláště v uzavřených prostorech a v místech pod úrovní terénu. Naopak při vyšších teplotách během Irácko - Íránsko války v Zálivu přispělo odpařování významně ke zvýšení koncentrace rozptýlené látky (Ghabili et al., 2011).

Na povrchu půdy zůstává aktivní v závislosti na počasí jeden a více dní, doba se zkracuje v teplém a větrném prostředí (Atsdr, 2003), nebo i několik týdnů (Ghabili et al., 2011). V prostředí ale může perzistovat po řadu let i desetiletí, mnohem déle, než se původně předpokládalo. Dlouhodobé riziko s sebou přinesla likvidace yperitu po obou světových válkách, kdy byly sudy s toxickým obsahem shazovány do moře. (Ashmore a Nathanail, 2008).

Ve vodě, vzduchu i v půdě dochází k chemickému rozkladu yperitu, takže nehrozí jeho pronikání do spodních vod, či hromadění v rostlinách nebo zvířatech (Atsdr, 2003).

2.2 Letální dávka

Jedním z ukazatelů toxicity látky je tzv. LD₅₀, která označuje množství látky na kg hmotnosti, po kterém uhynie 50% z exponovaných jedinců do 24 hodin. Ve srovnání například s nervovými jedy nedosahuje yperit tak vysoké toxicity (Pohanka, 2012). Hodnoty LD₅₀ pro yperit se významně liší mezi jednotlivými druhy a v některých případech ani nejsou jednoznačné (Ghabili et al., 2011). Ve srovnání s podkožním a orálním podáním je nejtoxičtější následek yperitu při vstupu kůží. LD₅₀ u dospělých myší byla při aplikaci na kůži 5.7 mg/kg, při perorálním podání 8.1 mg/kg a při subkutánním 23 mg/kg (Vijayaraghavan et

al., 2005). Srovnáme-li podkožní toxicitu yperitu se sarinem (neurotoxin, $LD_{50} = 189\mu\text{g/kg}$), je sarin stonásobně toxicitější. Yperit však působí trvalé následky a svými mechanismy účinku se neliší od ostatních bojových látek (Pohanka, 2012).

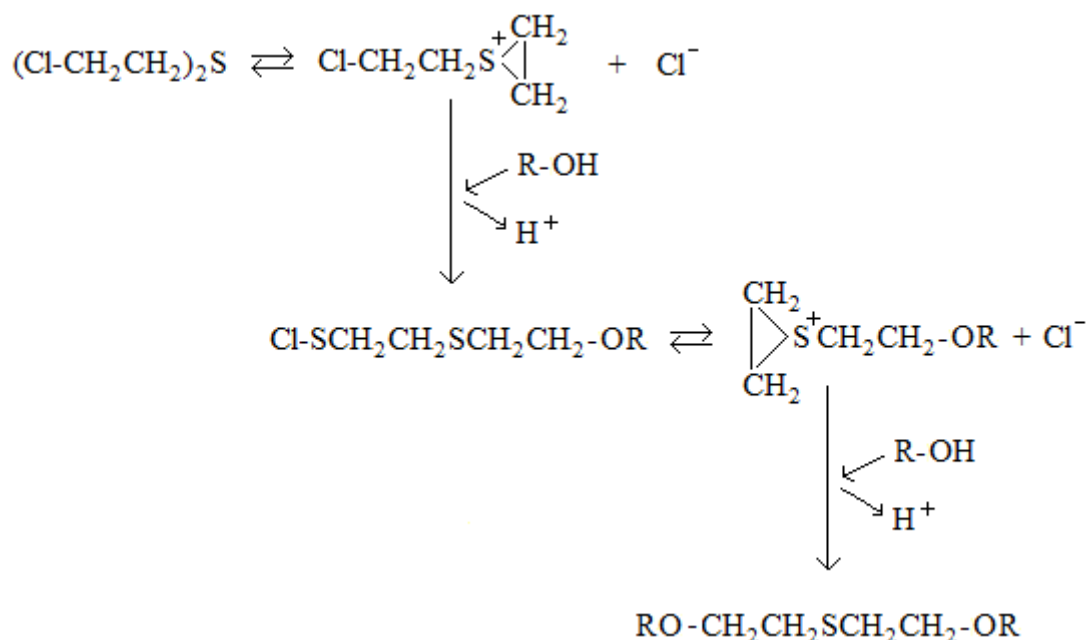
2.3 Chemické vlastnosti

Chemickou strukturu yperitu a od něj odvozených látek znázorňuje Tabulka 1. Látky jsou rozděleny do 3 hlavních skupin podle přítomného halogenu a použití. Do skupiny sírných yperitů patří nejstarší zástupce, použitý v bitvě u Yprés. Dusíkaté yperity kromě válečného využití našly své uplatnění i jako jedny z prvních cytostatik (Ghabili et al., 2011).

2.3.1 Hydrolýza a reakce s alkoholy

Při reakci s alkoholy nebo vodou dochází přechodně ke vzniku cyklických sulfoniových iontů, které mohou dále reagovat s uhlovodíky a hydroxy skupinami postranních řetězců bílkovin. Reakce probíhá pomaleji při nižším pH. Intramolekulární cyklizaci yperitu napomáhá zvýšená teplota a vodní prostředí, proto jsou jeho působením více ohroženy vlhké části těla, jako jsou oči, dýchací trakt nebo sliznice trávicí trubice (Ghabili et al., 2011).

Obrázek 1 Dva stupně hydrolýzy yperitu, výsledným produktem je thioglykol (Ghabili et al., 2011).



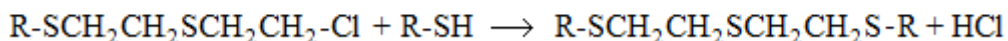
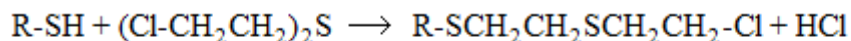
SLOŽENÍ	SYNONYMA	VZOREC
Bis(2,2'-chloroethylthio)ether (mustard gas)	Sulfur mustards - sírné yperity yperit, hořčičný plyn, sulfurd mustard, HD, LOST, MG	$(\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{S}$
1,2-Bis(2'-chloroethylthio)ethan	sesquimustard, Q	$\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Cl}$
1,3-Bis(2'-chloroethylthio)-n-propan		$\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Cl}$
2-chloroethylchloromethylthioether		$\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2-\text{Cl}$
Bis(2'-chloroethylthio)methan		$(\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S})_2-\text{CH}_2$
Bis(2'-chloroethylthiomethyl)ether		$(\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2)_2\text{O}$
Bis(2'-chloroethylthioethyl)ether	O mustard	$(\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$
Bis(2'-chloroethyl)ethylamin	Nitrogen mustards - dusíkaté yperity - vojenské užítí HN1	$(\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_2\text{CH}_3$
Bis(2'-chloroethyl)methylamin	HN2, mechloretramin, chlormethin, mustin, mustarge, NM	$(\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NHCH}_3$
Tris(2'-chloroethyl)amin	HN3	$(\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_3\text{N}$
Cyklofosfamid	Nitrogen mustards - dusíkaté yperity - terapeutické užítí Endoxan, Cytoxan, Neosar, Procytox Revimmune, Cytophospane	$(\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}-\text{P}(=\text{O})(\text{O})-\text{C}_4\text{H}_8$
Tricarboxymethylphenyl-bis(2'-chloroethyl)ethylamine	Chlorambucil	$\text{HOOC}(\text{CH}_2)_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{Cl})_2$
5-[Bis(2'-chloroethyl)amino]-1H-pyrimidine-2,6-dion	Uramustine	$(\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}-\text{C}_4\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_2$
N-3-bis(2'-chloroethyl)-1,3,2-oxazaphosphinan-2-amide-2-oxid	Ifosfamide	$(\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NH}_2$
4-[Bis(chloroethyl)amino]phenylalanin	Mephalan, Alkeran	$(\text{Cl}-\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{COOH})-\text{NH}_2$

Tabulka 1 Chemické názvy, synonyma a složení yperitu a z něj odvozených látek s vojenským i farmakologickým využitím (Ghabili et al., 2011)

2.3.2 Reakce s thioley

Při reakci s thioley dochází k alkylationi. Dva chloridové ionty yperitu mohou postupně reagovat i se dvěma molekulami thioley - a to buď stejnými nebo i různými (Ghabili et al., 2011).

Obrázek 2 Alkylatione thioley působením yperitu (Ghabili et al., 2011).



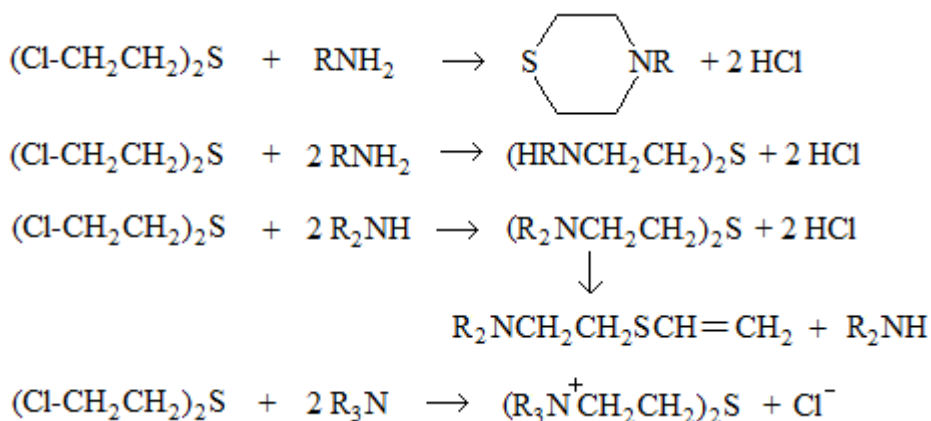
2.3.3 Oxidace

Oxidací yperitu vznikají dvě skupiny produktů - sulfoxidy a sulfony. Tyto látky se liší počtem atomů kyslíku i reaktivitou. Sulfony obsahují v molekule 2 atomy kyslíku a jsou puchýřotvorné podobně jako výchozí yperit, jejich konjugáty byly nalezeny v moči krysa, kterým byl yperit podán intravenózně. Naopak sulfoxidy s jednou molekulou kyslíku jsou mnohem méně reaktivní a představují jednu z možných cest detoxifikace yperitu v těle (Ghabili et al., 2011).

2.3.4 Reakce s aminy

Yperit reaguje s primárními, sekundárními i terciárními aminy, u proteinů a fosfolipidů tímto způsobem dochází k modifikacím (Ghabili et al., 2011).

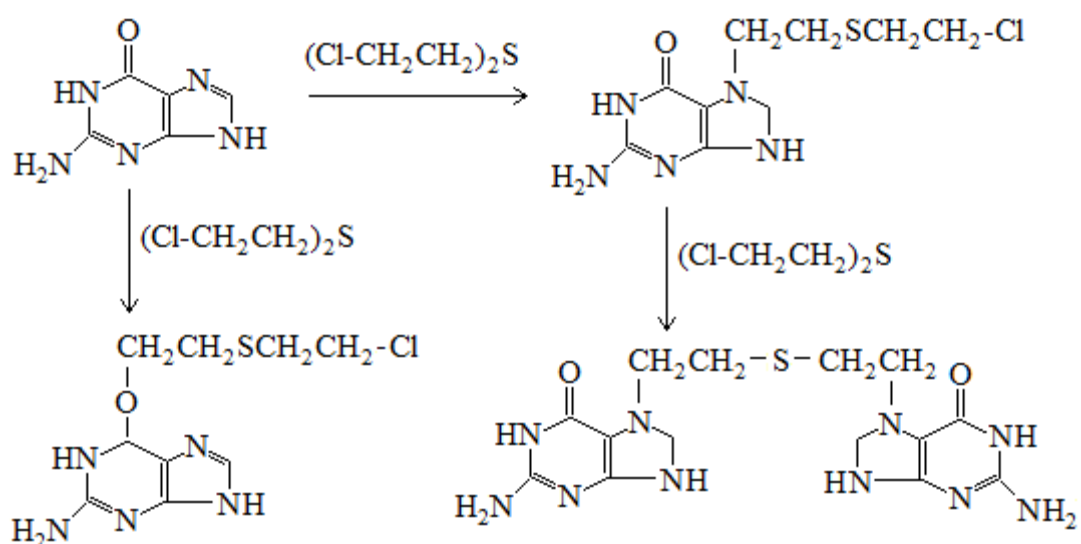
Obrázek 3 Reakce yperitu s primárními, sekundárními a terciárními aminy (Ghabili et al., 2011).



2.3.5 Reakce s purinovými a pyrimidinovými bázemi

Purinové a pyrimidinové baze jsou za neutrálního pH alkylovány především v nukleosidech, nukleotidech a nukleových kyselinách. Nejčastěji na N-7 guaninu a N1 adeninu, dále pak O-6 a N-2 guaninu a N-6 adeninu (Ghabili et al., 2011). Jak je patrné z obrázku 4, v případě nejčastější alkylace v poloze N-7 guaninu může dojít k navázání až dvou molekul guaninu na molekulu yperitu. U bakterií tento případ nastává přibližně u 17% alkyací DNA, zbylé alkylace jsou jednofunkční, ze 17% na N-3 adeninu a zbylých 65% na N-7 guaninu (Shakarjian et al., 2010).

Obrázek 4 Yperit alkyluje guanin v polohách O6 a N7 (Ghabili et al., 2011).



3 MECHANIZMY PŮSOBENÍ YPERITU

Yperit poškozuj e organizmus několika mechanizmy. Penetruje buněčné stěny, alkyluje proteiny, nukleové kyseliny (DNA i RNA), či malé molekuly jako je glutathion.

Působí i extracelulárně alkylací bazálních membrán.

Je schopen aktivací genů iniciovat zánět a apoptózu (Vidan et al., 2002).

Dalším potenciálním mechanismem buněčné smrti je rychlá inaktivace proteinů a peptidů, které obsahují sulfanylovou skupinu -SH. Příkladem je glutathion důležitý v procesu eliminace reaktivních radikálů, prevence peroxidace a ztráty integrity buněčných membrán (Balali-Mood a Balali-Mood, 2009)

Vykazuje mutagenní a potenciálně karcinogenní vlastnosti, ale především má cytotoxické vlastnosti vlivem alkylace DNA a následného propojení bazí mezi řetězci. (Ghabili et al., 2011). Yperity s jednou funkční skupinou mohou napadat a štěpit DNA ve specifických nukleotidech. Dochází však i k reakcím s RNA, proteiny a lipidy.

Má se zato, že alkylace DNA je zodpovědná za pozdní následky zasažení. Buněčná smrt následkem propojení řetězců DNA nastane až ve chvíli, kdy dojde k replikaci DNA nebo dělení buňky (Balali-Mood a Balali-Mood, 2009), je proto smrtelná pro proliferující buňky především v pozdní G1 fázi nebo S fázi. (Ghabili et al., 2011).

Mechanizmy účinků shrnuje **Obrázek 5**.

3.1 Poškození DNA a jeho následky

V závislosti na velikosti dávky yperitu dochází ke zlomům na jednom nebo obou řetězcích DNA. Buňka se s tímto poškozením snaží vyrovnat aktivací reparačních mechanismů.

3.1.1 Aktivace PARP

Pro možné opravy DNA je zásadní aktivace poly(ADP-riboza) polymerázy, zkráceně PARP. V případě, že je poškození DNA příliš rozsáhlé, umožňuje PARP zároveň zahájení programované smrti buňky, tzv. apoptózy. Mohutná aktivace PARP je ale však hlavní příčinou toxicity yperitu (Pohanka, 2012). Vede totiž ke snížení intracelulární hladiny koncentrace nikotinamid dinukleotidu (NAD), který se účastní mimo jiné glykolýzy, procesu

nezbytného pro vznik ATP. Tento efekt je zesílen faktem, že ke zvýšení hladiny NAD je nutná právě ATP. Vyčerpání poolu ATP tak vede k buněčné smrti cestou nekrózy a lýzy buňky (Ghabili et al., 2011).

Jak bude popsáno dále, lýza buněk vede k aktivaci makrofágů a následnému rozvoji zánětu (Ghabili et al., 2011).

3.1.2 Aktivace p53

Další mechanismus aktivovaným poškozenou DNA je systém zodpovědný za zastavení buněčného cyklu a opravu DNA. Pokud je poškození neopravitelné, dochází k inaktivaci prostřednictvím apoptózy. Zásadní pro aktivaci opravných mechanismů je protein p53. Jak ukázaly studie na systémech s chybějícím p53 a jinými enzymy nezbytnými pro opravu poškozené DNA, k usmrcení buněk s nedostatečným reparačním mechanismem stačí podstatně nižší dávka yperitu (Ghabili et al., 2011).

3.2 Oxidativní stres

Mezi vědci nevládne jednoznačná shoda na tom, jaká je role oxidativního stresu za fyziologických a patologických podmínek. Oxidativní stres každopádně zvyšuje toxicitu yperitu. Jeho vliv je tkáňově specifický a působí dvěma mechanismy.

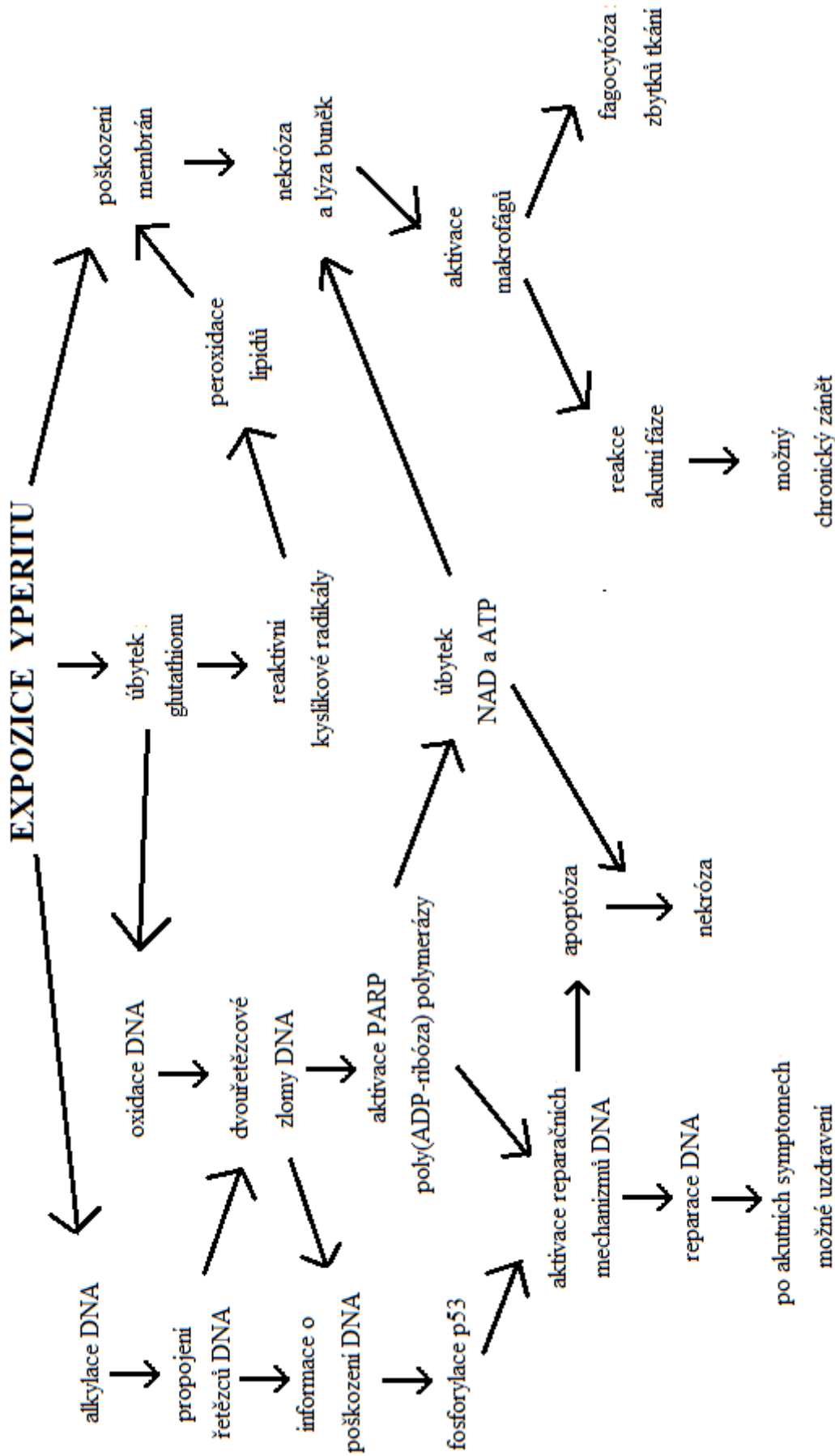
První připomíná zánět, kdy podobně jako v počátečních fázích infekčního onemocnění, dochází několik hodin po expozici za účasti aktivovaných neutrofilů k oxidativnímu vzplanutí. Tato reakce může být potlačena protizánětlivou terapií.

Druhý mechanismus připomíná poškození DNA. Nárůst hladiny reaktivních forem kyslíku se týká nedostatku ATP po hyperstimulaci PARP. Nedostatek ATP vede následně ke snížení hladiny buněčných antioxidantů (Pohanka, 2012).

3.3 Zánět

Produkce markerů zánětu začíná v poškozených místech již krátce po expozici, jedná se zejména o cyklooxygenázu 2 (COX 2), tumor necrosis faktor α (TNF α) a inducibilní NO syntasu (iNOS), později se objevují prozánětlivé cytokiny jako interleukin 1, 6 a 8 (IL 1, IL 6, IL 8). Podstatnou roli v imunitní odpovědi hrají T-lymfocyty, jejich CD4+ a CD8+ formy byly popsány v poškozených tkáních (Pohanka, 2012).

Obrázek 5 Mechanizmy působení yperitu na buňky (Ghabili et al., 2011)



3.4 Mutagenita a genotoxicita

Yperit indukuje chromozomové aberace u mnoha druhů buněk. Chromozomové abnormality byly poprvé popsány u octomilek (*Drosophila melanogaster*). Modifikace DNA závisí na dávce yperitu. Typy genetických změn zase závisí na aktuální fázi buněčného cyklu, podobně jak tomu je u ozáření.

Chromozomové aberace byly popsány u bobu obecného (*Vicia faba*) a vačnatců. Zvýšený výskyt záměn sesterských chromatid v lymfocytech periferní krve byl zjištěn také u rybářů vystavených působení yperitu z dřevných sudů, které byly po druhé světové válce shazovány do moře.

Hořčičný plyn indukuje i mutace, a to u octomilek, u L5178Y buněk myšího lymfomu, na plísni *Neurospora crassa*, nebo u rodu *Salmonella*. Efekt opět závisí na dávce a mutagenita je srovnatelná s ozářením. (Ghabili et al., 2011).

3.5 Teratogenní účinek

Vliv sirných yperitů na vývoj plodu nebyl prokázán, nicméně dusíkaté yperity teratogenní účinek mají (Ghabili et al., 2011)..

4 OSUD YPERITU V ORGANIZMU

Obvyklými branami vstupu jsou kůže, dýchací trakt, oči a pokud je pozřena kontaminovaná potrava, tak i távicí trakt.

Při aplikaci na kůži se asi 80% yperitu vypaří, 10% zůstane na kůži a zbylých 10% je vstřebáno systémově a je distribuováno do různých tkání. Při pokusech s intravenózním podáním yperitu králíkům, látka pronikla do celého těla, s vyššími koncentracemi v játrech, ledvinách a plicích. Přibližně 20% bylo vyloučeno během 12 hodin a většina do 3 dnů. Při pokusech na psech bylo dosaženo rovnováhy mezi tkáňovou a intravenózní koncentrací během 5 minut (Ghabili et al., 2011).

Při podání radioaktivně značeného yperitu terminálně nemocným rakovinou, došlo k odstranění z krve během několika minut. Většina látky byla během 24 hodin vyloučena močí (Balali-Mood a Balali-Mood, 2009).

4.1.1 Distribuce v těle

Jak již byly zmíněno, distribuce yperitu po těle je velmi rychlá, probíhá během necelých 6 minut, poločas rozpadu se pohybuje těsně pod 4 hodinami a prakticky se neliší při intravenózním i perkutánním podání (Balali-Mood a Balali-Mood, 2009).

Ve studiích s yperitem s radioaktivně označenou sírou ^{35}S byly nejvyšší hladiny radioaktivity zjištěny v oblasti nosu, dále v ledvinách, játrech, střevě a ve slinných žlázách. Zvýšené hladiny byly přítomné i v centrálním nervovém systému, zejména v granulózní vrstvě mozečku. Lehká akumulace byla patrná i ve stěnách velkých arterií štítné žlázy. Aktivita ve zbytku těla byla velmi podobná. Nejnižší koncentrace izotopu byla pozorována v chrupavkách a tvrdých tkáních, jako jsou kosti a zuby (Clemedson et al., 1963).

Nehydrolyzovaný yperit může být detekovatelný v mozkové a tukové tkáni u člověka i několik dní po expozici (Balali-Mood a Balali-Mood, 2009).

4.1.2 Degradace v těle

Degradace probíhá dvěma hlavními mechanismy - hydrolýzou a konjugací, výsledné produkty odcházejí z těla společně s močí.

Dvě studie na krysách ukázaly, že konjugace s glutathionem je důležitější než jejich hydrolýza.

Hlavním produktem hydrolýzy yperitu jsou thiodiglykoly a jejich deriváty.

Jak ukazují pokusy na zvířatech, většina vstřebané látky, asi 60%, je během 24 hodin vyloučena močí (Balali-Mood a Balali-Mood, 2009).

Metabolity yperitu v moči zahrnují asi (Ghabili et al., 2011):

- 15% thiodiglykolu a jeho konjugátů
- 45% konjugátů glutamin-bis(β -chloroethyl sulfidu)
- 7% konjugátů glutamin-bis(β -chloroethyl sulfonylu)
- 8% bis(β -chloroethyl sulfonylu) a jeho konjugátů

Při nehodě v laboratoři došlo k náhodné expozici pracovníka 5% roztoku yperitu. Zasažený byl následně instruován ke sběru moči, nejvyšší rychlost exkrece thiodiglykolů však byla patrná až třetí den po expozici (Jakubowski et al., 2000).

5 KLINICKÁ MANIFESTACE:

Doba a intenzita nástupu příznaků závisí na množství yperitu, kterému byl postižený vystaven. Během první hodiny nebývají patrné obvykle žádné příznaky, byly však zaznamenány ojedinělé případy nauzey, zvracení nebo zánětu spojivek. Zasažení velmi vysokými dávkami může vést ke křečím a komatu.

Dojde-li k zasažení plynem, bývá doba do nástupu prvních příznaků delší než při zasažení kapalinou (Ghabili et al., 2011).

Časový průběh a závislost na velikosti expoziční dávky přibližují tabulka 2 a 3.

Expoziční dávka (mg/min/m³)	Následky
50	počínající bolest očí
100 - 400	počínající respirační a kožní poškození
200 - 1.000	počínající popálení kůže

Tabulka 2 Následky podle velikosti expoziční dávky (Goverman et al., 2014)

Nástupu příznaků zpravidla předchází latentní asymptomatická perioda, jejíž délka závisí na rozsahu a intenzitě expozice, obvykle trvá do 4 - 12 hodin.

V průběhu 2 - 6 hodin od expozice (záleží na koncentraci a formě) se objevují typicky: bolesti hlavy, únava, nauzea, bolestivý zánět očí doprovázený fotofobií, zčervenání tváře a krku, bolestivost v krku, dále tachykardie a zrychlené dýchání

V následujících 6-24 hodinách se výše zmíněné příznaky zhoršují, dochází navíc k zánětu kůže a tvorbě puchýřů.

Během dalších 24 hodin puchýřů přibývá, objevuje se produktivní kašel s hnisem a nekrotizovanými epitelii.

Po 4-5 dnech vlivem dysfunkce kostní dřeně bývá patrná anémie a neutropenie (snížení počtu neutrofilních granulocytů, jednoho z typů bílých krvinek)

Ve vážných případech postižený po několika dnech nebo týdnech umírá, v méně závažných případech se postižená místa hojí pomalu, ale s vysokým rizikem infekce a sepse, podobně jak u popálenin (Ghabili et al., 2010).

Doba od expozice	Symptomy a účinky
30 - 60 minut	nauzea, zvracení, bolest očí
2 - 6 hodin	bolest očí, slzení, fotofobie, sekrece z nosu, kýčání a bolest v krku
6 - 24 hodin	erytém, chrapt, neproduktivní kašel, ztráta hlasu
24 - 48 hodin	tvorba puchýřů, produktivní kašel, maximální efekt na očích
2 - 6 dnů	začíná uzdravování očí, hyperpigmentace, sekundární infekce
6 dnů - 6 měsíců	ustálení stavu

Tabulka 3 Časový průběh následků a dějů od expozice (Balali-Mood a Hefazi, 2005).

6 PREVENCE A OPATŘENÍ PO ZÁSAHU

6.1 Ochrana jako prevence

V rámci prevence je důležité uvědomit si nebezpečí sekundární expozice při kontaktu s postiženými jedinci a věcmi, jak k tomu docházelo během první světové války, kdy kontaminovaní vojáci po návratu do zákopu vystavili působení yperitu své kolegy (Cook, 1998).

Ochrana před působením yperitu poskytne látka a kůže pouze na pár hodin, několikahodinovou ochranu poskytne gumový oděv (Safarinejad et al., 2001). Hrozí-li nebezpečí vystavení působení yperitu, je vhodné se chránit plynovou maskou, protichemickým oblekem, rukavicemi a holinkami. Místa, kde dochází k překryvům a přechodům částí ochranného oděvu, jako jsou zápěstí, kotníky, pas a krk, je dobré chránit kožními protektivy, například butylkaučukem nebo rukavicemi a botami z PVC (Poursaleh et al., 2012a).

Byly vyvinuty také speciální vojenské obleky, nesoucí na svém povrchu vrstvičku aktivního uhlí, která pronikající yperit absorbuje. Svého nositele chrání po dobu přibližně 6 hodin od zasažení. (Goverman et al., 2014).

6.2 Dekontaminace

Pokud dojde k zasažení yperitem, je rychlá dekontaminace nezbytným předpokladem zlepšujícím prognózu uzdravení. Až 24 hodin po zasažení lze totiž v zasažené kůži nalézt rezervoáry yperitu. Předpokládá se, že představují až 35% celkové absorbované dávky. Účinná dekontaminace je proto nezbytností (Paromov et al., 2007).

Prože je yperit téměř nerozpustný ve vodě, je nutné zničit nejen zasažené oblečení, ale i potřísněné šperky.

Při zasažení očí je doporučeno opakovaně hojně proplachovat vodou nebo fyziologickým roztokem (Goverman et al., 2014).

Kůži je vhodné omývat velkým množstvím teplé vody za použití jemného mýdla a šamponů. Zvýšenou pozornost je třeba věnovat oblastem s vyšší potivostí, tedy podpaží, tříslům a okolí konečnicku (Poursaleh et al., 2012a).

Jiným možným postupem je omývání nejprve 5 minut vodou a mýdlem, následně 20 minut 2% roztokem thiosíranu sodného, nakonec pak dalších 5 minut vodou a mýdlem. Je-li velké množství obětí, doporučuje se omývat pouze 5 minut 2% roztokem thiosíranu sodného (Safarinejad et al., 2001).

Je možné použít i různé absorpční zasypy, například pudr, mouku, valchářskou hlinku (Fuller's earth, vzorec NaClO), které je vhodné nasypat na postižená místa a následně setřít vlhkou gázou (Goverman et al., 2014).

Jako absorbenty je možné využít například například aktivní uhlí nebo mastek (Poursaleh et al., 2012a).

Dalším způsobem je deaktivace yperitu pomocí chloridových iontů, k dekontaminaci se používá chloraminový prášek a 0,5% roztok chlornanu sodného, obojí používané obvykle jako dezinfekce (Goverman et al., 2014). Další možností je kombinace chloridu vápenatého a oxidu hořečnatého (Safarinejad et al., 2001). Hydrolýza může proběhnout i za použití 0,5% roztoku chlornanu vápenného (Poursaleh et al., 2012a).

Jako další alternativou k dekontaminaci byla zmíněna i speciální tělová mléka a Ambergard XE-555 Resin (Paromov et al., 2007).

Armáda Spojených států vyvíjí soupravy na dekontaminaci kůže, označované M258A1, které obsahují dvě sady po dvou ubrouscích - jedna sada je napuštěna fenolem a hydroxidem, druhá obsahuje chloramin (Goverman et al., 2014).

6.3 Příklady komplexního ošetření po zásahu

Ošetření: Pokud pacient vykazuje známky obstrukce horních cest dýchacích (např. stridor), doporučuje se okamžitá endotracheální intubace. Je-li přítomen otok, znemožňující intubaci, přistupuje se k tracheotomii.

Při postižení kůže je zásadní co nejrychlejší odstranění yperitu, jelikož se během minut naváže do tkání. V modelech na zvířatech se osvědčilo podání scavengerových receptorů pro yperit, antioxidantů, prekurzorů NAD⁺, inhibitorů polymeráz a kortikosteroidů. Bohužel zatím neexistuje žádné schválené antidotum.

Zvýšení šance na přežití a snížení patologických účinků na orgány bylo zjištěno při parenterálním podání thiosulfátu (3.000 mg/kg), vitamínu E (20mg/kg) nebo kortikoidu

dexametazonu (8 mg/kg). Tato trojkombinace ukázala nejúčinnější, pokud je podána do 15 minut od expozice. Thiosulfát působí jako scavenger (vychytává yperit), vitamin E je antioxidant a kortikosteroidy působí inhibiči aktivity lipooxygenázy a tím následně i snížení syntézy prostaglandinů a leukotrienů, zodpovědných za imunitní reakci. (Goverman et al., 2014)

Jiným celkovým přístupem je po omytí doporučená infuze thiosíranu sodného (500 mg/kg/den) po dobu prvních 48 hodin. Dále N-acetyl-L-cystein orální cestou po dobu 10 dní s dávkováním - jednorázově 10 g, po 2 hodinách 5 g a následně každé 4 hodiny 5 g. Léčba thiosíranem způsobuje methemoglobinemii, proto je vhodné podat 1000 mg vitaminu C každých 6 hodin. Pro zrychlení exkrece yperitových metabolitů je podáván první 3 dny furosemid (Safarinejad et al., 2001).

7 POSTIŽENÉ ORGÁNY

Největší poškození po expozici yperitu postihuje oči, kůži a respirační trakt, nejsou to však jediné zasažené orgány.

7.1 Kůže

Rozsah poškození závisí na expoziční dávce, začíná lehkým zarudnutím a otoky následované tvorbou puchýřů, v nejtěžších případech můžeme pozorovat rozsáhlé puchýře a četné nekrózy.

Množství yperitu a jeho forma mají bezprostřední vliv na klinické příznaky a tím i závažnost poranění, jak přibližuje Tabulka 4.

PORANĚNÍ KŮŽE	Klinická manifestace	Mechanismus poranění
mirné poranění	erytém, edém, první stupeň popálenin	dávky z okolí - 50 mg/min/m ³ nebo přímá aplikace 0.1-1.0 mg/cm ² tekutiny
střední poranění	těžké edémy a zpuchýřování	přímá aplikace 1.0 - 2,5 mg/cm ²
těžké poranění	úplná nekróza kůže obklopená šřícemi se puchýři	dávky z okolí - 200 - 1000 mg/min/m ³ nebo přímá aplikace více než 2,5 mg/cm ² tekutiny

Tabulka 4 Závažnost poranění a jeho klinická manifestace v závislosti na množství a formě yperitu (Goverman et al., 2014)

7.1.1 Histologické změny

V kůži zasažené yperitem probíhají následující histologické změny:

Během 3-6 hodin po expozci, kdy se objevuje erytém, dochází v keratinocytech bazální laminy k pyknotizaci jader, následuje disperze chromatinu v buňce a formování cytoplazmatických vakuol. Progrese poranění zvyšuje počet zasažených keratocytů, dochází k degeneraci bazálních buněk provázenou tvorbou extra a intracelulárních vakuol, rozrušením jejich vrstvy a odloučením eipidermis (pokožky) od dermis (škáry) (Shakarjian et al., 2010).

Klinický obraz odpovídá subepidermálním puchýřům s částečnou dermální a epidermální nekrózou (Goverman et al., 2014).

I čtyři týdny po expozici je stratum corneum epidermis stále poškozeno, chybí vlasové folikuly a je přítomna hyperplazie epidermis (Dachir et al., 2012).

7.1.2 Puchýře

Typickým projevem jsou kopulovitě vyboulené puchýře o poloměru 0,5 - 5 cm (Poursaleh et al., 2012a).

Obvykle vznikají na místech původních erytémů, nicméně je možný i jejich výskyt na nezasazených částech těla. Nikdy se netvoří na dlaních a ploskách nohou. Obsahují nejprve čirou, později slámově žlutou tekutinu, která po 24 hodinách získává gelovitý charakter. Tato vlastnost má zásadní vliv na hojení, jelikož zhuštěný obsah puchýře silněji přilne ke kožnímu lůžku, hojení je delší, přibližně 4 - 6 týdnů. Dojde-li k drenáži do 24 hodin, zkrátí se doba hojení na 1 - 2 týdny (Goverman et al., 2014).

Puchýře samy o sobě nejsou bolestivé, ale mohou být nepohodlné a vyvolávat pocit napětí. Ke zvýšené tvorbě dochází na teplých a vlhkých částech těla, zejména v podpaží, na genitáliích a pod přiléhavým oblečením (Balali-Mood a Hefazi, 2005).

Obrázek 6 Kanadský voják se zotavující se po zásahu yperitemem, patrné jsou puchýře v podpaží (Cook, 1998)



Vzniknou-li rozsáhlé ploché puchýře, mohou společně splývat a následně může dojít k tzv. Nikolského příznaku, kdy se epidermis odlupuje ve velkých plátech. Kožní lůžko v takovémto případě mokuje, podobně jako u opařenin. Prodloužení doby hojení s sebou nese i zvýšené riziko vzniku sekundárních infekcí, navíc se u pacientů často vytvářejí nestabilní jizvy, velmi náchylné k odlupování i při působení minimálních sil (Goverman et al., 2014).

Při rozpadu velkých puchýřů dochází kolem po 72 hodinách k nekróze, následně se tvoří příškvarky jako u popálenin. Mezi 4. a 6. dnem se olupují a zanechávají po sobě pigmentové jizvy, patrné kolem 19. dne. Ztmavnutí kůže je způsobeno zvýšenou melanogenezí typicky přítomnou na postižené kůži a okraji puchýřů (Balali-Mood a Hefazi, 2005).

7.1.3 Hojení

Poranění kůže se obvykle hojí bez zjizvení nebo s minimálními jizvami.

V průběhu zotavování se však může objevit kopřivka, její patofyziologie doposud není objasněna, může zahrnovat hypersenzitivní reakci, uvažuje se i o psychickým přispění.

Dny nebo týdny po zasažení dochází k odlupování kůže, dříve postižené erytémem.

Velmi vzácně mohou vzniknout i vážné formy odlupování kůže, například exfoliativní erythroderma (Goverman et al., 2014).

7.1.4 Pozdní komplikace

Po působení yperitu na kůži jsou běžné i pozdní následky. Podle frekvence výskytu jsou to: svědění, xeróza, ekzém, popáleniny, hyper a hypopigmentace, jizvy a drobné angiomy (Firooz et al., 2011).

Svědění

Svědění významně ovlivňuje kvalitu života lidí zasažených yperitem. Mechanismus vzniku není zcela znám, původ může být v kůži, v CNS nebo v obojím. Vzhledem k tomu, že řada pacientů trpí úzkostmi a depresemi, je možné i psychogenní přispění (Firooz et al., 2011).

Xeróza

Ke zvýšeným transepidermálním ztrátám vody dochází při poškození stratum corneum, hlavní bariéry kůže proti vysychání. Z chemických látek jsou součástí stratum corneum ceramidy, mastné kyseliny a cholesterol. Přesný mechanismus poškození opět není znám (Firooz et al., 2011).

Hyperpigmentace

Především u osob s tmavší pletí mohou prozánětlivé cytokiny a mediátory indukované yperitem aktivovat melanocyty, které jsou zodpovědné za následnou hyperpigmentaci.

Hygroskopické změny bazální membrány kůže mohou způsobovat pigmentové změny i v podkoží. Zvýšená hladina melaninu v kůži byla podobná i u pacientů s chronickou dermatitidou, což zvyšuje roli chronického zánětu, svědění a exkoriace při vzniku hyperpigmentace (Firooz et al., 2011).

Hypopigmentace

Pokud dojde následkem působení yperitu k destrukci melanocytů, můžeme pozorovat hypopigmentaci (Firooz et al., 2011).

Změny pigmentací a jejich rozsah se mohou lišit podle lokalizace (Emadi et al., 2008):

1. Pozánětlivé hypo a/nebo hyperpigmentace v místech předchozích lézí
2. Sekundární hypo a/nebo hyperpigmentace okolí puchýřů až mírný zánět v místech bez předchozí léze
3. Generalizovaná hyperpigmentace postihující veškerý kožní povrch těla
4. Generalizované hypo a hyperpigmentové makuly a skvrny připomínající pityriasis versicolor
5. Hyperpigmentové léze v oblastech vystavených trvalému tlaku
6. Zřídka se mohou opožděně objevit purpura a ekchymóza.

Na obrázku 6 vidíme vlevo hřbet ruky po zásahu yperitem, vpravo pak pozánětlivou hypopigmentaci v místě původního puchýře s hyperpigmentací v okolí puchýře

Obrázek 7 Puchýř na dorzu levé ruky a změna pigmentace po 3 týdnech (Goverman et al., 2014)



Jizvy

Objevují nejvíce na obličeji, krku, podpaží v tříslech a na zevním genitálu. Vznikají v místě původních puchýřů a jsou typické atrofií kůže, změnami cév, hyper a hypopigmentacemi (vzhledu soli a pepře), ztrátou vlasů a ostrůvky normální kůže s nepravidelnými okraji (Firooz et al., 2011).

Třešňové angiomy

Stařecké angiomy, anglicky nazývané cherry angioma, třešňové angiomy, jsou ostře ohraničené, polokulovité papulky velikosti obvykle několika milimetrů (Topinková, 2006). U pacientů zasažených yperitem se zvýšil jejich počet i průměr papulek (Firooz et al., 2011).

Rakovina kůže

Yperit je známý karcinogen. U dělníků vystavených dlouhodobému působení yperitu se vyskytovaly nejčastěji bazocelulární karicnomy a Bowenova dermatóza a spinocelulární epiteliomy - a to i na nezasazené kůži (Firooz et al., 2011).

Není však úplně jasné, jestli se rakovina kůže vyvíjí jako přímý následek expozice yperitu, nebo kvůli chronickým kožním ulceracím (Poursaleh et al., 2012a). Nicméně poměr počtu případů bazocelulárního a spinocelulárního karcinomu vzniklých na zjizvené tkáni je úplně opačný u skupiny osob zasažených yperitem než u těch nezasazených (Pita a Vidal-Asensi, 2010).

Je velmi pravděpodobné, že po jednorázové expozici vznikají ložiska rakoviny na místech chronických ran a jizev, zatímco dlouhodobá expozice vede ke vzniku rakoviny na jakémkoliv exponovaném místě (Poursaleh et al., 2012a).

7.1.5 Léčba

Jak bylo zmíněno výše, pro úspěšné zásadní je rychlá dekontaminace. Následná léčba zahrnuje ošetření akutních komplikací a terapii pozdních příznaků.

Přehled používaných preparátů shrnuje velmi přehledně Poursaleh (2012):

7.1.5.1 Akutní komplikace

Akutní komplikacemi jsou především svědění, edém a bolest. Od počátku léčby je však nutné myslet i na terapii sekundární infekce.

Svědění

Kalamin - snižuje svědění

Mentol a fenol - zvyšují senzitivitu chladových receptorů, lokálně zvyšují průtok krve, blokují sodné kanály kosterního svalstva a neuronů

Edém a bolest

Indometacin - protizánětlivý, inhibitor proteázy, snižuje nekrózu epidermismální nekrózu

Pentamid, trifluoperazin, thioridazinová anestetika (lidokain, benoxi) - antagonisté kalmodulinu

Nikotinamid - snižuje aktivaci PARP, úbytek NAD a formaci mikrovesikulů - používá se ve fázi erytému, ale nejeví se úplně efektivní

Bolest

Karbamazepin - snižuje neuropatickou bolest

Sekundární infekce

Sulfamylon (mafenid acetát) - antiseptický

Silvaden nebo Flarmazin (Sulfadiazin se stříbrem) - antiseptický

Inadine - antiseptický

Bacitracin se zinkem - antiseptický

7.1.5.2 Chronické svědění

Svědění snižuje významně kvalitu života postižených.

Lékem první volby je aplikace nízké dávky lokálních kortikosteroidů. Efekt není příliš výrazný, je-li svědění slabé, či lokalizované na senzitivních místech jako je obličej nebo genitálie (Firooz et al., 2011).

Podání lokálních steroidů a nesteroidních antiflogistik krátce po expozici yperitu vede ke zmírnění kožních následků. Nicméně tyto léky mají při dlouhodobém používání významné vedlejší účinky.

Další léčiva vykazují pomalejší nástup účinků a vyžadují dlouhodobější terapii (Poursaleh et al., 2012a). Patří mezi ně i kombinace 1% fenolu a 1% mentolu (Panahi et al., 2007), za zmínku stojí výzkum účinků kapsaicinové mastí, která sice zmírňovala svědění, suchost pokožky, její šupinatost a olupování, ale část pacientů referovala o nesnesitelném zápachu (Panahi et al., 2008).

lokální kortikosteroidy - snižují zánětlivou a imunologickou odpověď organismu

Mentol a fenol - zvyšují senzitivitu chladových receptorů, lokálně zvyšují průtok krve, blokují sodné kanály kosterního svalstva a neuronů

Kapsaicin - snižují sérovou hladinu substance p

Unna's boot (bandáž s Kalaminem a oxidem zinečnatým) - snižuje úpornost svědění

Pimekrolimus - snižuje syntézu zánětlivých cytokinů

Takrolimus - snižuje syntézu zánětlivých cytokinů

Cetirizin - h₁ antihistaminikum, snižuje krutost svědění

Hydroxyzin - h₁ antihistaminikum, snižuje krutost svědění

Doxepin - tricyklické antidepresivum, snižuje krutost svědění

7.1.5.3 Xeróza, ekzémy a hypersenzitivita

K častým kožním následkům po zasažení yperitem náleží přecitlivělost na vlivy prostředí, jako je teplo, chlad a vítr.

Pro zlepšení kvalitu života je ale důležitější vhodné ošetření xerózy a ekzémů. Kromě výše zmíněných mastí a olejů je nezbytné o postiženou kůži vhodně pečovat. Není doporučeno koupání v teplé vodě ani plavání chlorované vodě. Po koupání je vhodné pleť ošetřit olivovým olejem a glycerinem. K mytí je vhodné používat velmi jemná mýdla, např. syndet mýdla. Oblečení by mělo být z lehké bavlny, aby umožňovalo pocení. V zimě je zase doporučeno zvlhčovat vzduch v místnostech pobytu (Firooz et al., 2011).

Emolienty - snižuje transepidermální ztrátu vody a suchost pokožky

Eucerin - snižuje transepidermální ztrátu vody a suchost pokožky

Xeroform petrolatum - mastný tyl s 3% bismuth tribromfenátem - snižuje suchost pokožky, obvazuje

Scarlet red ointment - snižuje suchost pokožky, obvazuje

7.1.5.4 Hojení ran

1-alfa, 25(OH)₂D₃ - reguluje indukci IL-8 a IL-6

hydrogely s Doxycyklinem - zmírňují dehydrataci

hydrogely a hydrokoloidy - zmírňují dehydrataci

mírné chlazení (5 - 10°C) - snižuje závažnost zranění způsobených yperitem (2 - 4 hodiny od expozice)

laserová ablace s nebo bez přípravy na kožní štěpy - zrychluje léčení hlubokých kožních poranění

celková tangenciální excize s kožním štěpem - zrychluje léčení hlubokých kožních poranění
částečná excize bez kožního štěpu - zrychluje léčení hlubokých kožních poranění
zinek, měď, selen, vitamíny A, C, E - zvyšují hladinu antioxidantů

7.2 Respirační trakt

Stejně jako u ostatních systémů, rozsah poškození respiračního traktu závisí na velikosti absorbované dávky. Při malé expozici se nejprve objevují bolesti v nose a nosních dutinách, během 4 - 16 hodin se postupně zesiluje sekrece z nosu a kýchání, úpornou rýmu může provázet krvácení z nosu (Balali-Mood a Hefazi, 2005).

Inhalace vysokých dávek aerosolu hořčičného plynu nebo jeho výparů může vést k rychlému dechovému selhávání a v závislosti na množství a rozsahu působení i k smrti. Nejprve nastupuje tracheobronchitida s nespecifickými symptomy jako jsou bolesti v krku, chrapot, tlak na hrudi a neproduktivní kašel. Po následujících 12 hodinách se dostavuje bolest nosních dutin, tachypnoe, bronchospasmus a produktivní kašel vyvolaný zvyšující se sekrecí a nekrotizujícím respiračním epitelem. Další expozice může vést k sekundárnímu zápalu plic, hemorragickému plicnímu edému a respiračnímu selhání během 24 - 48 hodin (Goverman et al., 2014).

Bronchopneumonie může skončit smrtí kdykoliv mezi druhým dnem a čtvrtým týdnem. Nekróza sliznice plic spojená se zánětem může u těžkých případů vést k vytvoření membrány podobné pablánám zášrtu, která může přepažit dýchací cesty nebo se oddělit a zablokovat dolní cesty dýchací (Balali-Mood a Hefazi, 2005). Membránu tvoří fibrinové materiály, které nejsou degradovány díky řadě antifibrinolytických mechanismů (Rancourt et al., 2014) rancou.

Chronická plicní manifestace zahrnuje chronickou bronchitidu, bronchiektázii (rozšíření bronchů), syndrom reaktivní dysfunkce dýchacích cest a emfyzém.

Existují důkazy pro tvrzení, že s odstupem 20 let dochází u zasažených osob ke zvýšení incidence rakoviny plic (Goverman et al., 2014). Především u nekuřáků dochází k objevení rakoviny v nižším věku (Hosseini-khalili et al., 2009).

Pozdní následky se u zasažených v Íránsko-Irácké válce projevovaly v nejmenší míře v 1. roce po expozici, nejhojněji v 7. roce od expozice, sledování byli 13 let (Zarchi et al., 2004).

Postižení respiračního traktu po zasažení yperitemem je tou nejzávažnější komplikací s nejčastější příčinou smrti a trvalými následky. Výzkumům byla proto věnována velká pozornost. Jak se zjistilo, zasažení netrpěli plicní fibrózou, kromě osob s respiračním selháním nebyla v jejich arteriální krvi patrná hypoxie nebo hyperkapnie, nebyl přítomen emfyzému. Hlavním pozdním následkem je stav blízký chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN, chronic obstructive pulmonary disease, COPD), srovnáván byl i s obliterující bronchiolitidou (BO, bronchiolitis obliterans). Jelikož odlišnosti od CHOPNu i BO byly zásadní, bylo postižení plic následkem působení hořčičného plynu označeno novým termínem "**yperitové plíce**" (Ghanei a Harandi, 2011).

Častým následkem expozice yperitu jsou noční hypoxie a spánkové poruchy (Vahedi et al., 2014).

Kromě biologických markerů lze kvantifikovat poškození plic pomocí spirometrie, ačkoliv neexistuje univerzální pravidlo pro interpretaci (Rouhi a Ganji, 2010).

7.2.1 Mechanizmy působení

Srovnáme-li yperitové plíce s CHOPN a OB, je nutné zmínit 4 základní mechanismy působení - zánět, zvýšenou proteolytickou aktivitu, oxidativní stres a apoptózu. Ne všechny zmíněné mechanismy jsou však typické pro plicní následky zásahu yperitemem.

7.2.1.1 Zánět

Zánět hraje hlavní roli u celé řady chronických plicních onemocnění, jako jsou astma a CHOPN, markery zánětu, především IL-8 a IL-6 sloužící k diagnostice a zhodnocení aktivity onemocnění. Dalšími používanými markery zánětu jsou C-reaktivní protein (CRP), objevující se u CHOPN nebo revmatoidní faktor (RF) spojený se závažností plicního onemocnění.

Role fibrózy plic u osob zasažených yperitemem byla dlouhodobě příčinou konfliktů.

Původně byla potvrzena pozitivní korelace mezi závažností onemocnění a hladinou vysoce senzitivního CRP (hs-CRP). Při vřetení vzorku z bronchoalveolární laváže (BAL) byla zjištěna velká podobnost buněčného materiálu se vzorkem osob s idiopatickou plicní fibrózou, nicméně obsažené cytokiny, TNF α a IL 12 neodpovídaly pacientům s bronchiektázií. Závěrem tedy bylo, že osoby zasažené yperitemem následně trpí vznikem plicní fibrózy a její rozvoj je závislý na expoziční dávce. Komplementární studie však úlohu plicní fibrózy zavrhl.

Současné studie potvrdily asociaci sérových hladin IL-8, IL-6, CRP a RF s dlouhodobými plicními obtížemi, překvapivě naopak zjistily významné snížení hladiny IL-6 a IL-8 u osob zasažených yperitem ve srovnání s osobami nezasaženými, nebyl také žádný vztah mezi hladinou IL-8 a plicními symptomy (chronický kašel, sputum, hemoptýza a dyspnoe), šelestem a sípáním stejně jako se spirometrickými parametry. IL-6 byl asociován se sípáním a hladina CRP jak s šelestem, tak i se sípáním. Závěrem tedy bylo, že sérové hladiny prozánětlivých mediátorů nehrají zásadní roli v patogenezi nebo perzistenci plicních komplikací a neměly by proto být používány jako markery stupně poškození vlivem yperitu.

Patologickou podstatou yperitových plic je tedy chronická bronchiolitida, která se ovšem liší od bronchiolitis obliterans po transplantaci plic. Navzdory podobnosti s CHOPN, nemůže být zánětlivý původ tohoto onemocnění akceptován kvůli nízkým hladinám cytokinů ve srovnání s kontrolní populací. Odpovídá tomu i nepřesvědčivý efekt podání kortikosteroidů, které zabírají pacientům s CHOPN, necméně více než polovina pacientů s yperitovými plicemi na tuto léčbu nereaguje. Proti aktivnímu zánětlivému procesu hovoří i fakt, že onemocnění se rozvíjí v populaci zasažených pomalu (Ghanei a Harandi, 2011).

7.2.1.2 Zvýšená proteolytická aktivita

Při CHOPNu je poškozena rovnováha mezi proteolytickými molekulami a jejich antagonisty, což vede ke zvýšené proteolytické aktivitě následované destrukcí zdravého parenchymu plic, vedoucí ke vzniku emfyzému. Nárůst proteolytické aktivity může být následkem zánětu provázeného produkcí proteolytických enzymů makrofágy a neutrofilů, nebo vlivem genetických faktorů.

Yperitové plíce však nevykazují známky emfyzému u nekuřáků (Ghanei a Harandi, 2011).

7.2.1.3 Oxidativní stres

Důležitým faktorem pro rozvoj CHOPNu je i oxidativní stres, vedoucí k poškození lipidů, proteinů a DNA vedoucí k dysfunkci nebo smrti buněk endotelu i epitelu plic. Současné studie ukazují spojitost mezi oxidativním stresem a slabou odpovědí CHOPNu na léčbu kortikosteroidy, kdy dochází vlivem oxidativního stresu k oslabení vazby glukokortikoidového receptoru k DNA a translokaci těchto receptorů z cytoplazmy do jádra. Vhodným kandidátem k léčbě CHOPNu je prekurzor cysteinu a glutathionu - N-acetyl cystein (NAC) a to díky svým antioxidačním vlastnostem, může také redukovat bronchiální infekci a

dráždění. Svými antioxidačními vlastnostmi může zlepšit fibrózní alveolitidu a idiopatickou plicní fibrózu (Ghanei a Harandi, 2011).

Toxicita a patogeneze yperitu spočívá v jeho schopnosti generovat reaktivní formy kyslíku (ROS). Byly proto měřeny hladiny glutathionu (GSH) a maleindialdehydu (MDA). Ve srovnání exponovaných a neexponovaných jedinců, bylo u pacientů vystavených působení yperitu patrné snížení hladiny GSH a zvýšení MDA. Čím bylo poškození plic yperitem závažnější, tím více se zvyšovala hladina GSH a snižovala hladina MDA. GSH je v plicích velmi důležitým antioxidantem s protektivním efektem jak na externí, tak i na interní toxiny. Snížení hladiny GSH není typické pouze pro yperit, nastává i při opakovaných expozicích tabáku nebo ozonu. MDA vzniká po při peroxidaci lipidů a je jedním z markerů oxidativního stresu a může způsobit oxidaci proteinů další oxidativní poranění (Shohrati et al., 2010).

7.2.1.4 Apoptóza

Apoptóza provázející CHOPN hraje důležitou roli u oxidativního stresu. Dalším možným spouštěčem je aktivace Fas receptoru ligandem (FasL). Vazba Fas-FasL indukuje kaskádu vedoucí k apoptóze. Většina autorů se shoduje na faktu, že při vážných formách CHOPN je hladina sérového ligandu (sFas-L) zvýšená, u mírnějších a zaléčených forem CHOPN je množství sFas-L ve fyziologických limitech.

Jak již bylo zmíněno, existuje pozitivní zpětná vazba mezi apoptózou a oxidativním stresem, experimentální blokáda apoptózy měla tedy za následek sníženou expresi markerů oxidativního stresu. Pokusy v experimentech in vitro ukázaly, že exogenní i endogenní antioxidanty mohou snížit aktivitu makrofágů a jejich požívání apoptotických buněk, to dále vedle k poklesu hladiny prozánětlivých mediátorů, zvýšení produkce transforming growth faktoru $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) a snížení akumulace zánětlivých buněk.

Na druhé straně fagocytóza apoptotických buněk makrocyty je nezbytná pro udržení homeostázy, protože bez ní by apoptotické neutrofilny podléhaly sekundární nekróze indukující prozánětlivou kaskádu. Fagocytózu inhibují oxidanty a stimulují antioxidanty. Řada plicních onemocnění jako je CHOPN nebo astma jsou spojeny s nízkou fagocytární kapacitou makrofágů.

Studie in vivo a in vitro prokázaly, že yperit v závislosti na dávce a délce působení indukuje fyziologickou apoptózu i patologickou nekrózu. U pacientů s chemickými poraněními byla zkoumána exprese různých typů TGF- β , prokazatelně vyšší hladiny vykazovaly TGF- $\beta 1$ a

TGF-β3, naopak hladina TGF-β2 byla nízká. To vede k domněnce, že TGF-β1 a TGF-β3 jsou u pacientů chemickým zraněním zodpovědné za zvýšenou aktivitu fagocytózy a sníženou schopnost remodelace a nastolení homeostázy v plicích.

Některé studie zase ukázaly, že ingesce apoptotických buněk makrofágy zvyšuje hladinu TGF-β, následně i efektivitu fagocytózy, potlačení zánětu a prozánětlivé odpovědi, poliferaci epiteliálních i endoteliálních buněk a zachování normální struktury plic. To odpovídá nálezům snížené hladiny TGF-β u cystické fibrózy a CHOPN s následným neefektivním odstraňováním apoptotických buněk a obrazem nemoci.

Osoby zasažené yperitem trpí nedostatkem GSH, což, jak bylo uvedeno výše, vede k buněčné smrti. Dalším možným mechanismem je apoptóza přes Fas/Fas-L systém. K apoptóze přispívá i zvýšená hladina Ca²⁺ (Ghanei a Harandi, 2011)

7.2.2 Léčba

Po expozici výparům hořčičnému plynu je nejdůležitější rychlá zdravotní triáž a co nejrychlejší podání léků (Poursaleh et al., 2012b).

7.2.3 Doporučený postup

thiosulfát sodný - podává se co nejdříve v dávkování 1-500 mg/kg tělesné váhy

celková péče, kontrola bolesti a sedace - u těžkých pacientů, nezbytná je

dobrá ošetrovatelská péče - pomáhá zmírňovat obtíže

hemodialýza, hemoperfuze - procedury nejsou bezpečné, mohou vést k systémové infekci

bronchodilátátory, kortikosteroidy, imunosupresiva, antibiotika, mukolytika, kyslíková terapie a fyzioterapie - podle možností - v akutní fázi

kombinace řady léků: **cystein, citrát sodný, promethazin, heparin** - protektivní proti plicním poraněním yperitem

kombinace **vitaminu E a kortikosteroidů** - protekce chemickým poraněním plic

Předchozí kombinace léků nejsou optimálně efektivní a mají v tomto stádiu různé účinky.

L-NAME - L-nitroarginin methyl ester - nejlepší účinek při podání do 3 hodin od expozice, při průběžném podávání má účinek až do 48 hodin po expozici yperitu

L-TC - L-thiocitrulin - naopak od předchozího, není potřeba podávat další dávky

7.2.4 Léčiva použitá ve studiích in vitro:

Dexametazon, vitamin E v lipozomech - účinný na myších

α , γ -tokoferol - účinný na krysách

L-thiocitrullin - účinný na kuřecím embryu

L-NAME - účinný na kuřecím embryu

NAC - N-acetyl cystein - účinný na makrofázích a endoteliálních buňkách, aleveolárních makrofázích, u krys

BHT - butylovaný hydroxytoluen - účinný v aleveolárních makrofázích

NIA - niacinamid - neúčinný u krys, neúčinný na Guinea-prasatech

Azithromycin, Clarithromycin, Erythromycin, Roxithromycin - účinný makrofázích v alveolech

Doxycyklin - účinný na Guinea-prasatech, lidské epiteliální buňky z plic

surfaktant Curosurf - účinný na Guinea-prasatech

Salbutamol - ještě účinnější na Guinea-prasatech

Aprotinin - účinný na krysách

Estery cysteinu - účinný na krysách

nula-valentní železitanové nanočástice (VI)/(III) kompozity - účinný in vitro

černucha setá (černý kmín) - účinný na Guinea-prasatech

černucha setá (černý kmín) + Dexamethason - účinný na Guinea-prasatech

Aeolus - AEOL 10150 - účinný na krysách

7.2.5 Léčiva použitá ve studiích in vivo:

Perorální Prednizon nebo **intravenózní Metylprednizon**

Clathromycin + Acetylcystein

NAC

PC(20) salbutamol - účinný

PC (35) salbutamol - neúčinný

Fluticasone, Propionat a Salmeterol - účinnější než Beklometason + Salbutamol inhalačně

Interferon γ -1b + Prednisolon účinnější než Prednisolon + Beklometason + Salbutamol

Helium: kyslík - účinnější než vzduch: kyslík

7.2.6 Další studie

Pyrifenidon - antifibrotický, protizánětlivý, snižuje aktivitu hydroxylových radikálů, stabilizuje plicní funkce u pacientů s idiopatickou fibrózou. Je doporučen chronicky zasaženým vojákům a pracovníkům se znaky a symptomy fibrózy plic, zlepšuje kvalitu života a dokonce i prognózu (Zamani, 2013).

CPAP - kontinuální přetlakové dýchání - pomáhá při nočních hypoxiích a spánkových poruchách (Vahedi et al., 2014).

NAC - N-acetyl cystein - redukuje kašel a množství sputa, zlepšuje dyspnoe obecně i těsně po probuzení, zlepšuje spirometrické výsledky (Shohrati et al., 2008).

Antikoagulancia - snižuje tvorbu fibrinových koagulantů a obstrukci dýchacích cest

Interferon γ - s nízkými dávkami Prednisolonu se zlepšuje funkce yperitových plic pacienta s bronchitidou (Panahi et al., 2005)

krátkodobé podávání kortikosteroidů - vhodné použít při triáži na odpovídající / neodpovídající na léčbu (Ghanei et al., 2005).

7.3 Oči

Příčinou vysoké senzitivity očí na působení yperitu je značná vlhkost prostředí rohovky a spojivky a zároveň vysoká metabolická aktivita buněk předního epitelu rohovky (Balali-Mood a Hefazi, 2005). Oči jsou vůči působení yperitových výparů nejcitlivější, symptomy vznikají při 10x nižší koncentraci než na kůži nebo dýchacích cestách (Safarinejad et al., 2001).

7.3.1 Akutní příznaky

Při vyšetření pozorujeme blepharospasmus (křečovitě sevření očních víček), periorbitální edém, edém spojivky a bělimy a přítomné buněčné infiltráty v přední komoře oční. Ostrost vidění bývá zhoršená. Počáteční symptomy zahrnují bolest, fotofóbiu, slzení a rozmazané vidění. Po několika hodinách dochází ke zpuchřování epitelové vrstvy rohovky a k jejímu odlupování. (Goverman et al., 2014).

Yperit reaguje okamžitě po kontaktu s tkáněmi oka, klinické příznaky se vyvíjejí postupně, asi 5-8 hodin po expozici. Jak ukazuje tabulka 5, závažnost poranění opět záleží na dávce a délce expozice (Goverman et al., 2014).

PORANĚNÍ OČÍ	Klinická manifestace	Dávka yperitu	Zotavení
mírné poranění	nadměrné slzení nebo drobný dyskomfort	dávky z okolí - 12 - 70 mg/min/m ³	během 2 týdnů
střední poranění	silné bolesti, blepharospasmus, periorbitální edém, sklerální a spojivkové injekce, otok spojivky, zánět duhovky, dočasná slepota	dávky z okolí - 100 - 200 mg/min/m ³	3 - 6 týdnů
těžké poranění	permanentní slepota	dávky z okolí - více než 200 mg/min/m ³	výjimečně

Tabulka 5 Oční léze, klinická manifestace a závislost na dávce yperitu, délka hojení (Goverman et al., 2014)

Ke spontánnímu uzdravování očí dochází od konce druhého dne od expozice, plná regenerace předního epitelu rohovky nastává po 4 - 5 dnech (Balali-Mood a Hefazi, 2005).

V akutním stádiu nejsou důkazy vznikající katarakty, glaukomu ani poranění sítnice (Balali-Mood a Hefazi, 2005) I relativně malá dávka yperitu však může postiženého trvale poškodit. Při výzkumu 5.000 postižených z Íránsko-Irácké války asi 10% jedinců mělo závažná poranění s rizikem ulcerace rohovky, ve 2% případů zjizvení přední oční komory a neovaskularizace vedly k prodloužení invalidity (Safarinejad et al., 2001).

Expozice ve spojivce vyvolá silnou vazodilataci, vzrůstající permeabilitu cév a edém, během 30 minut začíná slzení. Během 24 hodin probíhá v epitelu pyknóza jader, což vede k odlupování epitelu. Za 3 - 7 dní po expozici může být přítomen i zánět (Safarinejad et al., 2001).

Koncentrace yperitu < 250 µM indukovala výhradně apoptózu a to u 30% endotelových buněk po 5 hodinách. Při koncentraci > 5.000 µM docházelo po 5 - 6 hodinách k apoptóze i nekróze u 60 - 85 % všech buněk, nekrotické buňky měly významně sníženou hladinu intracelulární ATP. Předchozí aplikace 50 mM antioxidantu a donoru sulfanylové skupiny N-acetyl-L-cysteinu prakticky odbourala apoptózu, ale na nekrózu způsobenou yperitem neměla vliv (Safarinejad et al., 2001).

7.3.2 Dlouhodobé následky

Působením yperitu mohou být zničeny Meibomovy žlázy v očním víčku, postižení pak často trpí na suché oči (Reza Haji Hosseini, 2012).

U malého počtu postižených se může vyvinout i ulcerativní keratopatie vedoucí později až ke slepotě. V akutním stadiu v oblasti limbu (přechodu rohovky v bělimu) vznikají mramorování s porcelánově bílými centry obklopenými krevními cévami abnormálního průměku.

Vaskularizované jizvy rohovky jsou následně pokryty cholesterolovými depozity, což zhoršuje zákal, zvyšuje frekvenci ulcerací a vede někdy k perforaci rohovky. Zákal rohovky je přítomen většinou ve spodních a středních sekcích, horní část oka je chráněna víčkem a bez lézí. Velmi překvapivý je fakt, že se léze vrací i po transplantaci rohovky (Reza Haji Hosseini, 2012).

7.3.3 Léčba

Stejně jak u kontaminace kůže je nejdůležitější odstranit maximum přítomného yperitu. Výplach vodou by měl trvat alespoň 5 minut.

Následuje ošetření mastí s antibiotiky a kortikosteroidy.

Pacienti s vážně zanícenou neulcerativní keratitidou a hemorrhagickou konjunktivitidou jsou každé 3 hodiny ošetřováni kapkami s Dexamethasonem a askorbátem, k uzdravení bez následků dochází během 5 - 7 týdnů.

Vážné ulcerace rohovky vyžadují terapii několik měsíců. (Reza Haji Hosseini, 2012)

7.4 Ostatní orgány

Nejrozsáhlejší poškození yperitem je typické pro kůži, respirační trakt a oči. Postihuje však i další orgány, jak bude přiblíženo.

7.4.1 Gastrointestinální trakt

Postižení trávicího traktu je buď následkem systémové toxicity, způsobené vysokými dávkami expozice (více než 1.000 mg/min/m^3), nebo požitím kontaminované potravy či slin. Běžným projevem jsou nauzea a zvracení, nikoliv však průjem nebo krvácení do GIT (Goverman et al., 2014). Při požití kontaminované stravy postihly Íránské veterány nauzea, zvracení, hemateméza, bolesti břicha a dyspnoe. Yperit by se měl absorbovat i spodními částmi gastrointestinálního traktu (Balali-Mood a Balali-Mood, 2009).

Při zasažení GIT dochází k rozrušení sliznice a ztrátě epitelii, následované velkými ztrátami tekutin a elektrolytů. Veteráni první světové války reportovali o akutní gastroduodenitidě s krvácejícími erozemi, akutní deskvamující enteritidě a těžké krvácející nekrotizující kolitidě. Nic z výše popsaného nebylo pozorováno u veteránů z Íránu (Balali-Mood a Balali-Mood, 2009).

7.4.2 Nervový systém

Extrémně vysoké dávky yperitu mohou u pokusných zvířat vyvolávat křeče. U šesti Íránských veteránů byly v počátečním stádiu intoxikace křeče také patrné.

Obvykle však neurologické postižení bývá mírné a nespecifické, představované bolestmi hlavy, úzkostmi, strachem z budoucnosti, nervozita, zmatenost a letargie (Balali-Mood a Balali-Mood, 2009).

7.4.3 Hematoimunologický systém

Alkylační působení yperitu je nejvíce nebezpečné pro rychle se dělící buňky kostní dřeně a lymfocyty (Balali-Mood a Balali-Mood, 2009). Při vysokých dávkách (více než 1.000 mg/min/m³), vedoucích k systémové toxicitě, může v nepatrném počtu případů dojít i k útlumu funkce kostní dřeně. Nejprve se rozvíjí leukocytóza (zvýšený počet bílých krvinek), která po 5 - 7 dnech přechází v opačný stav, leukocytopenii. Maximum leukocytopenie nastává přibližně 10. den. Může být patrná i trombocytopenie (snížení množství krevních destiček), ještě méně často se objevuje anémie. (Goverman et al., 2014).

Kostní dřeň bývá poškozená velkým snížením počtu buněk vystřídaných tukem. U prekursorů erytrocytů dochází ke změnám jádra, obzvláště ke zvětšování, zdvojování nebo destrukci buněčného jádra. Toxické následky yperitu na krvetvorný systém závisí na dávce a mohou vést k aplastické nebo neefektivní hematopoéze. Dojde-li k leukopenii, kdy je počet bílých krvinek nižší než 200 buněk/ml krve, umírají zasažení velmi rychle po expozici (Balali-Mood a Balali-Mood, 2009).

Poškození kostní dřeně by mohlo být zvrácen podáním G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor), což je látka zvyšující množství nejen množství prekursorů neutrofilů v kostní dřeni, ale i množství dospělých granulocytů v periferní krvi. (Ghabili et al., 2010)

7.4.4 Kardiovaskulární systém

Akutní vliv yperitu na srdce není jednoznačně prokázán, existuje ale nemnoho hlášených dlouhodobých následků. Některé vznikají sekundárně po postižení respiračního traktu, ale některé jsou přímo následkem působení chemikálie. Jedná se například o změny perfuze myokardu, které jsou významně odlišné od kontrolní skupiny a podobají se buď ischemické chorobě srdeční nebo změn odpovídajícím lehké kardiomyopatii (Fallahi et al., 2009).

7.4.5 Močopohlavní systém

V akutní fázi po expozici vznikají v ledvinách makroskopické a mikroskopické léze. Velmi se snižuje hladina androgenů a je narušena spermatogeneze. Dlouhodobé následky mohou být od narušených renálních funkcí až po poškození gonád, obzvláště spermatogenezy. Zůstává stále neprokázaný karcinogenní vliv yperitu na genitourinární systém stejně jako jeho vliv na neplodnost zasažených mužů (Panahi et al., 2013).

7.4.6 Karcinogenita

Yperit je prokázaný karcinogen. Delším nebo opakovaným působením na nějaký systém nebo orgán zvyšuje riziko vzniku rakoviny. Karcinogenitu yperitu je možno studovat u třech typů postižených. Jsou jimi oběti bojového nasazení yperitu, účastníci vojenských nehod a u pracovníků chemických továren

Veteráni 1. světové války byli zapojováni do studií zkoumajících vliv zasažení yperitem na zvýšení incidence rakoviny plic. Interpretace však není úplně zřejmá kvůli zahrnutí všech podstatných confounderů, jako jsou věk, chronická plicní nemoc nebo kouření (Poursaleh et al., 2012a).

Íránští vojáci, vystavení jednorázové expozici yperitu, vykazovali zvýšené riziko výskytu rakoviny plic v nízkém věku především u nekuřáků (Firooz et al., 2011).

U dělníků z továren na výrobu yperitu byl jednoznačný vztah mezi dlouhodobou expozicí nízkým dávkám yperitu a vznikem rakoviny plic, hltanu a hrtanu (Poursaleh et al., 2012a). Jak již bylo popsáno výše, vyskytovaly se u nich i kožní nádory, nejčastěji bazocelulární karcinomy a Bowenova dermatóza a spinocelulární epitelioomy - a to i na nezasažené kůži (Firooz et al., 2011).

Vlastnost zastavit buněčný cyklus v pozdní G1 a S fázi se jevila vhodná k léčbě rakoviny. Místo klasického yperitu byly použity méně reaktivní dusíkaté yperity, které ale měly stejný vliv DNA a způsobily dramatickou regresí nádorů u pacientů s Hodgkinovým lymfomem.

Brzy bylo ale zjištěno, že dusíkaté yperity někdy růst rakoviny zpomalí, jindy naopak podporují. Prokázalo se zvýšené riziko vzniku akutní nelymfocytární leukémie (ANL) při léčbě rakoviny vaječníků a rakoviny prsu, dále synergické působení s ostatními karcinogenními látkami. (Ghabili et al., 2010)

8 ZÁVĚR

Cílem mojí práce bylo seznámit čtenáře s pojmem yperit jako bojový plyn, vymežit a charakterizovat proces a možnosti léčby otrav pokud dojde k vystavení expozici yperitem.

V bakalářské práci by měla být charakterizována léčba, dle vybraných klinických ukazatelů, jejich analýzy a indikace

Zvolil jsem postup seznámení s yperitem jako bojovým plynem, zpuchřující látkou. Nejdříve jsem charakterizoval yperit obecněji, poté jsem definoval a vymezil jednotlivý vývoj, chemické struktury a vazby a fyzikální vlastnosti

V následujících kapitolách se již zabývám přímým mechanickým působením na jednotlivé orgány a orgánové soustavy. Léčbu popisují jako symptomatologickou, proto zde popisují postupy a léky, které vedou ke zmírnění projevů.

Hlavní úlohou yperitu není zabít, ale vyřadit z boje a zatížit protivníka dlouhodobou péčí o raněné. Společně s relativně jednoduchou výrobou splňuje předpoklady atraktivní chemické zbraně.

V počátcích vzniku, si objevitelé doslova na vlastní kůži vyzkoušeli, jak je tato sloučenina nebezpečná. A přesto, že jim způsobila zdravotní potíže a bolest nezavrhlí ji a nezničili návody k výrobě. Právě naopak. Další chemici pokračovali ve výrobě, dokonce masové.

Od pozorování stavajících a zdokonalování dalších nežádoucích účinků byl jen krůček k myšlence vojenského využití v nadcházející Velké válce. I přes velké utrpení a ztáty, opět nebylo zastaveno používání této sloučeniny a tak byla používána v dalších válkách a ozbrojených konfliktech.

Je proto velice žádoucí pokračovat ve výzkumech ochrany a terapie.

9 POUŽITÁ LITERATURA

Elektronické knihy:

TOPINKOVÁ, Eva, 2006. *Obrazový atlas chorobných stavů: diferenciální diagnostika* [online]. B.m.: Grada Publishing a.s. ISBN 9788024716701. Dostupné z: <https://books.google.cz/books?id=RxII0t1yhbIC&pg=PA313&lpg=PA313&dq=t%C5%99e%C5%A1%C5%88ov%C3%A9+angioma&source=bl&ots=3TQ9YUqI6V&sig=ZyRE0wOQ5DSpaoLcb9fcmKUkZQA&hl=cs&sa=X&ei=EztHVZP8OcTzUKmegHg&ved=0CCEQ6AEwAA#v=onepage&q=t%C5%99e%C5%A1%C5%88ov%C3%A9+angioma&f=false>

Internetové zdroje:

ASHMORE, Matthew Howard a C. Paul NATHANAIL, 2008. A critical evaluation of the implications for risk based land management of the environmental chemistry of Sulphur Mustard. *Environment International* [online]. roč. 34, č. 8, s. 1192–1203. ISSN 01604120. Dostupné z:

<http://www.sciencedirect.com.ezproxy.muni.cz/science/article/pii/S0160412008000615>

ATSDR, 2003. *Toxicological Profile for Sulfur Mustard (Update)* [online]. Dostupné z: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp49.pdf>

BALALI-MOOD, M a M HEFAZI, 2005. The pharmacology, toxicology, and medical treatment of sulphur mustard poisoning. *Fundamental & Clinical Pharmacology* [online]. 6., roč. 19, č. 3, s. 297–315 [vid. 2. květen 2015]. ISSN 07673981. Dostupné z: <http://content.ebscohost.com.ezproxy.muni.cz/ContentServer.asp?T=P&P=AN&K=15910653&S=R&D=mdc&EbscoContent=dGJyMNHX8kSeprA4y9f3OLCmr02ep7VSsq24SrCWxWXS&ContentCustomer=dGJyMPGuskuvrrVQuePfgex43zx>

BALALI-MOOD, Mahdi a Beeta BALALI-MOOD, 2009. Sulphur Mustard Poisoning and Its Complications in Iranian Veterans. *Iran J Med Sci* [online]. roč. 34, č. 3, s. 155–171. Dostupné z:

<http://eds.a.ebscohost.com.ezproxy.muni.cz/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=54713b2a-9fb5-47f2-91ff-082d6992284a@sessionmgr4003&vid=0&hid=4211>

CLEMEDSON, C J, H KRISTOFFERSSON, B SOERBO a S ULLBERG, 1963. Whole Body Autoradiographic Studies of the Distribution of Sulphur 35-Labelled Mustard Gas in Mice. *Acta radiologica: therapy, physics, biology* [online]. roč. 1, č. 5, s. 314–320. ISSN 0284-186X. Dostupné z: <http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.3109/02841866309134109>

COOK, Tim, 1998. Through Clouded Eyes: Gas Masks and the Canadian Corps in the First World War. *Material History Review* [online]. roč. 47, s. 4–18. Dostupné z: <http://journals.hil.unb.ca/index.php/MCR/article/view/17732/22197>

DACHIR, Shlomit, Maayan COHEN, Dikla KAMUS-ELIMELEH, Eliezer FISHBINE, Rita SAHAR, Rellie GEZ, Rachel BRANDEIS, Vered HORWITZ a Tamar KADAR, 2012. Characterization of acute and long-term pathologies of superficial and deep dermal sulfur mustard skin lesions in the hairless guinea pig model. *Wound Repair and Regeneration* [online]. roč. 20, č. 6, s. 852–861. ISSN 10671927. Dostupné z: <http://eds.a.ebscohost.com.ezproxy.muni.cz/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=f3e39c46-5ab8-4537-86e1-977798564e32@sessionmgr4004&vid=0&hid=4211>

DUCHOVIC, R J a J A VILENSKY, 2007. Mustard gas: Its pre-World War I history. *Journal of Chemical Education* [online]. roč. 84, č. 6, s. 944–948. ISSN 0021-9584. Dostupné z: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-34249824589&partnerID=40&md5=be786226608b4f5b8c3ee0e0d6597b34>

EMADI, Seyed Naser, Mohammadreza MORTAZAVI a Hossein MORTAZAVI, 2008. Late cutaneous manifestations 14 to 20 years after wartime exposure to sulfur mustard gas: a long-term investigation. *Archives Of Dermatology* [online]. 8., roč. 144, č. 8, s. 1059–1061 [vid. 29. duben 2015]. Dostupné z: <http://eds.a.ebscohost.com.ezproxy.muni.cz/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=af1b5615-f9f1-4954-8220-bab0d574e870%40sessionmgr4004&vid=0&hid=4211>

FALLAHI, Faramarz, Tooba GHAZANFARI, Roya YARAEI, Zuhair Mohammad HASSAN, Abbas FOROUTAN, Mohammad Reza SOROUSH, Mohammad Reza Vaez MAHDAVI, Sakine MOAIEDMOHSENI, Hassan GHASEMI, Jalaeddin SHAMS, Shahryar POURFARZAM, Mohammad Reza Jalali NADOUSHAN, Sulayman GHADERI, Mohammad Mehdi NAGHIZADEH a Soghra FAGHIHZADEH, 2009. *Long-term cardiovascular symptoms and signs in mustard gas victims* [online]. 2009. Dostupné z: <http://eds.a.ebscohost.com.ezproxy.muni.cz/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=33&sid=8bf273c9-653f-40f6-87eb-005e511e2644%40sessionmgr4003&hid=4211>

FIROOZ, Alireza, Bardia SADR, Seyed M DAVOUDI, Mansour NASSIRI-KASHANI, Yunes PANAHI a Yahya DOWLATI, 2011. Long-term skin damage due to chemical weapon exposure. *Cutaneous and ocular toxicology* [online]. roč. 30, č. 1, s. 64–68. ISSN 1556-9527. Dostupné z: <http://eds.a.ebscohost.com.ezproxy.muni.cz/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=c4ab8cab-563c-437b-97bc-c296ef0c9a5c@sessionmgr4004&vid=11&hid=4108>

GHABILI, Kamyar, Paul S AGUTTER, Mostafa GHANEI, Khalil ANSARIN, Yunes PANAHI a Mohammadali M SHOJA, 2011. Sulfur mustard toxicity: history, chemistry, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. *Critical reviews in toxicology* [online]. roč. 41, č. 5, s. 384–403. ISSN 1040-8444. Dostupné z: <http://eds.a.ebscohost.com.ezproxy.muni.cz/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=0e40f22d-0b2a-4f44-962b-a3b134c97661@sessionmgr4001&vid=0&hid=4211>

GHABILI, Kamyar, Paul S AGUTTER, Mostafa GHANEI, Khalil ANSARIN a Mohammadali M SHOJA, 2010. Mustard gas toxicity: the acute and chronic pathological

effects. *Journal Of Applied Toxicology: JAT* [online]. roč. 30, č. 7, s. 627–643. ISSN 1099-1263. Dostupné z:

<http://ezproxy.muni.cz/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,cookie,uid&db=mdc&AN=20836142&lang=cs&site=eds-live&scope=site&scope=cite>

GHANEI, Mostafa a Ali Amini HARANDI, 2011. Molecular and cellular mechanism of lung injuries due to exposure to sulfur mustard: a review. *Inhalation toxicology* [online]. roč. 23, č. 7, s. 363–371. ISSN 0895-8378. Dostupné z:

<http://eds.a.ebscohost.com.ezproxy.muni.cz/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=80023fbc-ebec-4799-b918-1ec4e2441e35@sessionmgr4003&vid=0&hid=4108>

GHANEI, Mostafa, Ali Reza Hosseini KHALILI, Mohamad Javad ARAB, Mojtaba MOJTAHEDZADEH, Jafar ASLANI, Mahbob LESSAN-PEZESHKI, Yunes PANAHI a Farshid ALAEDDINI, 2005. Diagnostic and therapeutic value of short-term corticosteroid therapy in exacerbation of mustard gas-induced chronic bronchitis. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* [online]. roč. 97, č. 5, s. 302–305. ISSN 17427835. Dostupné z:

<http://eds.a.ebscohost.com.ezproxy.muni.cz/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=427e749f-39ab-4bfb-b640-cef7b0690535@sessionmgr4001&vid=0&hid=4211>

GOVERMAN, Jeremy, R. MONTECINO, A. IBRAHIM, K.A. SARHANE, Tompkins R.G. a Fagan S.P., 2014. Sulfur mustard gas exposure case report and review of the literature. *Annals of Burns and Fire Disasters* [online]. roč. 27, č. 3, s. 146–150. Dostupné z:

http://www.medbc.com/meditline/articles/vol_39/num_2/text/vol39n2p913.htm

HOSSEINI-KHALILI, Alireza, David D HAINES, Ehsan MODIRIAN, Mohammadreza SOROUSH, Shahriar KHATERI, Rashmi JOSHI, Kazem ZENDEHDEL, Mostafa GHANEI a Charles GIARDINA, 2009. Mustard gas exposure and carcinogenesis of lung. *Mutation Research* [online]. roč. 678, s. 1–6. Dostupné z:

http://ac.els-cdn.com.ezproxy.muni.cz/S1383571809001740/1-s2.0-S1383571809001740-main.pdf?_tid=76b1e158-f422-11e4-9a6d-00000aac361&acdnat=1430939138_0cf771ab915410df8b259f817603d185

JAKUBOWSKI, E M, F R SIDELL, R A EVANS, M A CARTER, J R KEELER, J D MCMONAGLE, A SWIFT, J R SMITH a T W DOLZINE, 2000. Quantification of thiodiglycol in human urine after an accidental sulfur mustard exposure. *Toxicology Methods* [online]. roč. 10, č. 2, s. 143–150. ISSN 1051-7235. Dostupné z:

<http://eds.b.ebscohost.com.ezproxy.muni.cz/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=b66a7b61-ebb5-43d5-be16-9d918e3298cc@sessionmgr112&vid=33&hid=104>

PANAHI, Y., S. M. DAVOODI, Hossein KHALILI, S. DASHTI-KHAVIDAKI a M. BIGDELI, 2007. Phenol and menthol in the treatment of chronic skin lesions following mustard gas exposure. *Singapore Medical Journal* [online]. roč. 48, č. 5, s. 392–395. ISSN 00375675. Dostupné z:

https://www.researchgate.net/profile/Yunes_Panahi/publication/6376129_Phenol_and_menthol_in_the_treatment_of_chronic_skin_lesions_following_mustard_gas_exposure/links/0c96052541db812377000000.pdf

PANAHI, Yunes, Seyyed Masoud DAVOUDI, Yashar MOHARAMZAD, Fatemeh BEIRAGHDAR a Mohammad Mehdi NAGHIZADEH, 2008. Comparison of topical capsaicin and betamethasone in the treatment of chronic skin lesions due to sulfur mustard exposure. *Cutaneous and ocular toxicology* [online]. roč. 27, č. 3, s. 203–211. ISSN 1556-9527. Dostupné z: <http://eds.a.ebscohost.com.ezproxy.muni.cz/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=13&sid=c4ab8cab-563c-437b-97bc-c296ef0c9a5c@sessionmgr4004&hid=4108>

PANAHI, Yunes, Mostafa GHANEI, Jafar ASLANI a Mojtaba MOJTAHEDZADEH, 2005. The therapeutic effect of gamma interferon in chronic bronchiolitis due to mustard gas. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology* [online]. roč. 4, č. 2, s. 83–90. ISSN 1735-1502. Dostupné z: https://www.researchgate.net/profile/Mostafa_Ghanei/publication/6504877_The_therapeutic_effect_of_gamma_interferon_in_chronic_bronchiolitis_due_to_mustard_gas/links/09e41505b0360aa067000000.pdf

PANAHI, Yunes, Mostafa GHANEI, Kamyar GHABILI, Khalil ANSARIN, Saeid ASLANABADI, Zohreh POUR-, Samad ESLAM, Jamal GOLZARI, Jalal ETEMADI, Majid KHALILI a Mohammadali Mohajel SHOJA, 2013. Conclusion: Sulfur mustard causes both acute and chronic injuries to different parts of the genitourinary system. Keywords: mustard gas, urogenital system, infertility. *Urology journal* [online]. roč. 10, č. 2, s. 837–846. Dostupné z: <http://eds.a.ebscohost.com.ezproxy.muni.cz/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=15321445-dd39-4b7c-9632-35bcf18c9570@sessionmgr4002&vid=1&hid=4211>

PAROMOV, Victor, Zacharias SUNTRES, Milton SMITH a William L STONE, 2007. Sulfur mustard toxicity following dermal exposure: role of oxidative stress, and antioxidant therapy. *Journal of burns and wounds* [online]. roč. 7, s. 60–85. ISSN 1554-0766. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.muni.cz/pmc/articles/PMC2064967/pdf/jobw07e7.pdf>

PITA, R. a S. VIDAL-ASENSI, 2010. *Cutaneous and Systemic Toxicology of Vesicant (Blister) Warfare Agents* [online]. 2010. Dostupné z: http://ac.els-cdn.com.ezproxy.muni.cz/S1578219010705758/1-s2.0-S1578219010705758-main.pdf?_tid=a5dad62-f424-11e4-bd79-00000aab0f6c&acdnat=1430940076_e8f43541486b160838863357a45d5119

POHANKA, M., 2012. Antioxidants Countermeasures Against Sulfur Mustard. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* [online]. roč. 12, č. 8, s. 742–748. ISSN 13895575. Dostupné z: [doi:10.2174/138955712801264783](https://doi.org/10.2174/138955712801264783)

POURSALEH, Zohreh, Mostafa GHANEI, Farhang BABAMAHOODI, Morteza IZADI, Ali Amini HARANDI, Seyyed Emad EMADI, Nez'hat-o-Sadat TAGHAVI, Seyede Somaye SAYAD-NOURI a Seyyed Naser EMADI, 2012a. Pathogenesis and treatment of skin lesions caused by sulfur mustard. *Cutaneous & Ocular Toxicology* [online]. 9., roč. 31, č. 3, s. 241–249 [vid. 29. duben 2015]. ISSN 15569527. Dostupné z:

<http://content.ebscohost.com.ezproxy.muni.cz/ContentServer.asp?T=P&P=AN&K=79119098&S=R&D=eih&EbscoContent=dGJyMNxb4kSeqLc4v+bwOLCmr02epq9Sr6i4TLWWxWXS&ContentCustomer=dGJyMPGuskuvrrVQuePfgex43zx>

POURSALEH, Zohreh, Ali HARANDI, Ensieh VAHEDI a Mostafa GHANEI, 2012b. *Treatment for sulfur mustard lung injuries; new therapeutic approaches from acute to chronic phase* [online]. 2012. ISBN 1560-8115. Dostupné z:

<http://eds.a.ebscohost.com.ezproxy.muni.cz/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=c1e4c33d-8b75-49cc-8fb7-1d1062cd6e28@sessionmgr4004&vid=0&hid=4211>

RANCOURT, Raymond C, Aftab AHMAD, Livia A VERESS, Jacqueline S RIOUX, Rhonda B GARLICK a Carl W WHITE, 2014. Antifibrinolytic Mechanisms in Acute Airway Injury after Sulfur Mustard Analog Inhalation. *Am j Respir Cell Mol Biol* [online]. roč. 51, č. 4, s. 559–567. Dostupné z:

<http://eds.a.ebscohost.com.ezproxy.muni.cz/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=35193e23-0f98-4963-89e4-674bdfd93341@sessionmgr4002&vid=0&hid=4211>

REZA HAJI HOSSEINI, 2012. Levels of matrix metalloproteinases (MMPs) in tear fluid of mustard gas exposed patients with chronic dry-eye symptoms. *African Journal of Biochemistry Research* [online]. roč. 6, č. 5, s. 55–61. Dostupné z:

http://www.academicjournals.org/article/article1380210441_Hosseini_and_Esfandiary.pdf

ROUHI, Hamid a Forouzan GANJI, 2010. Diffusing capacity for lung carbon monoxide (DLCO) in chemical lung injuries due to the use of mustard gas in the poisoned soldiers of Iran-Iraq war 2006. *Pak J Med Sci Pak J Med Sci Pak J Med Sci* [online]. roč. 26, č. 1, s. 66–70. Dostupné z:

<http://eds.a.ebscohost.com.ezproxy.muni.cz/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=15&sid=8bf273c9-653f-40f6-87eb-005e511e2644@sessionmgr4003&hid=4211>

SAFARINEJAD, M R, S A MOOSAVI a B MONTAZERI, 2001. Ocular injuries caused by mustard gas: diagnosis, treatment, and medical defense. *Military medicine* [online]. roč. 166, č. 1, s. 67–70. ISSN 0026-4075. Dostupné z:

<http://search.proquest.com.ezproxy.muni.cz/docview/217059974/fulltextPDF/12AFA1C4EC47CAPQ/1?accountid=16531>

SHAKARJIAN, Michael P., Diane E. HECK, Joshua P. GRAY, Patrick J. SINKO, Marion K. GORDON, Robert P. CASILLAS, Ned D. HEINDEL, Donald R. GERECKE, Debra L. LASKIN a Jeffrey D. LASKIN, 2010. Mechanisms mediating the vesicant actions of sulfur mustard after cutaneous exposure. *Toxicological Sciences* [online]. roč. 114, č. 1, s. 5–19. ISSN 10966080. Dostupné z:

<http://eds.a.ebscohost.com.ezproxy.muni.cz/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=ab3df71b-9b65-46dc-8365-130dedd65205@sessionmgr4003&vid=2&hid=4211>

SHOHRATI, Majid, Jafar ASLANI, Mehdi ESHRAGHI, Farshid ALAEDINI a Mostafa GHANEI, 2008. Therapeutics effect of N-acetyl cysteine on mustard gas exposed patients: Evaluating clinical aspect in patients with impaired pulmonary function test.

Respiratory Medicine [online]. roč. 102, č. 3, s. 443–448. ISSN 09546111. Dostupné z: http://ac.els-cdn.com.ezproxy.muni.cz/S0954611107004064/1-s2.0-S0954611107004064-main.pdf?_tid=bba5c90e-f428-11e4-9fe9-00000aacb35d&acdnat=1430941831_0020efdebc080a029a1d3cf62ebca33

SHOHRATI, Majid, Mostafa GHANEI, Navvab SHAMSPOUR, Fatemeh BABAEI, Majid Norozi ABADI, Mahvash JAFARI a Amini Harandi ALI, 2010. Glutathione and malondialdehyde levels in late pulmonary complications of sulfur mustard intoxication. *Lung* [online]. roč. 188, č. 1, s. 77–83. ISSN 03412040. Dostupné z: <http://eds.a.ebscohost.com.ezproxy.muni.cz/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=86147999-b8a3-4d06-9222-5e753622ea78@sessionmgr4001&vid=0&hid=4211>

VAHEDI, Ensieh, Ali REZA, Fazeli VARZANEH, Mostafa GHANEI, Shahla AFSHARPAIMAN a Zohre POURSALEH, 2014. The effect of nightly nasal CPAP treatment on nocturnal hypoxemia and sleep disorders in mustard gas-injured patients. *Sleep Breath* [online]. roč. 18, č. 4, s. 741–748. Dostupné z: <http://eds.a.ebscohost.com.ezproxy.muni.cz/eds/detail/detail?sid=f1587f22-d8f8-4285-b3aad16edd8453b9@sessionmgr4005&vid=0&hid=4108&bdata=JkF1dGhUeXBIPWlwLGNvb2tpZSx1aWQmbGFuZz1jcyZzaXRIPWVkcylsaXZlJnNjb3BIPXNpdGU=#db=mdc&AN=24430400>

VIDAN, Aviv, Shai LURIA, Arik EISENKRAFT a Ariel HOURVITZ, 2002. Ocular Injuries after Sulfur Mustard Exposure. *Israel Medical Association Journal* [online]. roč. 4, č. July, s. 577–578. Dostupné z: <https://www.ima.org.il/FilesUpload/IMAJ/0/56/28075.pdf>

VIJAYARAGHAVAN, R., Abhay KULKARNI, S. C. PANT, Pravin KUMAR, P. V. LAKSHMANA RAO, Nidhi GUPTA, Anshoo GAUTAM a K. GANESAN, 2005. Differential toxicity of sulfur mustard administered through percutaneous, subcutaneous, and oral routes. *Toxicology and Applied Pharmacology* [online]. roč. 202, č. 2, s. 180–188. ISSN 0041008X. Dostupné z: http://ac.els-cdn.com.ezproxy.muni.cz/S0041008X04003114/1-s2.0-S0041008X04003114-main.pdf?_tid=f85f658c-f45d-11e4-980a-00000aab0f6b&acdnat=1430964696_b8cb1ad037058c68d6d58b30c517759a

ZAMANI, Nasim, 2013. Pirfenidone; can it be a new horizon for the treatment of pulmonary fibrosis in mustard gas-intoxicated patients? *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* [online]. roč. 21, č. 13, s. 1–2. Dostupné z: <http://eds.a.ebscohost.com.ezproxy.muni.cz/eds/pdfviewer/pdfviewer?sid=5c7c80bc-554a-4ac0-8a2e-7be276ee2719@sessionmgr4003&vid=0&hid=4211>

ZARCHI, A. Karimi, Ali AKBAR a Kourosh Holakouie NAIENI, 2004. Long-term pulmonary complications in combatants exposed to mustard gas: A historical cohort study. *International Journal of Epidemiology* [online]. roč. 33, č. 3, s. 579–581. ISSN 03005771. Dostupné z: <http://eds.a.ebscohost.com.ezproxy.muni.cz/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=28&sid=8bf273c9-653f-40f6-87eb-005e511e2644@sessionmgr4003&hid=4211>