

Correlation of Delayed Mustard Gas Ocular Complications with Severity of Skin, Respiratory, Hematologic, and Immunologic Complications

Etezad-Razavi M, MD; Hefazi M, MD; Mahmoudi M, MD; Balali-Mood M, MD

Purpose: To determine any possible correlation between delayed ocular complications with late-onset complications of mustard gas poisoning in other systems including skin, respiratory tract, and immunohematologic system.

Methods: The study was conducted on 40 chemical war victims in Khorasan province, Iran. Ophthalmologic and dermatologic examinations and spirometry were performed for all patients. The severity of ocular, cutaneous, and respiratory complications were classified into four grades from mild to severe. Blood cell counts, flow-cytometric analyses, serum immunoglobulins and complement measurements were performed for all patients and for 35 healthy male controls. Hematological and immunological parameters were compared between the patients and the controls, using Mann-Whitney test. The correlation between these parameters and the severity of ocular complications in patients were determined, using Spearman's rank correlation test.

Results: Forty male patients (aged 43.8 ± 9.8 years) with confirmed mustard gas poisoning 16 to 20 years after exposure were studied. Main ocular complications were found as vascular tortuosity (15%), limbal ischemia (12.5%), corneal opacity (10%), corneal vascularization (7.5%), and corneal epithelial defect (5%). The values for WBC, RBC, HCT, IgM, and C3, as well as for the percentage of monocytes and $CD3^+$ lymphocytes were significantly higher ($p < 0.042$) and the percentage of $CD16+56^+$ cells was significantly lower in patients than controls ($P = 0.006$). No significant correlation was found between the immunological parameters and the severity of ocular complications. The comparison of clinical complications in the skin, eyes, and respiratory system revealed a significant positive correlation between the respiratory and ocular complications ($r = 0.322$, $P = 0.043$).

Conclusion: Although sulfur mustard is known to cause long lasting systemic toxicity such as hematological and immunological complications, its adverse effects on the skin, eyes and the respiratory system are mainly due to its local irritant effects and do not have any relationship with immunohematological complications.

Key words: sulfur mustard, chemical warfare agent, ocular complication, mustard gas

- Bina J Ophthalmol 2005; 11 (2): 213-221.

عوارض دیررس چشمی ناشی از گاز خردل و ارتباط آن با شدت عوارض دیررس پوستی، تنفسی، خونی و ایمونولوژیک

دکتر محمد اعتضاد رضوی^۱، دکتر مهرداد حفاظی^۲، دکتر محمود محمودی^۳ و دکتر مهدی بلالی-مود^۴

چکیده

هدف: ارزیابی ارتباط بین عوارض دیررس چشمی گاز خردل با عوارض دیررس پوستی، تنفسی، خونی و ایمونولوژیک در ۴۰ جانباز شیمیایی با درصد مسمومیت قابل توجه.

روش پژوهش: مطالعه بر روی ۴۰ جانباز شیمیایی در استان خراسان با سابقه تاییدشده از مسمومیت شدید با گاز خردل گوگردی و ۳۵ مرد سالم به عنوان شاهد، انجام شد. معاینه چشم پزشکی و پوستی و اسپیرومتري برای همه

بیماران به عمل آمد. شدت عوارض چشمی، پوستی و تنفسی در هر یک از جانبازان به چهار درجه (از خفیف تا شدید) طبقه‌بندی شد. شمارش سلول‌های خونی، آنالیز فلوسایتومتری، اندازه‌گیری ایمونوگلوبولین‌ها و کمپلمان‌های سرم در بیماران و در گروه شاهد انجام گردید. متغیرهای هماتولوژیک و ایمونولوژیک بین گروه شاهد و بیمار با استفاده از آزمون آماری Mann-Whitney مقایسه شدند. با استفاده از آزمون Spearman's rank correlation شدت عوارض چشمی با شدت سایر عوارض بالینی و نیز متغیرهای هماتولوژیک و ایمونولوژیک مقایسه شد.

یافته‌ها: بیماران همگی مرد با متوسط سنی 43.8 ± 9.8 سال بودند که ۱۶ تا ۲۰ سال پس از مواجهه با گاز خردل مورد مطالعه قرار گرفتند. عوارض چشمی عمده عبارت بودند از تورژیتی عروق (۱۵ درصد)، ایسکمی لیمبوس (۱۲/۵ درصد)، کدورت قرنیه (۱۰ درصد)، واسکولاریزیشن قرنیه (۷/۵ درصد) و نقص اپی‌تلیوم قرنیه (۵ درصد). در گروه جانبازان، مقادیر گویچه سفید، گویچه قرمز، هماتوکریت، IgM، IgG و درصد مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌های $CD3^+$ به طور معنی‌داری ($P < 0.042$) بالاتر و درصد یاخته‌های کشنده طبیعی (natural killer cells) به طور معنی‌داری ($P = 0.006$) پایین‌تر از گروه شاهد بود. متغیرهای هماتولوژیک و ایمونولوژیک هیچ‌گونه ارتباط معنی‌داری با شدت عوارض چشمی نداشتند. مقایسه شدت عوارض بالینی در پوست، چشم و دستگاه تنفس نشانگر وجود ارتباط معنی‌دار بین عوارض چشمی و ریوی ($P = 0.043$ و $r = 0.322$) بود.

نتیجه‌گیری: اگرچه گاز خردل در بلندمدت باعث ایجاد عوارض سیستمیک متعدد از جمله عوارض چشمی، ریوی، هماتولوژیک و ایمونولوژیک می‌شود؛ عوارض چشمی، پوستی و تنفسی عمدتاً ناشی از اثرات موضعی گاز خردل می‌باشند و ارتباطی با شدت عوارض ایمونولوژیک و هماتولوژیک ندارند.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۸۴؛ دوره ۱۱، شماره ۲: ۲۲۱-۲۱۳.

• پاسخ‌گو: دکتر محمد اعتضاد رضوی (e-mail: Etezadzavi@gmail.com)

۱- استادیار- چشم‌پزشک- دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۲- پزشک عمومی- بخش مسمومین بیمارستان امام رضا(ع)

۳- مرکز تحقیقات ایمونولوژی- پژوهشکده بوعلی- دانشگاه علوم پزشکی مشهد.

✉ مشهد- بلوار شهید قره‌نی- بیمارستان فوق تخصصی و مرکز تحقیقات چشم‌پزشکی خاتم الانبیا (ص)

تاریخ دریافت مقاله: ۳ اردیبهشت ۱۳۸۴

تاریخ تایید مقاله: ۲۸ شهریور ۱۳۸۴

مقدمه

گاز خردل، رایج‌ترین عامل شیمیایی جنگی مورد استفاده در قرن گذشته بوده است. در جنگ جهانی اول، قریب یک میلیون و دویست هزار سرباز در تماس با این گاز قرار گرفتند که از بین آن‌ها حدود چهارصد هزار نفر نیاز به معالجات بلندمدت پزشکی پیدا کردند^۱. به‌رغم تولید عوامل سمی‌تر، گاز خردل هم‌چنان سلاح شیمیایی موثری در جنگ‌های تاکتیکی پیش‌رفته محسوب می‌شود. این گاز بین سال‌های ۱۳۶۱ تا ۱۳۶۶ به طور گسترده‌ای توسط رژیم بعث عراق علیه سربازان و حتی شهروندان بی‌دفاع کشورمان مورد استفاده قرار گرفت و باعث مصدوم شدن بیش از صد هزار نفر گردید^۲.

گاز خردل [بیس- (۲-کلرواتیل) سولفید] یک مایع روغنی، زردرنگ با بوی پیاز، سیر و یا خردل می‌باشد^۳. این گاز از طریق استنشاق، پوست و یا دستگاه گوارش (به دنبال مصرف غذای آلوده) جذب می‌شود. گاز خردل پس از جذب، تولید یون واسط اتیلن اپی‌سولفونیوم می‌کند که این یون با اسیدهای نوکلئیک و پروتئین‌های بدن واکنش می‌دهد و از طریق آلکیله کردن آن‌ها، هوموستاز یاخته‌ای را مختل می‌نماید و باعث مرگ یاخته می‌شود^۴.

چشم، پوست و دستگاه تنفس، سه هدف اصلی برای اثرات سمی موضعی گاز خردل هستند. جذب مقادیر زیاد این عامل به یاخته‌های سریعاً تکثیریابنده مغز استخوان آسیب می‌رساند و

سبب لوکوپنی و سرکوب شدید دستگاه ایمنی می‌شود.^{۷-۹} عوارض چشمی دیررس گاز خردل برای اولین بار در مصدومان شیمیایی جنگ جهانی اول گزارش شد. کم‌تر از یک درصد از بیمارانی که دچار ضایعات حاد چشمی به دنبال تماس با گاز خردل بودند؛ دچار نوعی کراتیت تاخیری، پس از یک دوره طولانی بدون علامت، گردیدند. در مراحل ابتدایی، ناحیه لیمبوس، ظاهری مرمری پیدا می‌کند که در آن، مناطق ایسکمیک توسط عروق خونی نامنظم احاطه شده‌اند. در مراحل بعدی، اسکارهای واسکولاریزه قرنیه دچار تجمع کلسترول، کلسیم و چربی می‌شوند. ضایعات حاد پس از پیوند قرنیه عود می‌کنند و ممکن است باعث کوری دیررس شوند.^{۱۰،۱۱}

پاتوژنز دقیق این عارضه شناخته شده نیست اما فرآیندهای استحالتهای (degenerative) و واکنش‌های ایمنولوژیک علیه پروتئین‌های تغییر شکل یافته قرنیه، به عنوان سازوکارهای احتمالی ایجاد عوارض دیررس پیشنهاد شده‌اند.^{۱۱،۱۲} هم‌چنین مهار آنزیم‌های تنفسی که سبب تولید رادیکال‌های آزاد خواهد شد و اغلب یاخته‌های اپی‌تلیوم زاینده را درگیر می‌کند؛ به عنوان سازوکار پایه آسیب‌زایی معرفی شده است.^{۲۲} سمیت محصولات جانبی^{۲۲}، تغییرات نکروتیک بعد از آسیب اولیه^{۲۳}، تخریب عروق لیمبوس و فرآیندهای استحالتهای^{۱۱،۲۴} نیز به عنوان علل دیگر آسیب دیررس بیان شده‌اند.

بر حسب اطلاع نویسندگان، ارتباط بین عوارض چشمی دیررس گاز خردل و عوارض ایجادشده در سایر اعضا، تاکنون گزارش نشده است. هدف از این مطالعه، بررسی ارتباط عوارض دیررس چشمی با عوارض پوستی، تنفسی و هم‌چنین عوارض خونی و ایمنولوژیک در جانبازان دچار مسمومیت شدید با گاز خردل گوگردی می‌باشد.

روش پژوهش

طبق گزارش بنیاد جانبازان استان خراسان در خرداد ماه سال ۱۳۸۱، ۴۷ جانباز شیمیایی دچار عوارض شدید گاز خردل در حداقل یکی از اعضای ریه، پوست یا چشم بودند که از این تعداد، ۴۰ بیمار در پژوهش شرکت نمودند و رضایت‌نامه شرکت در مطالعه را امضا کردند. افرادی که دارای بیماری چشمی شناخته‌شده قبل از مواجهه با گاز خردل بودند و آن‌هایی که دچار بیماری سیستمیک اثبات‌شده به غیر از مسمومیت با

خردل گوگردی بودند؛ از مطالعه کنار گذاشته شدند. همه بیماران اولین بار در بیمارستان آموزشی امام رضا (ع) مشهد بین سال‌های ۱۳۶۱ تا ۱۳۶۶ بستری شده بودند و پس از آن نیز تحت پی‌گیری منظم سرپایی قرار داشتند. علاوه بر گروه بیمار، ۳۵ داوطلب سالم مرد که هیچ‌گونه سابقه تماس قبلی با گاز خردل نداشتند نیز به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شدند. بیماران در گروه‌های ۴ یا ۵ نفری در بخش مسمومین بیمارستان امام رضا (ع) بستری شدند و تحت معاینه دقیق پوستی، چشمی و تنفسی توسط متخصصان هر رشته قرار گرفتند.

معاینات چشمی

دید اصلاح‌شده دور و نزدیک، با تابلوی ETDERS و اسنلن در شرایط استاندارد اندازه‌گیری شد. معاینه خارجی چشم، بررسی واکنش مردمک به نور و معاینه سگمان قدامی با اسلیت‌لمپ انجام شد. فشار داخل چشمی به وسیله تونومتر اپلانیشن گلدمن اندازه‌گیری شد. مردمک بیماران، چنانچه منعی از نظر بسته شدن زاویه وجود نداشت؛ با قطره تروپیکامید باز می‌شد. معاینه ته چشم با افتالموسکوپ غیرمستقیم و با لنز ۲۰ دیوپتر انجام شد. آزمایش شیرمر با و بدون بی‌حسی برای تمام بیماران انجام شد.

بررسی‌های هماتولوژیک و ایمنولوژیک

از بیماران و گروه شاهد، جهت مطالعات هماتولوژی و ایمنولوژی، ۵ میلی‌لیتر خون سیاهرگی گرفته شد. میزان هماتوکریت (HCT)، هموگلوبین (Hb) و شمارش تام گویچه‌های سفید (WBC)، گویچه‌های سرخ (RBC) و پلاکت توسط دستگاه اتوآنالیزور Technicon H1 (Bayer Medical Systems, USA) اندازه‌گیری گردید. آنالیز فلوسایتومتریک برای تعیین درصد لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و هم‌چنین لنفوسیت‌های CD⁺۳، CD⁺۴، CD⁺۸، CD⁺۱۹ و CD⁺۱۶+۵۶، توسط سائتومتر FACS Calibur (Becton Dickinson, San Jose, USA) انجام شد. غلظت سرمی ایمنوگلوبولین‌های IgM، IgG، IgA و کمپلمان C_۳ و C_۴ با کیت‌های کمی SRID (Biogene؛ مشهد- ایران) تعیین گردیدند. سطح IgE به روش ELISA (Radims; Roma, Italy) اندازه‌گیری شد.

طبقه‌بندی شدت عوارض بالینی

شدت عوارض چشمی در هر بیمار به ۴ درجه (به شرح زیر) طبقه‌بندی گردید:

(۱) بدون عارضه چشمی اختصاصی (درجه ۱): بدون یافته عینی (objective) با یا بدون هریک از علامت‌های نورگریزی (فوتوفوبی)، احساس جسم خارجی، سوزش، خارش، اشک‌ریزش، درد و اشکال در مطالعه.

(۲) عارضه چشمی خفیف (درجه ۲): هریک از تظاهرات درجه ۱ به علاوه اختلالات ملتحمه یا پلک از قبیل پرخونی، بلغاریت، اختلال عملکرد غدد میومین، پینگوکولا، تجمعات رسوبی ملتحمه‌ای، کونژنکتیویت پاپیلاری غول‌آسا (giant cells) و دید کم‌تر از ۰/۰۵ لوگمار.

(۳) عارضه چشمی متوسط (درجه ۳): هریک از تظاهرات درجه ۲ به علاوه ضایعات خفیف قرنیه از قبیل کدورت اپی‌تلیومی و زیر اپی‌تلیومی قرنیه، کراتیت منقوط سطحی، کراتوپاتی نواری زودرس، میکروپانوس (کوچک‌تر از ۲ میلی‌متر)، هایپرپیگمنتیشن پری‌لیمبال، واسکولاریزیشن سطحی قرنیه، اختلالات خفیف لایه اشک (آزمایش شیرمر با بی‌حسی = ۵ تا ۱۰ میلی‌متر در ۵ دقیقه)، دید درحد ۰/۰۵ تا ۰/۳ لوگمار.

(۴) عارضه چشمی شدید (درجه ۴): هریک از تظاهرات درجه ۳ به علاوه ضایعات شدید قرنیه از قبیل نازک‌شدگی، رسوب هیالین، ذوب‌شدگی، وسکولاریزیشن عمیق قرنیه، ماکروپانوس (بزرگ‌تر از ۲ میلی‌متر)، کدورت منتشر قرنیه، دسماتوسل، اختلال شدید لایه اشک (آزمایش شیرمر با بی‌حسی، کم‌تر از ۵ میلی‌متر در ۵ دقیقه)، دید کم‌تر از ۰/۳ لوگمار.

برای ارزیابی شدت عوارض تنفسی بیماران، اسپرومتری با استفاده از یک دستگاه اسپرومتر حساس به جریان انجام شد (FUDAC 50; FUKUDA Sangyo, Chiba, Japan). براساس مقادیر به دست آمده برای FVC (forced vital capacity) و FVEV₁ (forced expiratory volume in the first second) برحسب درصد پیش‌بینی‌شده، عوارض تنفسی به شرح زیر طبقه‌بندی شدند:

(۱) بدون عارضه تنفسی اختصاصی (درجه ۱): FVC و FEV₁ برابر یا بیش از ۸۰ درصد.

(۲) عارضه تنفسی خفیف (درجه ۲): FVC یا FVEV₁ بین ۶۰-۸۰

درصد.

(۳) عارضه تنفسی متوسط (درجه ۳): FVC بین ۶۰-۵۰ درصد یا FVEV₁ بین ۶۰-۴۰ درصد.

(۴) عارضه تنفسی شدید (درجه ۴): FVC کم‌تر از ۵۰ درصد یا FVEV₁ کم‌تر از ۴۰ درصد.

طبقه‌بندی شدت عوارض پوستی، براساس محاسبه درصدی از سطح کل پوست بدن که دچار اسکار ناشی از سوختگی درجه دوم پوست بود؛ صورت گرفت. سطح اسکار براساس قانون والاس محاسبه و به شرح زیر طبقه‌بندی شد:

(۱) بدون عارضه پوستی اختصاصی (درجه ۱): بدون اسکار.

(۲) عارضه پوستی خفیف (درجه ۲): سطح اسکار کم‌تر از ۱۸ درصد کل بدن.

(۳) عارضه پوستی متوسط (درجه ۳): سطح اسکار بین ۱۸ تا ۳۶ درصد کل بدن.

(۴) عارضه پوستی شدید (درجه ۴): سطح اسکار بیش‌تر از ۳۶ درصد کل بدن.

محاسبات آماری

کلیه اطلاعات به صورت میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شدند. از آزمون Mann-Whitney برای مقایسه بین دو گروه بیمار و شاهد و از آزمون Spearman's rank correlation برای مقایسه شدت عوارض چشمی، پوستی و ریوی با یکدیگر و با مولفه‌های هماتولوژیک و ایمونولوژیک استفاده شد و سطح $P \leq 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. عملیات آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS ویرایش ۱۱ انجام گردید.

یافته‌ها

بیماران همگی مرد و با میانگین سنی 43.8 ± 9.8 سال (دامنه ۳۲ تا ۷۶ سال) بودند. میانگین سنی گروه شاهد 41.3 ± 8.8 سال (دامنه ۲۶ تا ۵۵ سال) بود ($P = 0.479$). میانگین زمان مواجهه با گاز خردل تا زمان مطالعه، 18.0 ± 1.5 سال (دامنه ۱۶ تا ۲۰ سال) بود. بعضی از بیماران برای خشکی چشم، درمان‌هایی از قبیل اشک مصنوعی و لوبریکانت دریافت می‌کردند. هیچ‌یک از بیماران تحت عمل جراحی برای عوارض چشمی ناشی از عوامل تاول‌زا قرار نگرفته بودند.

یافته‌های غیرعینی (subjective) چشمی

علائم غیرعینی ثبت‌شده بیماران عبارت بودند از خارش (۴۲/۵ درصد)، سوزش (۳۷/۵ درصد)، نورگریزی (۳۰ درصد)، اشک‌ریزش (۲۷/۵ درصد)، اشکال در مطالعه (۱۰ درصد)، قرمزی چشم (۱۰ درصد)، درد چشم (۲/۵ درصد) و احساس جسم خارجی (۲/۵ درصد). فقط یک بیمار هیچ‌گونه شکایت چشمی نداشت.

یافته‌های عینی (objective) چشمی

حدت بینایی بیماران از ۱/۴ تا صفر لوگمار متغیر بود. بهترین دید اصلاح‌شده بهتر از ۰/۰۵ لوگمار در ۲۵ بیمار (۶۲/۵ درصد)، ۰/۱۰ تا ۰/۳ لوگمار در ۱۰ بیمار (۲۵ درصد) و بدتر از ۰/۳ لوگمار در ۵ بیمار (۱۲/۵ درصد) ثبت گردید. یافته‌های غیرطبیعی ملتحمه و لیمبوس عبارت بودند از پینگوکولا در ۲۵ بیمار (۶۲/۵ درصد)، ناخنک، کونژونکتیویت مزمن و هایپرپیگمنتیشن دورلیمبوسی، هر کدام در ۷ بیمار (۱۷/۵ درصد)، پیچ‌درپیچ شدن عروق در ۶ بیمار (۱۵ درصد) و ایسکمی لیمبوس در ۵ بیمار (۱۲/۵ درصد). در هیچ بیماری سیمبلفارون مشاهده نشد. یافته‌های غیرطبیعی قرنيه عبارت بودند از کدورت زیراپی‌تلیومی و نازک‌شدگی قرنيه هر کدام در ۶ بیمار (۱۵ درصد)، کدورت منتشر قرنيه در ۴ بیمار (۱۰ درصد)، میکرو یا ماکرو پانوس و نورگ‌زایی قرنيه، هر کدام در ۳ بیمار (۷/۵ درصد) و نقص اپی‌تلیوم قرنيه در ۲ بیمار (۵ درصد). تجمع چربی و هیالین در ۸ بیمار (۲۰ درصد) یافت شد. آزمایش با بی‌حسی، نشان‌دهنده عملکرد طبیعی غدد اشکی در ۲۸ بیمار (۷۰ درصد)، خشکی خفیف چشم در ۸ بیمار (۲۰ درصد) و خشکی شدید چشم در ۴ بیمار (۱۰ درصد) بود. فشار داخل چشمی و معاینه ته چشم در همه بیماران طبیعی بود.

یافته‌های هماتولوژیک و ایمنولوژیک

در جدول (۱) متغیرهای هماتولوژیک و ایمنولوژیک ۴۰ بیمار مورد مطالعه با ۳۵ نفر گروه شاهد مقایسه شده‌اند. شمارش تام WBC ($P=0.025$) و RBC ($P=0.029$) و نیز سطح هماتوکریت ($P=0.042$) به طور معنی‌داری در بیماران بالاتر از گروه شاهد بود. در گروه بیماران، درصد مونوسیت‌ها ($P=0.13$) و لنفوسیت‌های $CD3^+$ ($P=0.37$) به طور

معنی‌داری بالاتر و درصد لنفوسیت‌های $CD16^+56^+$ یا سلول‌های کشنده طبیعی ($P=0.006$) به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد بود. سایر متغیرهای هماتولوژیک و فلوسایتومتری بین دو گروه بیمار و شاهد، تفاوت معنی‌داری نشان ندادند. سطح IgM و C_3 سرم در بیماران به طور معنی‌داری بالاتر از گروه شاهد بود. سایر ایمنوگلوبولین‌ها و اعضای کمپلمانی تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نشان ندادند.

جدول ۱- میانگین و انحراف معیار متغیرهای هماتولوژیک و

ایمنولوژیک به تفکیک گروه بیمار و شاهد

میزان P	شاهد (n= ۳۵)	بیمار (n= ۴۰)	گروه‌ها:	متغیرها
۰/۰۲۵	۵/۷۹±۱/۱۶	۷/۲۴±۱/۹۰	(۱۰ ^۳ /ml)	WBC
۰/۰۲۹	۵/۱۹±۰/۲۸	۵/۴۶±۰/۴۵	(۱۰ ^۶ /ml)	RBC
۰/۰۴۲	۴۵/۵±۱/۹	۴۸/۳±۳/۵	(درصد)	هماتوکریت
۰/۲۳۲	۱۵/۶±۰/۷	۱۵/۹±۰/۷	(mg/dl)	هموگلوبین
۰/۵۹۴	۲۳۸±۱۰/۱	۲۵۵±۹۹	(۱۰ ^۳ /ml)	پلاکت
۰/۶۵۱	۳۰/۵±۸/۰	۳۱/۵±۸/۴	(درصد)	لنفوسیت
۰/۰۱۳	۳/۹±۱/۱	۴/۸±۱/۶	(درصد)	مونوسیت
۰/۳۷۲	۶۵/۴±۸/۷	۶۳/۸±۸/۷	(درصد)	چندهسته‌ای
۰/۰۳۷	۵۶/۶±۱۰/۷	۷۱/۱±۸/۶	(درصد)	$CD3^+$
۰/۹۸۳	۵۷/۸±۸/۱	۵۷/۷±۸/۳	(درصد)	$CD4^+$
۰/۰۹۹	۳۴/۱±۷/۸	۳۷/۱±۸/۳	(درصد)	$CD8^+$
۰/۱۸۷	۱۳/۶±۶/۲	۱۱/۹±۵/۹	(درصد)	$CD19^+$
۰/۰۰۶	۱۷/۵±۹/۶	۱۱/۶±۵/۸	(درصد)	$CD16^+56^+$
۰/۰۳۰	۹۰/۹±۱۴/۸	۱۰۹/۸±۳۰/۱	(mg/dl)	C_3
۰/۵۴۲	۳۵/۵±۱۵/۴	۳۱/۱±۱۱/۶	(mg/dl)	C_4
۰/۱۵۴	۲۳۳/۱±۵۹/۳	۳۰۲/۶±۱۴۲/۱	(mg/dl)	IgA
۰/۰۶۵	۱۱۴۰/۰±۲۴۴/۲	۱۴۳۸/۶±۴۸۶/۱	(mg/dl)	IgG
۰/۰۰۰	۱۳۶/۸±۵۸/۳	۲۳۵/۳±۸۴/۴	(mg/dl)	IgM
۰/۱۶۱	۸۶/۵±۱۴۶/۳	۹۲/۴±۱۱۲/۱	(IU)	IgE

مقایسه شدت عوارض دیررس بالینی در اعضای هدف

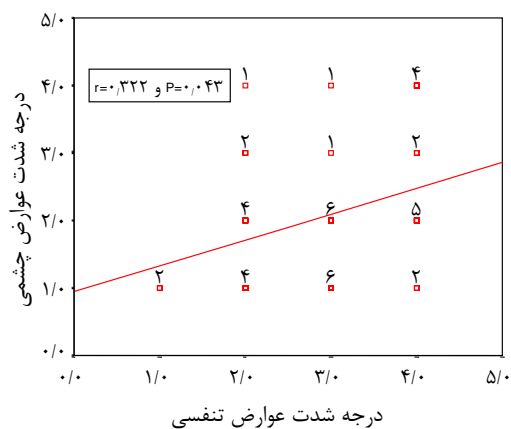
مقایسه شدت عوارض تنفسی، پوستی و چشمی فقط ارتباط معنی‌داری را بین عوارض چشمی و تنفسی ($P=0.043$) و $P=0.322$ ($r=$) نشان داد (نمودار ۱). هیچ‌گونه ارتباط معنی‌داری بین شدت عوارض پوستی با عوارض تنفسی ($P=0.947$) و $P=0.11$ ($r=$) یا عوارض چشمی ($P=0.679$ و $P=0.68$) مشاهده نگردید.

جدول ۲- ارتباط بین شدت عوارض چشمی دیررس گاز خردل با متغیرهای ایمنولوژیک و هماتولوژیک در ۴۰ جانباز شیمیایی

ارتباط با شدت عوارض چشمی		متغیرها
میزان P	میزان r	
۰٫۲۹	۰٫۱۷۱	شمار WBC
۰٫۲۳۴	۰٫۱۹۲	شمار RBC
۰٫۷۷۹	-۰٫۰۴۶	هماتوکریت
۰٫۰۳۱	۰٫۳۴۱	سطح هموگلوبین
۰٫۲۳۶	-۰٫۱۹۲	شمار پلاکت
۰٫۷۰۸	-۰٫۰۶۱	درصد لنفوسیت
۰٫۵۶۱	۰٫۰۹۵	درصد مونوسیت
۰٫۶۴۷	۰٫۰۷۵	درصد چندهسته‌ای
۰٫۸۸۵	-۰٫۰۲۴	درصد CD۳+
۰٫۹۷۳	-۰٫۰۰۶	درصد CD۴+
۰٫۸۸۳	-۰٫۰۲۴	درصد CD۸+
۰٫۷۹۴	۰٫۰۴۳	درصد CD۱۹+
۰٫۹۲۹	-۰٫۰۱۵	درصد CD۱۶+۵۶+
۰٫۹۴۵	۰٫۰۱۱	سطح C۳
۰٫۳۶۰	-۰٫۱۴۹	سطح C۴
۰٫۹۸۵	۰٫۰۰۳	سطح IgA
۰٫۳۳۷	۰٫۱۵۶	سطح IgG
۰٫۳۴۲	۰٫۱۵۴	سطح IgM
۰٫۳۸۷	-۰٫۱۴۱	سطح IgE

بحث

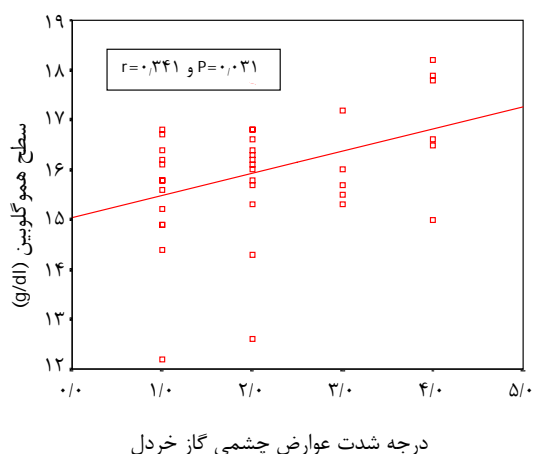
چشم حساس‌ترین عضو نسبت به خردل گوگردی می‌باشد. علت این حساسیت بالا، ویژگی‌های خاص این عضو از جمله وجود لایه آبی- مخاطی بر روی سطح قرنیه و ملتحمه، سرعت بالای تکثیر و سوخت‌وساز شدید یاخته‌های اپی‌تلیوم قرنیه می‌باشد^{۱۳،۱۴}. تماس چشم با گاز خردل، ظرف ۳ تا ۱۲ ساعت باعث اشک‌ریزش، ادم، ترشح و گاهی نابینایی موقت به دلیل بلفارواسپاسم می‌شود. این علائم در مراحل بعد می‌توانند با کونژنکتیویت، کدورت و گاهی زخم قرنیه همراه شوند. با این حال، اغلب بیماران معمولاً ظرف چند روز تا چند هفته به طور کامل بهبود می‌یابند^{۱۳،۱۵}.



نمودار ۱- ارتباط معنی‌دار بین شدت عوارض چشمی و تنفسی گاز خردل در ۴۰ جانباز شیمیایی

مقایسه شدت عوارض چشمی با عوارض هماتولوژیک و ایمنولوژیک

چنانچه در جدول شماره (۲) نشان داده شده است؛ هیچ یک از ایمنوگلوبولین‌ها، کمپلمان‌ها و مولفه‌های فلوئوسایتومتری، ارتباط معنی‌داری با شدت عوارض چشمی نداشتند. از میان متغیرهای هماتولوژیک و ایمنولوژیک، فقط سطح هموگلوبین، ارتباط معنی‌داری با شدت عوارض چشمی ($P=0.031$ و $r=0.341$) نشان داد (نمودار ۲).



نمودار ۲- ارتباط معنی‌دار بین سطح هموگلوبین و شدت عوارض چشمی در ۴۰ جانباز شیمیایی

این ترکیبات، واکنش‌های خودایمنی علیه قرنیه را تحریک می‌کنند^{۲۶}. جوادی و همکاران^{۲۰}، با مطالعه ۴۸ مصدوم شیمیایی دچار کراتیت تاخیری و مزمن، نشان دادند که دور لیمبوسی بودن ضایعات، شباهت آن‌ها به زخم مورن و یافته‌های هیستوپاتولوژیک مانند ارتشاح لنفوپلاسموسیتی داخل ماده طبیعی (substantia propria) می‌تواند دال بر وجود زمینه ایمونولوژیک برای کراتیت دیررس باشند.

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که گاز خردل دارای اثرات کوتاه‌مدت و بلندمدت، هم بر روی ایمنی با واسطه آنتی‌بادی (humoral) و هم ایمنی یاخته‌ای انسان می‌باشد^{۲۷-۲۹}. حسن و ابتکار^{۳۰} نشان دادند که غالب بیماران مسموم‌شده با گاز خردل، دارای سطوح افزایش یافته IgM و IgG طی هفته‌های اول تا ۶ ماه پس از تماس هستند. حتی ۸ سال بعد از تماس نیز درصد بیماران دچار افزایش IgM، IgG، و IgE هم‌چنان به طور معنی‌داری بالاتر از گروه شاهد بود (۳۰ چشم).

زندیه و همکاران^{۲۹} در یکی از اندک مطالعات انجام‌شده در زمینه اثرات طولانی‌مدت گاز خردل بر روی دستگاه ایمنی، کاهش ایمنی یاخته‌ای در سال اول، دوم و سوم پس از تماس را نشان دادند. لنفوسیت‌های T یاریگر به طور معنی‌داری در بیماران کاهش نشان می‌دادند؛ در حالی که لنفوسیت‌های T سرکوب‌گر افزایش یافته بودند. گزارش شده است که تماس شغلی با خردل گوگردی باعث اختلال یاخته‌های کشنده طبیعی در کارگران کارخانه‌های تولیدکننده این گاز در ژاپن شده است^{۳۱}. قطبی و حسن^{۳۲} نیز نشان دادند که ۱۰ سال پس از تماس با خردل گوگردی، درصد یاخته‌های کشنده طبیعی در جانبازان ایرانی دچار مسمومیت شدید به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد است. تغییرات مشابهی در بیماران مورد مطالعه ما دیده شد؛ چنان که ۱۶ تا ۲۰ سال پس از تماس با خردل گوگردی، درصد یاخته‌های کشنده طبیعی، هم‌چنان به طور معنی‌داری کم‌تر و درصد T-لنفوسیت‌های CD۳⁺ به طور معنی‌داری بیش‌تر از گروه شاهد بود. با این حال، درصد B-لنفوسیت‌های CD۱۹⁺، T-لنفوسیت‌های یاریگر CD۴⁺ و T-لنفوسیت‌های سرکوب‌گر CD۸⁺ در دو گروه شاهد و بیمار تفاوت معنی‌داری نداشت.

وضعیت بیمارگونه دستگاه ایمنی به احتمال زیاد مسوول افزایش خطر عفونت‌های راجعه در بیمارانی است که دچار

برخلاف عوارض زودرس چشمی، نوعی کراتیتی اولسراتیو دیررس ممکن است در بیماران دچار مسمومیت شدید بروز کند و منجر به آسیب دائم چشم گردد. این عارضه معمولاً با بروز ناگهانی نورگریزی، اشک‌ریزش و افت دید پس از یک دوره طولانی بی‌علامت شروع می‌شود^{۱۸-۱۶}. حداکثر بروز علایم معمولاً ۱۵ تا ۲۰ سال پس از آسیب اولیه رخ می‌دهد^{۱۹} ولی دوره‌های بی‌علامت به کوتاهی یک سال^{۲۰} و درازی ۴۰ سال^{۲۱} نیز گزارش شده‌اند.

به طور معمول، بیماران دچار عود کراتیت و ظهور نواحی سفید چینی‌مانند (porcelain) در بافت روی صلبیه‌ای می‌شوند که منجر به افزایش کدورت، زخم راجعه، درد و نابینایی می‌گردد. پاتولوژی همراه این عارضه، رشد عمیق عروق خونی به داخل قرنیه است که با عروق پیچ‌درپیچ و اتساع عروقی مشخص می‌شود. در موارد پیش‌رفته، قرنیه کدر و پوشیده از تجمعات بلوری و کلسترول می‌گردد^{۲۱}.

در ۱۵ درصد از بیماران مورد مطالعه ما، واسکولاریزیشن قرنیه، نازک‌شدگی، نقص اپی‌تلیوم و کدورت قرنیه دیده شد که با تشخیص کراتیت دیررس، در درجه ۴ عوارض چشمی طبقه‌بندی شدند. این آمار در مقایسه با بروز نیم تا یک درصدی کراتیت دیررس در مصدومین شیمیایی جنگ جهانی اول به طور قابل توجهی بالاتر است. علت این امر نیز به احتمال زیاد مربوط به نحوه انتخاب گروه بیمار می‌باشد که همگی از جانبازان دچار مسمومیت شدید بودند. در ضمن، این مطالعه ۱۶ تا ۲۰ سال پس از آسیب شیمیایی انجام شد که هم‌زمان با دوره حداکثر بروز کراتیت دیررس می‌باشد. بنابراین ضایعه ایجادشده در همه بیماران مبتلا به کراتیت، به صورت دیررس بوده که حدود ۱۶ تا ۲۰ سال پس از مواجهه شیمیایی ابتدایی اتفاق افتاده است.

تحقیقات نشان می‌دهند که از بین رفتن اپی‌تلیوم چشم، یک عامل مهم در نقص دائمی اپی‌تلیوم قرنیه است. حتی هنگامی که خود قرنیه آسیب ندیده است؛ از بین رفتن یاخته‌های بنیادی لیمبوس می‌تواند منجر به نقص دائمی اپی‌تلیوم شود که در ادامه، تهاجم یاخته‌های التهابی، وسکولاریزیشن و تشکیل اسکار را برمی‌انگیزد^{۲۵}.

فرضیه دیگر این است که گاز خردل با پروتئین‌های قرنیه واکنش می‌دهد و سبب تولید ترکیبات کلاژن‌موسوارد می‌شود.

توسط ماسک محافظ انجام می‌شود؛ در حالی که برای جلوگیری از تماس پوستی نیاز به پوشیدن بادگیر می‌باشد. فقدان شرح حال دقیق در خصوص استفاده یا عدم استفاده از ماسک و بادگیر در زمان وقوع حمله شیمیایی، یکی از محدودیت‌های اصلی مطالعه حاضر می‌باشد. سایر محدودیت‌های این مطالعه عبارتند از کوچکی حجم نمونه، کمبود اطلاعات کافی در خصوص عوامل مخدوش‌کننده بالقوه نظیر داروهای مورد مصرف هر بیمار که گاهی می‌توانند خصوصیات سرکوبگر ایمنی داشته باشند.

نتیجه‌گیری

گاز خردل یک عامل شیمیایی جنگی تاول‌زاست که عوارض بلندمدت شناخته‌شده‌ای بر روی دستگاه ایمنی و هم‌چنین محل‌های تماس موضعی نظیر پوست، چشم و دستگاه تنفس دارد. اگرچه ثابت شده است که مقدار قابل توجهی از گاز از طریق پوست، دستگاه تنفس و دستگاه گوارش، به صورت سیستمیک جذب می‌شود؛ عوارض چشمی دیررس گاز خردل به احتمال قوی ارتباطی با وضعیت ایمنولوژیک و هماتولوژیک بیماران ندارد و یا نقش جذب سیستمیک در مقایسه با اثر موضعی گاز، بسیار ناچیز می‌باشد. ارتباط معنی‌داری بین شدت عوارض چشمی و تنفسی وجود دارد که علت این امر به احتمال زیاد، محافظت هم‌زمان این دو عضو توسط ماسک محافظ در بعضی از مصدومان می‌باشد.

مسمومیت شدید با گاز خردل شده‌اند. افزایش معنی‌دار شمارش گویچه‌های سفید و سطح IGM سرم نیز قابل انتساب به شیوع بالای عفونت‌های حاد در این بیماران است. افزایش معنی‌دار شمارش گویچه‌های قرمز و درصد هماتوکریت به احتمال قوی مربوط به وضعیت هیپوکسی بیماران متعاقب اختلالات تنفسی آن‌ها می‌باشد.

گرچه انتظار می‌رفت که بین شدت عوارض چشمی و متغیرهای ایمنولوژیک و هماتولوژیک بیماران رابطه معنی‌داری وجود داشته باشد؛ چنین رابطه‌ای دیده نشد. این امر می‌تواند موید نظریه Papirmeister^{۳۳} باشد که پیشنهاد می‌کند آسیب موضعی قرنیه، پوست و مخاطات تنفسی در اثر گاز خردل، از طریق سازوکارهایی غیر از DNA Cross-Linking روی می‌دهند. DNA Cross-Linking که به احتمال قوی مسوول اثرات سمی دیررس خردل بر روی بافت‌های سریعاً تکثیریابنده از قبیل مغز استخوان است؛ سبب ایجاد مرگ یاخته‌ای در کم‌ترین غلظت از عامل سمی می‌شود. در غلظت‌های بالاتر، سازوکارهایی مانند تخریب نیکوتینامید آدنین دی نوکلوتید (NAD) و غیرفعال شدن گلوکوتانیون اهمیت می‌یابند که عامل مرگ سریع یاخته به شیوه وابسته به دوز می‌شوند.

مقایسه شدت عوارض ایجادشده در سه عضو پوست، ریه و چشم در مطالعه حاضر، فقط رابطه معنی‌دار بین شدت عوارض تنفسی و چشمی را نشان داد. علت این امر می‌تواند وجود موضع مشترک تماس چشمی و استنشاقی باشد که هر دو از طریق صورت رخ می‌دهند. جلوگیری از تماس گاز با صورت،

منابع

- 1- Prentiss AM. Chemicals in warfare: a treatise on chemical warfare. New York: McGraw-Hill; 1937.
- 2- United Nations Security Council. Report of the mission dispatched by the Secretary General to investigate allegations of the use of chemical weapons in the conflict between the Islamic Republic of Iran and Iraq. S/18852 and S/18852/Addendum 1. United Nations, New York, USA. 1987.
- 3- Marrs TC, Maynard RL, Sidell FR. Chemical warfare agents: toxicology and treatment. Chichester, UK: John Wiley and Sons; 1996.
- 4- Somani SM. Chemical warfare agents. New York, USA: Academic Press; 1992.
- 5- Gilman A, Philips FS. The biological actions and therapeutic applications of β -chloroethyl amines and sulphides. *Science* 1946;103:409-415.
- 6- Crathorn AR, Roberts JJ. Mechanism of the cytotoxic action of alkylating agents in mammalian cells and evidence for the removal of alkylated groups from deoxyribonucleic acid. *Nature* 1966;211:150-153.
- 7- Balali M. Clinical and laboratory findings in Iranian fighters with chemical gas poisoning. In: Heyndrickx A. Proceedings of the First World Congress on New Compounds in Biological and Chemical Warfare. Belgium: Rijksuniversiteit, Ghent; 1984: 254-259.

- 8- Balali-Mood M, Navaeian A. Clinical and paraclinical findings in 233 patients with sulphur mustard poisoning. In: Heyndrickx B. Proceedings of the Second World Congress on New Compounds in Biological and Chemical Warfare. Belgium: Rijksuniversiteit, Ghent; 1986: 464-473.
- 9- Willems JL. Clinical management of mustard gas casualties. *Ann Med Mil Belg* 1989;3:S1-S61.
- 10- Dahl H, Gluud B, Vangsted P, Norn M. Eye lesions induced by mustard gas. *Acta Ophthalmol* 1985;173(Suppl):S30-S81.
- 11- Solberg Y, Alcalay M, Belkin M. Ocular injury by mustard gas. *Surv Ophthalmol* 1997;41:461-466.
- 12- Maumenee AE, Scholz RO. The histopathology of ocular lesions produced by sulfur and nitrogen mustards. *Bull John Hopkins Hosp* 1948;82:121-147.
- 13- Mandel M, Gibson WS. Clinical manifestations and treatment of gas poisoning. *J Am Med Assoc* 1917;69:1970-1971.
- 14- Pickard HL. Ocular action of dichlorethylsulphide (mustard gas). *Am J Ophthalmol* 1919;3:136.
- 15- Gates M, Moore S. Mustard Gas and other Sulphur Mustards. In: Division 9, National Defense Research Committee. Chemical warfare Agents, and Related Chemical Problems, Washington DC, USA: Office of Scientific Research and Development; 1946: 30-58.
- 16- Blodi FC. Mustard gas keratopathy. *Int Ophthalmol Clin* 1971;2:1-13.
- 17- English F, Benett Y. The challenge of mustard gas keratopathy. *Med J Austr* 1990;152:55-56.
- 18- Hughes WF. Mustard gas injuries to the eyes. *Arch Ophthalmol* 1942;27:582-601.
- 19- Mann I. Delayed mustard gas keratitis: a study of eighty four cases of delayed mustard gas keratitis fitted with contact lenses. *Br J Ophthalmol* 1944;28:441-447.
- ۲۰- جوادی محمدعلی، یزدانی شاهین، شایگانی آرین، سجادی حمید، گرین ویلیام، جدیدی خسرو و همکاران. کراتیت مزمن و کراتیت با شروع دیررس ناشی از گاز خردل: گزارش ۴۸ بیمار. مجله چشم پزشکی بینا ۱۳۸۳؛ دوره ۹، شماره ۳: ۲۲۰-۲۰۹.
- 21- Solberg Y, Alcalay M, Belkin M. Ocular injury by mustard gas. *Surv Ophthalmol* 1997;41:461-466.
- 22- Safaei A, Saluti R, Kumar PV. Conjunctival dysplasia in soldiers exposed to mustard gas during the Iraq-Iran war: scrape cytology. *Acta Cytol* 2001;45:909-913.
- 23- Pleyer U, Sherif Z, Baatz H, Hartmann C. Delayed mustard gas keratopathy: clinical findings and confocal microscopy. *Am J Ophthalmol* 1999;128:506-507.
- 24- Maumenee AE, Scholz RO. The histopathology of ocular lesions produced by sulfur and nitrogen mustards. *Bull John Hopkins Hosp* 1948;82:121-147.
- 25- Kenyon KR, Tseng SC. Limbal autograft transplantation for ocular surface disorders. *Ophthalmology* 1989;96:709.
- 26- Hughes WF. Mustard gas injuries to the eyes. *Arch Ophthalmol* 1942;27:582-601.
- 27- Hekton L, Corper HC. The effect of mustard gas (dichloroethylsulphide) on antibody formation. *J Infect Dis* 1920;28:279-285.
- 28- Gabrielson A, Good R. Chemical suppression of adaptive immunity. *Adv Immunol* 1967;6:125.
- 29- Zandieh T, Marzaban S, Tarabadi F, Ansari H. Defects of cell-mediated immunity in mustard gas injury after years. (Abstract). *Scand J Immunol* 1990;32:423.
- 30- Hassan ZM, Ebtekar M. Immunological consequence of sulfur mustard exposure. *Immunol Lett* 2002;83:151-153.
- 31- Yokogama MW. Recognition of natural killer cells. *Curr Opin Immunol* 1993;5:67-73.
- 32- Ghotbi L, Hassan Z. The immunostatus of natural killer cells in people exposed to sulfur mustard. *Int Immunopharmacol* 2002;2:981-985.
- 33- Papirmeister B, Feister AJ, Robinson SI, Ford RD. Medical defense against mustard gas: toxic mechanisms and pharmacological implications. Boca Raton, FL: CRC Press; 1991.