

## ارزیابی سطح سرمی نیتریک اکساید در مصدومین شیمیایی سردهشت، ۲۰ سال پس از مواجهه با گاز خردل

طوبی غضنفری<sup>۱\*</sup>، رویا یارایی<sup>۱</sup>، زهرا کیاسالاری<sup>۲</sup>، فاطمه هدایی<sup>۳</sup>، حسن قاسمی<sup>۴</sup>، شهریار پورفرزام<sup>۵</sup>، محمدرضا سروش<sup>۶</sup>، سقراط فقیهزاده<sup>۷</sup>

<sup>۱</sup> دانشیار ایمونولوژی گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات تنظیم پاسخ‌های ایمنی، دانشگاه شاهد

<sup>۲</sup> استادیار فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد

<sup>۳</sup> پزشک عمومی، دانش آموخته دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد

<sup>۴</sup> متخصص چشم پزشکی، مرکز تحقیقات تنظیم پاسخ‌های ایمنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد

<sup>۵</sup> متخصص داخلی، مرکز تحقیقات تنظیم پاسخ‌های ایمنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد

<sup>۶</sup> عضو هیات علمی، پژوهشکده مهندسی و علوم پزشکی جانبازان

<sup>۷</sup> استاد آمار حیاتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

\*آدرس: مرکز تحقیقات تنظیم پاسخ‌های ایمنی، دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

[tghazanfari@yahoo.com](mailto:tghazanfari@yahoo.com), [ghazanfari@shahed.ac.ir](mailto:ghazanfari@shahed.ac.ir)

تاریخ دریافت: ۱۳۸۷ دی تاریخ پذیرش: بهمن ۱۳۸۷

معنی داری نداشت. بین سطح سرمی نیتریک اکساید و مشکلات ریوی و چشمی ارتباطی یافت نشد. نیتریک اکساید سرمی، در افراد مواجهه یافته‌ی بدون مشکل ریوی یا چشمی، بالاتر از گروه کنترل بود. در بررسی مشکلات پوستی، ارتباط معنی دار مثبتی بین سطح سرمی نیتریک اکساید و مشکلات پوستی وجود داشت.

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه نشان داد که افزایش سطح سرمی نیتریک اکساید، با شدت ضایعات پوستی در جانبازان شیمیایی همبستگی داشت. عدم تفاوت معنی دار سطح سرمی نیتریک اکساید، در افراد مواجهه یافته با مشکلات چشمی و ریوی، نقش نیتریک اکساید را در این عوارض رد نمی‌کند. با توجه به مشکلات متعدد مصدومین شیمیایی، باید بررسی بیشتری جهت روشن شدن نقش دقیق نیتریک و تغییرات سیستمیک و موضعی آن، در بروز عوارض مختلف صورت پذیرد.

**واژگان کلیدی:** سولفور موستارد، نیتریک اکساید، مصدومین شیمیایی، عوارض درازمدت.

#### مقدمه

استفاده‌ی گسترده از گاز خردل، به عنوان یک سلاح جنگی، در طی جنگ تحمیلی عراق علیه ایران، توسط ارتش عراق در جبهه‌های جنگ و در برخی شهرهای مرزی، موجب مصدومیت هزاران نفر از رزم‌نده‌گان ایرانی،

#### چکیده:

**مقدمه:** سولفور موستارد، در دراز مدت، با اثر بر ارگان‌های مختلف، باعث ایجاد عوارض متفاوتی از جمله، عوارض چشمی، پوستی و ریوی می‌شود. به نظر می‌رسد که پاسخ‌های ایمنی و التهابی در ایجاد عوارض کلینیکی نقش دارند. نیتریک اکساید، یکی از واسطه‌های التهابی مهم است. در این مطالعه سطح سرمی نیتریک اکساید، در مصدومین شیمیایی ۲۰ سال پس از مواجهه با گاز خردل، در مقایسه با افراد غیر شیمیایی، بررسی شده است.

**مواد و روش‌ها:** پژوهش به صورت هم‌گروهی تاریخی، بر روی ۵۰۰ نفر، شامل ۳۷۲ نفر مواجهه یافته با گاز خردل از شهرستان سردشت و ۱۲۸ نفر در گروه کنترل از شهرستان ربط، انجام شد. تمام افراد توسط متخصصین با تجربه تحت معاینات کامل چشمی، ریوی و پوستی قرار گرفتند و بر اساس مشکلات به دو گروه با و بدون مشکلات خاص (چشمی، ریوی و پوستی) تقسیم شدند. همزمان با معاینات، ۲ سی سی نمونه‌ی خون از بیماران گرفته و سرم آن جداسازی شد و در دمای ۷۰°C- فریز گردید. سپس سطح سرمی نیتریک اکساید، با استفاده از روش گریس، با بهره‌گیری از کیت کیمن، اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** میانگین سطح سرمی نیتریک اکساید، در گروه کنترل و مواجهه یافته از نظر آماری، اختلاف

عروقی، نوروتانسمیتر و مهار کننده تجمع پلاکتی، عمل می‌کند. تولید بیولوژیک نیتریک اکساید، همچنین برای دفاع غیراختصاصی میزبان، مهم است، هرچند ممکن است به طور مستقیم، در از بین بردن پاتوژن‌های داخل سلولی و تومور عمل نکند.<sup>(۸)</sup>

نیتریک اکساید، در طی پاسخ‌های ایمنی و التهابی نیز، تولید می‌شود. این مولکول در سطوح بالا در انواع خاصی از التهاب، به عنوان مثال، آسم ایجاد می‌شود که به عنوان ماده‌ی پیش التهابی، شناخته شده است. همچنین سطح نیتریک اکساید بازدمی در COPD ثبیت شده، مختصراً افزایش می‌یابد؛ ولی، در شعله‌ور شدن COPD و همچنین در تشدید بیماری COPD نیز ممکن است افزایش یابد.<sup>(۹-۱۱)</sup> این نکته با توجه به احتمال شباهت ماهیت انسدادی آسم و COPD، با درگیری ریوی گاز خردل، اهمیت ویژه می‌یابد. این ماده ممکن است به عنوان یک ضد التهاب یا مهار کننده ایمنی، از طریق اثر مهاری یا آپوپتوز، روی سلول‌ها عمل کند. چندین مطالعه در طی ۱۵ سال گذشته، نشان داد که افزایش iNOS تولید نیتریک اکساید، در نتیجه‌ی القای (inducible Nitric Oxide Synthase) نقش دارد.<sup>(۱۲ و ۱۳)</sup>

باتوجه به مکانیسم مولکولی گاز خردل، به نظر می‌رسد که در دراز مدت، با اثر بر ارگان‌های مختلف، باعث تغییر

مردم برخی شهرهای مرزی ایران و حتی مردم کرد عراق، بین سال‌های ۱۳۶۹-۱۳۶۲ شد. (۱۲) بمباران هوایی سردشت در روز ۴ تیر ۱۳۶۶ باعث مواجهه‌ی بیش از ۴۵۰۰ نفر از مردم ساکن آن شهر شد. افراد مواجهه یافته، اکنون پس از ۲۰ سال، از عوارض دراز مدت آن، رنج می‌برند. سولفور موستارد، از طریق استنشاق، پوست یا سطح قدامی چشم، جذب می‌شود. به دنبال مصرف غذای آلوده نیز، ممکن است از طریق مجرای گوارشی نیز جذب شود.<sup>(۲)</sup> اثرات سولفور موستارد به صورت عوارض زودرس (حاد) و دیررس (تأخری) در ارگان‌های مختلف، شامل: چشم، پوست، ریه، سیستم عصبی، سیستم گوارشی، سیستم ایمنی و مغز استخوان بروز می‌نماید.<sup>(۳)</sup>

مشکلات تأخیری در چشم، پوست و ریه که شایع‌ترین ارگان‌های درگیر، در مصدومین شیمیایی است، می‌تواند ناشی از مکانیسم‌های ایمنی و التهابی باشد.<sup>(۴)</sup> گزارشات موجود نشان می‌دهد که تماس با سولفور موستارد، می‌تواند باعث اختلال در عملکرد هر دو سیستم ایمنی هومورال و سلولی شود.<sup>(۶ و ۷)</sup> مطالعات in vitro نشان می‌دهد که سولفور موستارد، در فاز زودرس، با تغییر در سطح نیتریک اکساید (NO)، باعث ایجاد واکنش‌های التهابی می‌شود.<sup>(۵ و ۶)</sup> اثرات دیررس سولفور موستارد بر نیتریک اکساید، تاکنون شناخته نشده است.

نیتریک اکساید، به عنوان یک پیامبر داخل سلولی در تمام مهره‌داران می‌باشد که به عنوان منبسط کننده‌ی

شهرستان سرداشت، به عنوان چارچوب نمونه‌گیری انتخاب شد. چارچوب نمونه‌گیری در شهرستان ربط، لیست خانوارهای موجود در شهرداری بود. پس از خذرهای ضایت‌نامه کتبی آگاهانه از فرادران تاختاب شده

لیست مشارکت‌کنندگان در طرح، نهایی گردید.

افراد مورد بررسی در گروه کنترل و مواجهه یافته، پرسشنامه‌ی دموگرافیک را که شامل: سن، شاخص توده‌ی بدنی، وضعیت تأهّل و سیگار بود، تکمیل نمودند. سپس افراد، جهت معاینات تخصصی چشم، ریه و پوست به متخصصین مربوطه، معرفی شدند و معاینات کامل انجام شد. نهایتاً، افراد دو گروه کنترل و مواجهه یافته، براساس آیین‌نامه‌ی مصوب در کمیسیون‌های پزشکی بنیاد شهید و امور ایثارگران(۱۱) به دو گروه دارای مشکلات چشمی یا پوستی یا ریوی(غیرطبیعی) و بدون این مشکلات (طبیعی)، تقسیم شدند. تمام اسپیرومتری‌ها توسط یک فرد آموزش دیده انجام شد. دستگاه اسپیرومتری ۸۰۱-۸۰۱، ساخت ژاپن بود که هر روز صبح دستگاه کالیبره می‌شد.

هم‌زمان با انجام معاینات تخصصی، از هر یک از افراد، ۲ سی‌سی خون محیطی در شرایط استریل، گرفته شد و اجازه داده شد در درمای محیط یا ۳۷ درجه سانتی‌گراد، لخته شود. لوله‌های حاوی خون لخته شده در دور ۳۰۰۰، به مدت ۵ دقیقه، سانتریفیوژ شدند و سرم از

در سنتز نیتریک اکساید می‌شود؛ لذا، این مطالعه با هدف ارزیابی سطح سرمی نیتریک اکساید در مصدومین شیمیایی مواجهه یافته با گاز خردل، ۲۰ سال پس از مواجهه، در مقایسه با افراد مواجهه نیافته انجام شد.

## مواد و روش‌ها:

این مطالعه، بخشی از یک طرح جامع می‌باشد که به صورت هم‌گروهی تاریخی(historical cohort) طراحی شد و در آن ۵۰۰ نفر شامل ۳۷۲ نفر مواجهه یافته با گاز خردل و ۱۲۸ نفر به عنوان گروه کنترل، مورد بررسی قرار گرفتند.

شرایط ورود به مطالعه، مرد بودن، سن ۲۰ تا ۶۰ سال و مواجهه‌ی اثبات شده، براساس پرونده‌های موجود در کمیسیون پزشکی جانبازان شیمیایی بود. گروه مواجهه، جانبازان شیمیایی مواجهه یافته با گاز خردل در شهرستان سرداشت بودند که در بمباران شیمیایی مصدوم شده بودند. گروه کنترل از ساکنان مرد شهرستان ربط که از نظر سن، شاخص توده‌ی بدنی (Body Mass Index) و وضعیت تأهّل و سیگار کشیدن، با هم مشابه بودند و تفاوت اصلی آن‌ها در مواجهه با گاز خردل بود. این دو شهر، از نظر موقعیت جغرافیایی، شرایط آب و هوا، آداب و رسوم و تغذیه، بسیار مشابه بودند. (فاصله ۱۵ کیلومتر) نمونه‌گیری، به صورت تصادفی سیستماتیک بود، به این ترتیب که لیست جانبازان مرد موجود در بنیاد جانباز

## نتایج:

از بین ۵۰۰ نفری که در مطالعه شرکت داشتند، ۱۲۸ نفر در گروه کنترل و ۳۷۲ نفر در گروه مواجهه یافته بودند. در گروه کنترل، میانگین سنی  $41/7$  سال و انحراف معیار  $9/8$  سال و در گروه مواجهه یافته بودند. در گروه کنترل، میانگین سنی  $43/9$  سال و انحراف معیار  $10/7$  سال بود ( $P=0/137$ ). میانگین سطح نیتریک اکساید، در گروه کنترل،  $1422/60 \pm 563/49$  میکروگرم بر میلی لیتر و در

خون جدا گردید. سرم جدا شده، در لوله‌های کوچک در دمای  $-20$ - درجه سانتی‌گراد، به تهران منتقل گردید و در آزمایشگاه ایمونولوژی دانشکده پزشکی شاهد، در  $-70$ - درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. سپس برای سنجش سطح سرمی نیتریک اکساید از کیت کیمن (Cayman)، استفاده شد. سنجش نیتریک اکساید به روش Griess، صورت پذیرفت که برای انجام این روش از کیت Cayman، ساخت کشور آمریکا استفاده شد و نهایتاً سطح سرمی نیتریک اکساید، توسط

دستگاه الایزا ریدر خوانده شد.

جدول ۱: اطلاعات پایه جمعیت مورد مطالعه

p-value	مواجهه یافته	کنترل	متغیرها		
	۳۷۲	۱۲۸	تعداد نمونه		
$0.137$	$43/9 \pm 10/7$	$41/7 \pm 9/8$	سن (میانگین $\pm$ انحراف معیار)		
$0.239$	$26/3 \pm 3/9$	$25/8 \pm 4/0$	BMI (Kg/m <sup>2</sup> )		
$0.995$	$29(7/8)$	$10(7/8)$	مجرد	وضعیت تأهل	سپس داده‌ها در محیط نرم‌افزار SPSS، وارد شد. یافته‌های مربوط به سطح سرمی NO با میانگین و انحراف معیار (یا میانه و چارک‌های اول و سوم) نمایش داده شد. مقایسه سطح سرمی NO در گروه‌های مطالعه، با استفاده از آزمون T انجام شد؛ ولی با توجه به حجم کم نمونه، در زیر گروه‌های
	$343(92/2)$	$(92/2)$ ۱۱۸	متاهل		
$0.81$	$88(23/7)$	$29(22/7)$	غیرسیگاری	صرف سیگار	مبتلاء به بیماری، مقایسه NO در این گروه‌ها، با استفاده از آزمون ناپارامتری Mann-Whitney، انجام شد.
	$284(78/3)$	$99(77/3)$	سیگاری		

گروه مواجهه یافته،  $558/92 \pm 150/9/22$  میکروگرم بر

میلی لیتر بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری

نشاشتند ( $P=0/135$ ).

مبتلاء به بیماری، مقایسه NO در این گروه‌ها، با استفاده از آزمون ناپارامتری Mann-Whitney، انجام شد.

ارتباط بین سطح سرمی NO و یافته‌های اسپیرومتری، با

استفاده از ضریب همبستگی اسپیرمن مورد بررسی قرار

گرفت.

جدول ۲: مقایسه سطح سرمی نیتریک اکساید ( $\text{g}/\text{m}^3/\text{Im}$ ) بین گروههای مطالعه در مورد بررسی ارتباط سطح سرمی NO.

p-value <sup>a</sup>	میانه	انحراف معیار	میانگین	تعداد	
۰.۱۳۵	۱۲۸۳.۰۰	۵۶۳.۴۹	۱۴۲۲.۶۰	۱۲۶	کنترل
	۱۳۹۹.۰۰	۵۵۸.۹۲	۱۵۰۹.۲۲	۳۶۹	مواجهة یافته

(t-test) مقایسه گروه مواجهه یافته با گروه کنترل  $p\text{-value}^a$

با عوارض بالینی، در دو گروه مورد مطالعه نتایج زیر حاصل شد: ارتباط سطح سرمی NO، باعوارض چشمی: میانه و دامنه NO میان چارکی سطح نیتریک اکساید، در

جدول ۳: سطح نیتریک اکساید در گروه کنترل و مواجهه یافته دارای مشکلات چشمی و بدون مشکلات چشمی

p-value <sup>c</sup>	p-value <sup>a</sup>	P75	P25	میانه	N		ارزیابی چشمی
	۰.۰۲۸	۱۵۸۸	۱۰۵۱	۱۲۸	۱۱۵	کنترل	بدون مشکلات چشمی
		۱۶۵۷	۱۱۷۵	۱۳۹۹	۲۷۹	مواجهة یافته	
۰.۶۱۲	۰.۹۷۴	۱۵۹۷	۱۱۶۰	۱۳۸۰	۸	کنترل	دارای مشکلات چشمی
۰.۸۹۰		۱۶۲۳	۱۱۷۰	۱۳۷۶	۷۰	مواجهة یافته	

(Mann-Whitney)  $p\text{-value}^a$  مقایسه سطح نیتریک اکساید سرمی بین گروه کنترل و مواجهه یافته

(Mann-Whitney)  $p\text{-value}^c$  مقایسه سطح نیتریک اکساید سرمی بین افراد دارای مشکلات چشمی و بدون مشکلات چشمی

بر میلی لیتر و (۱۱۷۰-۱۶۲۳) بوده که از لحاظ آماری

اختلاف معنی داری نداشتند ( $P=0.974$ ).

در داخل هیچیک از دو گروه مواجهه، سطح نیتریک اکساید بین افراد بدون مشکلات چشمی و دارای مشکلات چشمی اختلاف معنی داری نداشت.

#### ارتباط سطح سرمی NO باعوارض پوستی: میانه

و دامنه میان چارکی، در گروه کنترل بدون مشکلات پوستی، به ترتیب ۱۲۷۵ میکروگرم بر میلی لیتر و (۱۰۳۹-۱۵۸۰) و در گروه مواجهه یافته بی دون مشکلات

گروه کنترل بدون مشکلات چشمی، ۱۲۸۰ میکروگرم بر

میلی لیتر و (۱۰۵۱-۱۵۸۸) و در گروه مواجهه یافته

بدون مشکلات چشمی، نیز ۱۳۹۹ میکروگرم بر میلی لیتر

و (۱۱۷۵-۱۶۵۷) بود که در گروه مواجهه یافته بی دون

مشکلات چشمی، سطح نیتریک اکساید بیشتر از گروه

کنترل بود ( $P=0.028$ ). میانه و دامنه میان چارکی

سطح نیتریک اکساید، در گروه کنترل، با مشکلات چشمی

۱۳۸۰ میکروگرم بر میلی لیتر و (۱۱۶۰-۱۵۹۷) و در

گروه مواجهه یافته با مشکلات چشمی ۱۳۷۶ میکروگرم

پوستی، به ترتیب ۱۳۶۵ میکروگرم بر میلیلیتر و میانه و دامنه میانچارکی در گروه کنترل بدون

جدول ۴: سطح نیتریک اکساید در گروه کنترل و مواجهه یافته با ارزیابی مشکلات پوستی

ارزیابی پوستی	مشکلات	بدون پوستی	تعداد	میانه	P25	P75	p-value <sup>a</sup>	p-value <sup>c</sup>
مواجهه یافته	کنترل	مشکلات	۱۰۸	۱۲۷۵	۱۰۳۹	۱۵۸۰	۰.۰۷۶	۰.۱۸۸
	کنترل		۲۴۰	۱۳۶۵	۱۱۵۳	۱۶۱۹		
دارای پوستی	مشکلات	بدون پوستی	۱۵	۱۳۴۰	۱۱۴۸	۱۹۶۱	۰.۹۳۱	۰.۰۲۴
	مواجهه یافته		۱۰۱	۱۴۸۳	۱۲۵۲	۱۷۴۴		

(Mann-Whitney) مقایسه سطح سرمی نیتریک اکساید بین گروه کنترل و مواجهه یافته

(Mann-Whitney) مقایسه سطح سرمی نیتریک اکساید بین دارای مشکلات پوستی و افراد بدون مشکلات پوستی

مشکلات ریوی، به ترتیب ۱۲۵۵ میکروگرم بر میلیلیتر و (۱۵۴۶-۱۰۲۷) و در گروه مواجهه یافته بدون مشکلات ریوی به ترتیب ۱۴۱۷ میکروگرم بر میلیلیتر و (۱۷۵۱-۱۱۹۹) بود که سطح نیتریک اکساید، در گروه مواجهه یافته افزایش داشت ( $P=0.0001$ ). (P=۰.۰۷۶)

ارتباط سطح سرمی NO با عوارض ریوی: میانه و دامنه میان چارکی در گروه کنترل با مشکلات ریوی ۱۳۴۸ میکروگرم بر میلیلیتر و (۱۱۰۷-۱۵۹۹) و در گروه مواجهه یافته با مشکلات ریوی، ۱۳۷۴ میکروگرم بر میلیلیتر و (۱۱۵۳-۱۵۶۷) بود که از لحظه آماری اختلاف معنی داری نداشتند ( $P=0.898$ ). در گروه مواجهه یافته، بین کسانی که مشکلات ریوی داشتند و کسانی که این مشکلات را نداشتند، از لحظه آماری، اختلاف معنی داری وجود داشت و سطح نیتریک اکساید، در گروه با

(۱۱۵۳-۱۶۱۹) بود که از لحظه آماری اختلاف معنی داری وجود نداشت ( $P=0.0001$ ). میانه و دامنه مشکلات پوستی، با مشکلات چارکی در گروه کنترل، با مشکلات پوستی، ۱۳۴۰ میکروگرم بر میلیلیتر و (۱۱۴۸-۱۹۶۱) و در گروه مواجهه یافته، با مشکلات پوستی، ۱۴۸۳ در گروه مواجهه یافته، با افراد بدون مشکلات پوستی و (۱۲۵۲-۱۷۴۴) بود که از لحظه آماری اختلاف معنی داری نداشتند ( $P=0.931$ ). در گروه کنترل بین افراد با مشکلات پوستی و بدون مشکلات پوستی از لحظه آماری اختلاف معنی داری نبود ( $P=0.188$ ) ولی در گروه مواجهه یافته بین افراد بدون مشکلات پوستی و با مشکلات پوستی اختلاف معنی داری وجود داشت و در افراد با مشکلات پوستی، سطح نیتریک اکساید، بیشتر از افراد بدون مشکلات پوستی بود ( $P=0.024$ ).

جدول ۵: سطح نیتریک اکساید در گروه کنترل و مواجهه یافته با ارزیابی مشکلات ریوی

p-value <sup>c</sup>	p-value <sup>a</sup>	P75	P25	میانه	تعداد		ارزیابی ریوی
	۰.۰۰۱	۱۵۴۶	۱۰۲۷	۱۲۵۵	۸۵	کنترل	بدون مشکلات ریوی
		۱۷۵۱	۱۱۹۹	۱۴۱۷	۲۰۵	مواجهه یافته	
۰.۳۲۷	۰.۸۹۸	۱۵۹۹	۱۱۰۷	۱۳۴۸	۳۷	کنترل	دارای مشکلات ریوی
۰.۰۴۸		۱۵۶۷	۱۱۵۳	۱۳۷۴	۱۴۷	مواجهه یافته	

(Mann-Whitney)  $p$ - مقایسه سطح سرمی نیتریک اکساید بین گروه کنترل و مواجهه یافته

(Mann-Whitney)  $p$ - مقایسه سطح سرمی نیتریک اکساید بین افراد دارای مشکلات ریوی و افراد بدون مشکلات ریوی

مشکلات ریوی، بیشتر از افراد بدون مشکلات ریوی بود ( $P=0.012$ ) و ( $P=0.020$ ). در ارزیابی بالینی بین سطح سرمی نیتریک اکساید و شدت ضایعه‌ی پوستی، در گروه کنترل، رابطه‌ی معنی‌داری وجودداشت ( $P=0.121$ ) و ( $P=0.182$ ) ولی در گروه مواجهه یافته، ارتباط معنی‌داری وجودداشت ( $P=0.014$  و  $P=0.013$ ) که نشان می‌دهد با همبستگی بین سطح سرمی نیتریک اکساید و شدت مشکلات براساس ارزیابی بالینی، بین سطح سرمی نیتریک اکساید و شدت ضایعه‌ی چشمی، در گروه کنترل، رابطه معنی‌داری

جدول ۶: همبستگی Spearman بین سطح سرمی نیتریک اکساید و شدت مشکلات

شدت عوارض ریوی	شدت عوارض پوستی	شدت عوارض چشمی	
۰.۰۹۲	۰.۱۲۱	۰.۰۴۶	ضریب همبستگی کنترل
۰.۳۰۹	۰.۱۸۲	۰.۶۱۲	
۱۲۳	۱۲۳	۱۲۳	تعداد
-۰.۰۱۰	۰.۱۳۳	۰.۰۱۲	
۰.۸۴۵	۰.۰۱۴	۰.۸۲۰	مواجهه یافته
۳۵۴	۳۴۱	۳۴۹	

وجودداشت ( $P=0.046$  و  $P=0.012$ ) و همچنین در گروه افزایش سطح سرمی نیتریک اکساید، میزان ضایعات پوستی افزایش یافته بودند. در ارزیابی بالینی، بین سطح مواجهه یافته نیز، رابطه‌ی معنی‌داری وجودداشت

توسط سه ایزوفرم نیتریک اکساید سنتاز (NOS) شامل: انواع نورونی (nNOS)، القایی (cNOS) و اندوتیالی (eNOS) تولید می‌شود.<sup>(۱۴ و ۱۵)</sup>

در طی یک مطالعه‌ی بزرگ هم‌گروهی تاریخی (Historical Cohort)، تمامی فاکتورهای ایمونولوژیک و التهابی مصدومین شیمیایی سردشت، ۲۰ سال پس از بمباران شیمیایی آن شهر توسط نظامیان عراقی، مورد بررسی قرار گرفت.<sup>(۱۶)</sup> در این بررسی، علاوه بر فاکتورهای پایه‌ای، بررسی کاملی از نظر وضعیت سلامت چشم، ریه، پوست و سایر ارگان‌ها صورت پذیرفت.<sup>(۱۷)</sup> در تحقیق حاضر که بخشی از پژوهش فوق می‌باشد، سطح سرمی نیتریک اکساید، در مجروحان شیمیایی سردشت، در مقایسه با گروه کنترل، مورد بررسی قرار گرفت. بررسی حاضر نشان داد که در این دو گروه، سطح سرمی نیتریک اکساید، در کل اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P=0.135$ ).<sup>(۱۸)</sup>

در ادامه، سطح سرمی نیتریک اکساید، بر اساس ارزیابی مشکلات بالینی در افراد تحت مطالعه، بررسی گردید. در این بررسی، سطح سرمی نیتریک اکساید، در افراد بدون مشکل چشمی، در گروه مواجهه‌یافته، بیشتر از گروه کنترل بود؛ ( $P=0.028$ ) و در افراد دارای مشکل چشمی، سطح سرمی نیتریک اکساید در گروه مواجهه‌یافته، تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نشان نداد ( $P=0.974$ ). هم‌چنین بررسی سطح سرمی نیتریک

سرمی نیتریک اکساید، با عوارض ریوی در هیچکدام از دو گروه مورد مطالعه، رابطه‌ی معنی‌داری وجودنداشت.

## بحث و نتیجه‌گیری

گاز خردل گوگرددار یا سولفور موستارد، با نام شیمیایی ۲ و ۳ دی‌کلراتیل سولفاید، گازی است که به طور گسترده، در جنگ عراق و ایران، علیه سربازان ایرانی و مردم ساکن برخی از شهرهای مرزی استفاده شد.<sup>(۲)</sup> این گاز از طریق استنشاق، پوست یا سطح قدامی چشم، جذب می‌شود که به‌علت ماهیت لیپوفیلیک سولفور موستارد، تمایل این گاز به پوست زیاد بوده، به‌طوری که از ۲۰ درصدی که نفوذ می‌کند<sup>(۱۹)</sup> در پوست احتباس می‌یابد و حدود ۸ درصد، به صورت سیستمیک جذب می‌شود.<sup>(۳)</sup> سولفور موستارد، دارای عوارض زودرس و دیررس می‌باشد. عوارض دیررس آن به صورت عوارض ریوی، پوستی و چشمی می‌باشد. مطالعات انجام شده در بررسی اثرات زودرس گاز خردل، نشان داده است که سولفور موستارد بر روی میزان بیان نیتریک اکساید، تأثیر می‌گذارد که نتیجه‌ی آن، ایجاد واکنش‌های التهابی است.<sup>(۴-۷)</sup> تا کنون مطالعه‌ای در رابطه با اثرات دیررس آن، بر سطح نیتریک اکساید، در بررسی منابع موجود، گزارش نشده است.

نیتریک اکساید، یک مولکول کوچک هیدروفوب است که از غشاها سلولی بدون کanal یا گیرنده، عبور می‌کند.<sup>(۳)</sup> پیش‌ساز آن، اسید آمینه L-آرژنین بوده و

نیتریک اکساید و مشکلات چشمی باشد. دلیل احتمالی دیگر، تفاوت در پاتوفیزیولوژی و مکانیسم‌های مولکولی دست اندرکار این عوارض است. بالا بودن سطح نیتریک اکساید، در افراد مواجهه‌یافته بدون مشکل چشمی، در تحقیق حاضر، می‌تواند ناشی از تفاوت در میزان پاسخ‌دهی اینمی افراد باشد که به نوعی در پیشگیری از بروز عوارض، نقش داشته‌است و تفسیر این نتیجه نیاز به بررسی‌های بیشتر در این زمینه می‌باشد.

در ادامه‌ی بررسی‌های بالینی، افرادی که مشکل ریوی نداشتند و افرادی که مشکل ریوی داشتند، در دو گروه قرار داده شدند و از نظر سطح سرمی نیتریک اکساید، مورد بررسی قرار گرفتند. این بررسی نشان داد سطح سرمی نیتریک اکساید، بین گروه مواجهه‌یافته و کنترل، در افرادی که مشکل ریوی داشتند، اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P=0.898$ ). در افرادی که مشکل ریوی نداشتند، بین گروه کنترل و مواجهه‌یافته، اختلاف معنی‌داری وجود داشت ( $P=0.001$ )، بدین صورت که سطح سرمی نیتریک اکساید، در گروه مواجهه‌یافته، بیشتر از گروه کنترل بوده‌است. در گروه مواجهه‌یافته بین افراد دارای مشکل ریوی و بدون مشکل ریوی، اختلاف معنی‌داری وجود داشت ( $P=0.048$ ) بدین صورت که سطح سرمی نیتریک اکساید، در افراد بدون مشکلات ریوی بیشتر از افراد دارای مشکلات ریوی بود و این افزایش، در گروه مواجهه‌یافته بدون مشکل

اکساید در گروه مواجهه‌یافته، نشان داد که سطح سرمی نیتریک اکساید، در افراد مواجهه‌یافته دارای مشکل چشمی، نسبت به افراد مواجهه‌یافته بدون مشکل چشمی، تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P=0.890$ ). اگر چه میزان نیتریک اکساید، در افراد مواجهه‌یافته با مشکل چشمی، بالاتر از افراد گروه کنترل با مشکل چشمی است، ولی این تفاوت، معنی‌دار نشد و با توجه به تعداد کم نمونه، در گروه کنترل با مشکل چشمی، این عدم معنی‌داری می‌تواند ناشی از تعداد کم نمونه باشد که باید در مطالعات بعدی مدنظر قرار گیرد. در مطالعه‌ی سکووا (Cejkova) در سال ۲۰۰۷، در مورد ارتباط سطح نیتریک اکساید با سندروم شوگرن، بیان شد که میزان بیان iNOS در نوع شدید سندروم شوگرن افزایش داشته که منجر به افزایش سطح نیتریک اکساید در اپیتلیوم ملتحمه، شده‌است که افزایش سطح آن، با شدت عالیم چشمی به خصوص خشکی چشم ارتباط داشته است.<sup>(۱۹)</sup> همچنین در مطالعه بورگارد (Beaurgard) در سال ۲۰۰۱، بیان شد که سطح نیتریک اکساید، در پاسخ به سایتوکاین‌های التهابی، در سلول‌های غدد لاكریمال در سندروم شوگرن، افزایش پیدا کرده، که منجر به مرگ سلول‌های این غده و ایجاد خشکی چشم می‌شود.<sup>(۲۰)</sup> باید توجه داشت، که میزان نیتریک اکساید در مطالعات فوق، به صورت موضعی سنجیده شده‌است؛ این موضوع می‌تواند دلیل احتمالی این تفاوت، در ارتباط با سطح

در ارزیابی مشکلات پوستی، افرادی که مشکل پوستی نداشتند و افرادی که مشکل پوستی داشتند، در دو گروه قرار داده شدند و از نظر سطح سرمی نیتریک اکساید، مورد بررسی قرار گرفتند. در افراد دارای مشکلات پوستی، سطح سرمی نیتریک اکساید، در گروه مواجهه‌یافته در مقایسه با گروه کنترل، اختلاف معنی‌دار نداشت ( $P=0.931$ ). در افراد بدون مشکلات پوستی، سطح سرمی نیتریک اکساید، در گروه مواجهه‌یافته بیشتر از گروه کنترل بود ولی این اختلاف با  $95\%$  اطمینان از نظر آماری معنی‌داری نبود ( $P=0.076$ ). سطح سرمی نیتریک اکساید، در گروه مواجهه‌یافته در افراد بدون مشکلات پوستی و با مشکلات پوستی، اختلاف معنی‌داری داشت ( $P=0.024$ )؛ بدین صورت که سطح سرمی نیتریک اکساید، در افراد با مشکلات پوستی، بیشتر از افراد بدون مشکلات پوستی بود. در مطالعه‌ای که توسط پارومو (Paromov) و همکارانش در سال ۲۰۰۷ صورت گرفت، اثر کوتاه‌مدت سولفور موستارد بر روی پوست مرور گردید که بیان می‌کند که سولفور موستارد با اثر بر روی کراتینوسیت‌ها و ماکروفائزهای تولید کننده‌ی نیتریک اکساید و کاهش بیان  $iNOS$  باعث کاهش سطح نیتریک اکساید می‌شود. با توجه به این‌که نیتریک اکساید تولید شده، با واسطه  $iNOS$  در ترمیم سریع زخم‌های پوستی انسان حیاتی است، این کاهش سطح نیتریک اکساید با واسطه سولفور موستارد باعث ایجاد زخم و وزیکول و تاول‌های پوستی

ربوی، احتمالاً به دلیل تفاوت در سطح پاسخ‌دهی افراد بوده، که ممکن است در پیشگیری از عوارض بعدی، مؤثر بوده‌است. مطالعه‌ی گایو (Gao) و همکارانش در سال ۲۰۰۸، نشان داد که در بیماری‌های التهابی راه‌های هوایی، سولفور موستارد، باعث بیان بیش از حد  $iNOS$  و در نتیجه افزایش تولید نیتریک اکساید می‌شود که نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی التهاب دارد و منجر به آسیب بافتی راه‌های هوایی و تخریب سلول‌های التهابی می‌شود.<sup>(۵)</sup> در مطالعه‌ی کاووسی در سال ۲۰۰۸ که بر روی درصد نیتریک اکساید هوای بازدمی در بیماران مبتلا به آسم صورت گرفت، نشان داد که درصد نیتریک اکساید هوای بازدمی در این بیماران افزایش یافته است.<sup>(۲۱)</sup> در مطالعه‌ی ما، ارتباطی بین شدت ضایعات ربوی و سطح سرمی نیتریک اکساید یافت نگردید؛ اگر چه در اکثر این مطالعات میزان نیتریک اکساید، به‌طور موضعی سنجیده شده‌بود. نتایج ارزیابی ربوی در تحقیق حاضر، نشان داد که سطح سرمی نیتریک اکساید، در افراد مواجهه‌یافته بدون مشکل ربوی، به‌طور معنی‌داری بالاتر از افراد کنترل بدون مشکل ربوی است. با توجه به سایر مشکلات این مصدومین، بررسی بیشتر جهت پیدا کردن دلیل این اختلاف، لازم و ضروری است و پیشنهاد می‌شود میزان نیتریک اکساید، در خلط بیماران و یا در هوای بازدمی مجروحان شیمیایی، سنجیده شود و ارتباط آن با عوارض ربوی روشن‌تر شود.

نیتریک اکساید و این بیماری‌ها به‌طور جدأگانه بررسی شود.

تaniyochi (Taniuchi) در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۱، نشان داد که در کودکان مبتلا به سندرم اگزما اتوپیک/ درماتیت سطح سرمی متابولیت‌های نیتریک اکساید افزایش یافته‌بود. او همچنین نشان داد که سطح سرمی نیتریک اکساید، با شدت ضایعات پوستی، ارتباط دارد. این یافته با نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی

حاضر مطابقت دارد.(۲۳)

بررسی‌های دیگر، نقش نیتریک اکساید افزایش یافته در کودکان مبتلا به درماتیت اتوپیک را، در افزایش بروز آسم آرژیک در این کودکان، مؤثر می‌دانند.(۲۶)

باید در نظر داشت، در این مطالعه، سطح نیتریک اکساید سرمی، اندازه‌گیری شده‌بود و با توجه به اهمیت اثر این ماده‌ی فعال در موضع، لازم است میزان این مولکول، در محل ضایعات و در بافت‌های درگیر یا ترشحات موضعی آن‌ها، مورد بررسی قرار گیرند. در آن صورت، می‌توان در مورد نقش آن به‌طور دقیق‌تر، اظهار نظر نمود.

از طرفی، با توجه به مشکلات متعدد مصدومین شیمیایی، جهت بررسی نقش نیتریک اکساید و سهم تغییرات آن در بروز عوارض مختلف، به نظر می‌رسد، لازم است افراد با بیماری خاص، مانند مشکل چشمی یا

موستارد بر سطح نیتریک اکساید بوده‌است. در مطالعه Ishida (Ishida) و همکارانش در سال ۲۰۰۷، نیز اثر in vitro iNOS به صورت سولفور موستارد روی بیان iNOS بررسی گردیده که این پژوهش نیز اثر مهاری سولفور موستارد روی iNOS را نشان داده که منجر شدن به کاهش سطح نیتریک اکساید و کند شدن روند ترمیمی زخم‌های پوستی را دریافت‌هاست.(۷)

در مطالعه کوبی (Qui) و همکارانش نیز در سال ۲۰۰۶، نشان داده‌شد که وقتی ماکروفازهای کشت شده، iNOS تحت تأثیر سولفور موستارد قرار می‌گیرند، مهار iNOS در آن‌ها اتفاق می‌افتد و در کوتاه‌مدت، بعد از ۶-۱۲ ساعت و به طور موقتی، سطح نیتریک اکساید در آن‌ها کاهش می‌یابد.(۶)

در بررسی همبستگی بین سطح سرمی نیتریک اکساید و شدت مشکلات چشمی، ریوی و پوستی مشخص گردیده که تنها بین شدت عوارض پوستی و نیتریک اکساید سرمی ارتباط مستقیم و معنی‌داری (P=۰.۰۱۴) وجود داشت. یعنی با افزایش سطح سرمی نیتریک اکساید میزان ضایعات پوستی افزایش یافته‌بود. بررسی‌های بالینی نشان می‌دهد، شایع‌ترین عوارض پوستی در مصدومین شیمیایی، خارش، اگزما، گزروزیس، آژنومای گیلاسی، درماتیت سبوریک، هیپر و هیپوپیگمانتسیون می‌باشد.(۱۸) لازم است ارتباط میزان

**منابع:**

1- Momeni AZ, Enshaelah SH, Meghdadi M, Amidjavaheri M. Skin manifestation of mustard gas. A clinical study of 535 patients exposed to mustard gas. Arch Dermatol 1992; 128(6): 775-780.

۲- حیدری محمدرضا، کرمی نژاد رنجبر محمد، انصاری حجت الله. بررسی میزان فراوانی عوارض تاکنیری ناشی از کاربرد سلاح های شیمیایی در مجروحان جنگ تحمیلی. دانشور ۱۳۷۸؛ سال ۷، شماره ۲۶: صفحات ۶۷ تا ۷۳.

۳- قاسمی برومند، اصلانی جعفر، عمادی سید ناصر، امیری زهره. فراوانی عوارض دیررس چشمی، ریوی و پوستی ناشی از تماس با گاز خردل در مصدومان بمباران شیمیایی ساکن شهرستان سردشت در سال ۱۳۸۳. پژوهنده ۱۳۸۵؛ سال ۱۱، شماره ۴۹: صفحات ۱۳ تا ۱۹.

4- Javadi MA, Yazdani S, Sajjadi H, Jadidi K, Karimian F, Einollah B. Choronic and delayed onset of keratitis: Report of 48 patients and review of literature. Ophtalmology 2005; 112(4): 617-25.

5- Gao X, Ray R, Xiao Y, Ray P. Suppression of inducible Nitric Oxide Synthase expression and Nitric Oxide production by macrolide antibiotics in sulfure mustard – exposed airway epithelial cells. Basic and Clinical Pharmacol and Toxicol 2008; 103: 255-261.

6- Qui M, Parmov V, Yang H, Smith M, Stone WL. Inhibition of inducible nitric oxide synthase by a mustard gas analog in murine macrophages. BMC Cell Biology 2006; 7:39.

پوستی یا ریوی بدون مشکلات دیگر، مورد بررسی قرار گیرد؛ تا نقش نیتریک اکساید در این عوارض به طور دقیق مشخص گردد. از طرفی، با توجه به این که مصدومین شیمیایی از مشکلات عدیده در ارگان های مختلف به ویژه چشم، پوست و ریه رنج می بردند، برای پیدا کردن نقش هر فاکتور، حذف اثر سایر متغیرها، بسیار مشکل بوده و دستیابی به افرادی که فقط یک مشکل خاص داشته باشند بسیار مشکل است.

**نتیجه گیری:**

با انجام این مطالعه، در مجموع می توان گفت، بین سطح سرمی نیتریک اکساید در افراد شیمیایی مواجهه یافته با سولفور موستارد و افراد غیر شیمیایی، اختلاف معنی داری وجود ندارد؛ ولی ارزیابی مشکلات بالینی نشان می دهد در افرادی که مشکل چشمی و ریوی ندارند سطح سرمی نیتریک اکساید در افراد مواجهه یافته، بیشتر از گروه کنترل بوده و این تفاوت می تواند به مشکلات پوستی افراد مواجهه یافته، ارتباط داشته باشد. نتایج این بررسی، همچنین نشان می دهد که ارتباط معنی داری بین سطح سرمی نیتریک اکساید و شدت عوارض پوستی وجود دارد. انجام مطالعات بیشتر، در بررسی مکانیسم های مولکولی، ضروری می باشد.

- 15- Moin A, Ghazanfari T, Davoudi SM, Emadi N, Panahi Y, Hassan ZM and et al. Long term skin findings of sulfur mustard exposure on the civilians of sardasht, Iran. Toxic Reviews 2009; 28(1): (In press).
- 16- Cejkova J, Ardan T, Simonova Z, Cejkova C, Malec J, Jirsova K and et al. Nitric oxide synthase induction and cytotoxic nitrogen-related oxidant formation in conjunctival epithelium of dry eye (Sjogren syndrome). Ophthalmology 2007; 200: 617-25.
- 17- Beaurgard C, Brandt PC, Chiou G. Induction of nitric oxide synthase and over-production of nitric oxide by interleukin-1 $\beta$  in cultured lacrimal gland acinar cell. Exp Eye Research 2003; 77: 109-114.
- 18- Kovesi T, Dales R. Exhaled nitric oxide and respiratory symptoms in community sample of school aged children. Pediatr Pulmonol 2008; 43(12): 1198-205.
- 19- Paromov V, Suntres Z, Smith M, Stone WL. Sulfure mustard toxicity following dermal exposure. J Burns and wounds 2007; 7:60-85.
- 20- Taniuchi S, Kojima T, Hara K, Yamamoto A, Sasai M, Takashi H, Kobayashi Y. Increased serum nitrate levels in infant with atopic dermatitis. Allergy 2001; 56: 693-695.
- 21- Van Asch CJ, Balemans WA, Rovers MM, Schilder AG, Vanderent CK. Atopic disease and exhaled nitric oxide in an unselected population of young adults. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 101(1): 110.
- 22- Linkosalo L, Lehtimaki L, Laitinen J, Kaila M, Holm K, Moilanen E. Increased bronchial NO output in severe
- 7- Ishida H, Ray R, Ray P. Sulfur mustard downregulates iNOS expression to inhibit wound healing in human keratinocyte model. J Dermatol Sci 2008; 49(3): 207-16.
- 8- Pacher P, Beckman J, Liaudet L. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease. Physiol Rev 2007; 87(1): 315-424.
- 9- Moncada S. Nitric oxide: discovery and impact on clinical medicine. J R Soc Med 1999; 92: 164-169.
- 10- Amadu T, Costa A. Nitric oxide synthesis inhibition alters rat cutaneous wound healing. J Cutan Pathol 2006; 33: 465-473.
- 11- Khateri SH, Ghanei M, Keshavarz S, Soroush M, Haines D. Incidence of lung, eye, and skin lesions as late complication in 34000 Iranian with wartime exposure to mustard agent. JOEM 2003; 45(11): 1136-1143.
- 12- Ghazanfari T, Faghizadeh S, Aragizadeh H, Sourosh M, Yaraee R, Hassan ZM and et al. Sardasht-Iran cohort study of chemical warfare victims: Design and Method. Arch Iranian Med 2009; 12(1): 5-14.
- 13- Pourfarzam SH, Ghazanfari T, Merasizadeh J, Ghanei M, Azimi GH, Aragizadeh H and et al. Long term pulmonary complications in sulfur mustard victims of Sardasht-Iran. Toxin reviews 2009; 28(1): (In press).
- 14- Ghasemi H, Ghazanfari T, Babaei M, sourosh MR, Yaraee R, Ghasemi-Broumand M and et al. Long term ocular complications of sulfur mustard in the civilian victims of Sardasht, Iran. Cutaneous and ocular toxicology 2008; 27: 317-326.

atopic eczema in children and adolescent  
s. Pediatr Allergy Immunol 2008; 19(5):  
426-32.

23- Guzik TJ, Adamek-Guzik T,  
Czerniawska G, Dembinska-Kiec A.  
Nitric oxide metabolite levels in children  
and adults patients with atopic  
eczema/dermatitis syndrome. Allergy  
2002;57:856.

24- Maziak, W, Loukides, S,  
Culpitt, S, et al. Exhaled nitric oxide in  
chronic obstructive pulmonary disease.  
Am J Respir Crit Care Med 1998;  
157:998.

25- Rutgers, SR, van der, Mark TW,  
Coers, W, et al. Markers of nitric oxide  
metabolism in sputum and exhaled air are  
not increased in chronic obstructive  
pulmonary disease. Thorax 1999; 54:576.

26- nsarin, K, Chatkin, JM, Ferreira,  
IM, et al. Exhaled nitric oxide in chronic  
obstructive pulmonary disease:  
relationship to pulmonary function. Eur  
Respir J 2001; 17:934. Brindicci, C, Ito,  
K, Resta, O, et al. Exhaled nitric oxide  
from lung periphery is increased in  
COPD. Eur Respir J 2005; 26:52.