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

طوبی غضنفری[۱*]، رویا یارایی[۱]، زهرا کیاسالاری[۲]، فاطمه هدایی[۳]، حسن قاسمی[۴]، شهریار پورفرزام[۵]، محمدرضا سروش[۶]، سقراط فقیه‌زاده[۷]

[۱] دانشیار ایمونولوژی گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات تنظیم پاسخ‌های ایمنی، دانشگاه شاهد

[۲] استادیار فیزیولوژِی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد

[۳] پزشک عمومی، دانش آموخته دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد

[۴] متخصص چشم پزشکی، مرکز تحقیقات تنظیم پاسخ های ایمنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد

[۵] متخصص داخلی، مرکز تحقیقات تنظیم پاسخ های ایمنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد

[۶] عضو هیات علمی، پژوهشکده مهندسی و علوم پزشکی جانبازان

[۷] استاد آمار حیاتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

*آدرس: مرکز تحقیقات تنظیم پاسخ های ایمنی، دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

tghazanfari@yahoo.com , ghazanfari@shahed.ac.ir

تاریخ دریافت: دی ۱۳۸۷ تاریخ پذیرش: بهمن ۱۳۸۷

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-18]

چکیده:

مقدمه: سولفور موستارد، در دراز مدّت، 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. نیتریک‌اکساید، یکی‌از واسطه‌های‌التهابی مهم است. در این مطالعه سطح سرمی نیتریک اکساید، در مصدومین شیمیایی۲۰سال پس از مواجهه با گازخردل، در مقایسه با افراد غیر شیمیایی، بررسی شده‌است.

مواد و روش‌ها: پژوهش به صورت هم‌گروهی تاریخی، بر روی ۵۰۰ نفر، شامل ۳۷۲ نفر مواجهه یافته با گازخردل 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 سی‌سی نمونه‌ی خون از بیماران گرفته و سرم آن جداسازی شد و در دمای ۷۰c° - 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 معنی‌داری 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 معنی‌دار مثبتی بین سطح سرمی نیتریک اکساید و مشکلات پوستی وجود داشت.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که افزایش سطح سرمی نیتریک اکساید، با شدّت ضایعات پوستی در جانبازان شیمیایی همبستگی داشت. عدم تفاوت معنی‌دار سطح سرمی نیتریک اکساید، در افراد مواجهه یافته با مشکلات چشمی و ریوی، نقش نیتریک‌اکساید را در این عوارض رد نمی‌کند. با توجّه به مشکلات متعدّد 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 ازگازخردل، به‌عنوان یک سلاح جنگی، در طی جنگ تحمیلی عراق علیه ایران، توسط ارتش عراق در جبهه های جنگ و در برخی شهرهای مرزی، موجب مصدومیت هزاران نفر از رزمندگان ایرانی،

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-18]

مردم برخی شهرهای مرزی ایران و حتی مردم کرد عراق، بین سال‌های ۱۳۶۹-۱۳۶۲ شد. (۱و۲) بمباران هوایی سردشت در روز۴ تیر ۱۳۶۶ باعث مواجهه‌ی بیش‌از۴۵۰۰ نفر از مردم ساکن آن شهر شد. افراد مواجهه یافته، اکنون پس از ۲۰سال، از عوارض دراز مدت آن، رنج می‌برند. سولفورموستارد، 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.(۲) اثرات سولفور موستارد به صورت عوارض زودرس (حاد) و دیررس (تأخیری) در ارگان‌های مختلف، شامل: چشم، پوست، ریه، سیستم‌عصبی، سیستم‌گوارشی، سیستم ایمنی و مغز استخوان بروز می‌نماید.(۳)

مشکلات تأخیری در چشم، پوست و ریه که شایع‌ترین ارگان‌های درگیر، در مصدومین شیمیایی است، می‌تواند ناشی از مکانیسم‌های ایمنی و التهابی باشد.(۴) گزارشات موجود نشان می‌دهد که تماس با سولفورموستارد، می‌تواند باعث اختلال در عملکرد هر دو سیستم ایمنی هومورال و سلولی شود.(۶و۷) مطالعات in-vitro نشان می‌دهد که سولفور موستارد، در فاز زودرس، با تغییر در سطح نیتریک اکساید (NO)، باعث ایجاد واکنش‌های التهابی‌می‌شود.(۵و۶و۷) اثرات دیررس سولفور موستارد بر نیتریک اکساید، تاکنون شناخته نشده‌است.

نیتریک اکساید، به‌عنوان یک پیامبر داخل سلولی در تمام مهره‌داران می‌باشد که به عنوان منبسط کننده‌ی عروقی، نوروترانسمیتر و مهار کننده تجمع پلاکتی، عمل می‌کند. تولید بیولوژیک نیتریک‌اکساید، هم‌چنین برای دفاع غیراختصاصی میزبان، مهم است، هرچندممکن است به‌طور مستقیم، در از بین بردن پاتوژن‌های داخل سلولی و تومور عمل نکند.(۸)

نیتریک اکساید، در طی‌پاسخ‌های ایمنی و التهابی نیز، تولید می‌شود. این مولکول در سطوح بالا در انواع خاصی از التهاب، به‌عنوان مثال، آسم ایجاد می‌شود که به‌عنوان ماده‌ی پیش التهابی، شناخته شده‌است. هم‌چنین سطح نیتریک اکساید بازدمی در COPD تثبیت شده، مختصراً افزایش می‌یابد؛ ولی، در شعله‌ور شدن COPD و هم‌چنین در تشدید بیماری COPD نیز ممکن است افزایش یابد.(۱۱-۹) این نکته با توجّه به احتمال شباهت ماهیت انسدادی آسم و COPD، با درگیری ریوی گاز خردل، اهمّیّت ویژه می‌یابد. این ماده ممکن است به‌عنوان یک ضد التهاب یا مهار کننده‌ی ایمنی، از طریق اثر مهاری یا آپوپتوز، روی سلول‌ها عمل کند. چندین مطالعه در طی ۱۵ سال گذشته، نشان داد که افزایش تولید نیتریک اکساید، در نتیجه‌ی‌القایiNOS (inducible Nitric Oxide Synthase)توسط سایتوکاین‌های‌التهابی‌می‌باشدکه در پاتوفیزیولوژی التهاب نقش دارد. (۱۲و۱۳)

باتوجّه‌به‌مکانیسم‌مولکولی‌گازخردل، به‌نظر می‌رسد که در دراز مدت، با اثر بر ارگان‌های مختلف، باعث تغییر

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-18]

در سنتز نیتریک‌اکساید می‌شود؛ لذا، این مطالعه با هدف ارزیابی‌سطح‌سرمی نیتریک اکساید درمصدومین 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 به‌صورت‌هم‌گروهی‌تاریخی(historical cohort) طراحی شد و در آن ۵۰۰ نفر شامل ۳۷۲ نفر مواجهه یافته با گاز خردل و ۱۲۸ نفر به‌عنوان گروه کنترل، مورد بررسی قرار گرفتند.

شرایط ورود به مطالعه، مرد بودن، سن۲۰تا۶۰ 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 سردشت بودند که در بمباران شیمیایی مصدوم شده‌بودند. گروه کنترل از ساکنان مرد شهرستان ربط که از نظر سن،شاخص‌توده‌ی‌بدنی (Body Mass Index)، وضعیت تأهّل و سیگار کشیدن، با هم مشابه بودند و تفاوت اصلی آن‌ها در مواجهه با گاز خردل بود. این دو شهر، از نظر موقعیّت جغرافیایی، شرایط آب و هوا، آداب و رسوم و تغذیه، بسیار مشابه بودند.(فاصله ۱۵ کیلومتر)

نمونه‌گیری، به‌صورت تصادفی سیستماتیک بود، به‌این‌ترتیب‌که‌لیست‌جانبازان‌مرد موجود در بنیاد جانبازان شهرستان سردشت، به‌عنوان چارچوب نمونه‌گیری انتخاب شد. چارچوب نمونه‌گیری در شهرستان ربط، لیست خانوارهای موجود در شهرداری بود.

پس‌ازاخذرضایت‌نامه‌کتبی‌آگاهانه‌ازافرادانتخاب‌شده لیست‌مشارکت‌کنندگان‌در طرح، نهایی‌گردید.

افراد مورد بررسی در گروه کنترل و مواجهه یافته، پرسشنامه‌ی دموگرافیک را که شامل: سن، شاخص‌توده‌ی 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-Chest، ساخت ژاپن بود که هر روز صبح دستگاه کالیبره می‌شد.

هم‌زمان با انجام معاینات تخصصی، از هر یک از افراد،۲سی‌سی خون محیطی در شرایط استریل، گرفته‌شد و اجازه داده شد در درمای محیط یا ۳۷ درجه سانتی‌گراد، لخته شود. لوله‌های حاوی خون لخته شده در دور۳۰۰۰، به‌مدت۵دقیقه، سانتریفوژ شدند و سرم از

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-18]

خون جدا گردید. سرم جدا شده، در لوله‌های کوچک در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد، به‌تهران منتقل گردید و در آزمایشگاه ایمونولوژی دانشکده پزشکی شاهد، در ۷۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. سپس برای سنجش سطح سرمی‌نیتریک‌اکساید از کیت‌کیمن (Cayman)، استفاده‌شد. سنجش نیتریک‌اکساید به‌روشGriess، صورت‌پذیرفت که برای انجام این روش از کیتCayman، ساخت کشور آمریکا استفاده‌شد و نهایتاً سطح سرمی نیتریک‌اکساید، توسط دستگاه الایزا ریدر خوانده‌شد.

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 داده‌شد. مقایسه سطح سرمی NO، در گروه‌های مطالعه، با استفاده از آزمون T انجام شد؛ ولی با توجّه به حجم کم نمونه، در زیر گروه‌های مبتلا به بیماری، مقایسه NO در این گروه‌ها، با استفاده از آزمون ناپارامتری Mann-Whitney، انجام شد. ارتباط بین سطح سرمی NOو یافته‌های اسپیرومتری، با استفاده از ضریب همبستگی اسپیرمن مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج:

از بین ۵۰۰ نفری که در مطالعه شرکت داشتند،۱۲۸نفر در گروه کنترل و ۳۷۲ نفر در گروه مواجهه یافته بودند. در گروه کنترل، میانگین سنّی ۴۱/۷ سال و انحراف معیار ۹/۸ سال و در گروه مواجهه یافته میانگین سنّی ۴۳/۹ سال و انحراف معیار ۱۰/۷ سال بود(P=۰/۱۳۷). میانگین سطح نیتریک‌اکساید، درگروه کنترل، ۵۶۳/۴۹ ± ۱۴۲۲/۶۰میکروگرم برمیلی‌لیتر و در گروه مواجهه‌یافته، ۵۵۸/۹۲ ± ۱۵۰۹/۲۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری نداشتند (P= ۰/۱۳۵).

جدول ۱: اطلاعات پایه جمعیت مورد مطالعه

متغیرها		کنترل	مواجهه یافته	p-value
تعداد نمونه		۱۲۸	۳۷۲	
سن (میانگین±انحراف معیار)		۴۱/۷±۹/۸	۴۳/۹±۱۰/۷	**۰.۱۳۷**
BMI (Kg/m2)		۲۵/۸±۴/۰	۲۶/۳±۳/۹	**۰.۲۳۹**
وضعیت تاهل	مجرد	۱۰(٪۷/۸)	۲۹(٪۷/۸)	**۰.۹۹۵**
	متاهل	(٪۹۲/۲) ۱۱۸	۳۴۳(٪۹۲/۲)	
مصرف سیگار	غیرسیگاری	۲۹(٪۲۲/۷)	۸۸(٪۲۳/۷)	**۰.۸۱**
	سیگاری	۹۹(٪۷۷/۳)	۲۸۴(٪۷۶/۳)	

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-18]

در مورد بررسی ارتباط سطح سرمی NO، با عوارض بالینی، در دو گروه مورد مطالعه نتایج زیر حاصل شد: ارتباط سطح سرمی NO، باعوارض چشمی: میانه و دامنه‌ی میان‌چارکی سطح نیتریک‌اکساید، در

جدول ۲: مقایسه سطح سرمی نیتریک اکساید (gu/lm) بین گروههای مطالعه

	تعداد	میانگین	انحراف معیار	میانه	p-value[a]
کنترل	۱۲۶	۱۴۲۲.۶۰	۵۶۳.۴۹	۱۲۸۳.۰۰	**۰.۱۳۵**
مواجهه یافته	۳۶۹	۱۵۰۹.۲۲	۵۵۸.۹۲	۱۳۹۹.۰۰	

p-value[a] مقایسه گروه مواجهه یافته با گروه کنترل (t-test)

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

ارزیابی چشمی		N	میانه	P25	P75	p-value[a]	p-value[c]
بدون مشکلات چشمی	کنترل	۱۱۵	۱۲۸۰	۱۰۵۱	۱۵۸۸	۰.۰۲۸	
	مواجهه یافته	۲۷۹	۱۳۹۹	۱۱۷۵	۱۶۵۷		
دارای مشکلات چشمی	کنترل	۸	۱۳۸۰	۱۱۶۰	۱۵۹۷	۰.۹۷۴	۰.۶۱۲
	مواجهه یافته	۷۰	۱۳۷۶	۱۱۷۰	۱۶۲۳		۰.۸۹۰

p-value[a]مقایسه سطح نیتریک اکساید سرمی بین گروه کنترل و مواجهه یافته (Mann-Whitney)

p-value[c] مقایسه سطح نیتریک اکساید سرمی بین افراد دارای مشکلات چشمی و بدون مشکلات چشمی (Mann-Whitney)

گروه کنترل بدون مشکلات چشمی، ۱۲۸۰میکروگرم بر میلی‌لیتر و (۱۵۸۸- ۱۰۵۱) و در گروه مواجهه‌یافته‌ی بدون مشکلات چشمی، نیز ۱۳۹۹ میکروگرم بر میلی‌لیتر و (۱۶۵۷- ۱۱۷۵) بود که در گروه مواجهه یافته‌ی بدون مشکلات چشمی، سطح نیتریک‌اکساید بیشتر از گروه کنترل بود (P=۰.۰۲۸). میانه و دامنه‌ی میان‌چارکی سطح نیتریک‌اکساید، در گروه کنترل، با مشکلات چشمی ۱۳۸۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر و (۱۵۹۷-۱۱۶۰) و در گروه مواجهه یافته با مشکلات چشمی ۱۳۷۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر و (۱۶۲۳-۱۱۷۰) بوده که از لحاظ آماری اختلاف معنی داری نداشتند (P= ۰.۹۷۴).

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

ارتباط سطح سرمی NO باعوارض پوستی: میانه و دامنه‌ی میان‌چارکی، در گروه کنترل بدون مشکلات پوستی، به ترتیب ۱۲۷۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر و (۱۵۸۰-۱۰۳۹) و در گروه مواجهه یافته‌ی بدون مشکلات

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-18]

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

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

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

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

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

(۱۶۱۹-۱۱۵۳) بود که از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری وجودنداشت(P=۰.۰۷۶). میانه و دامنه‌ی میان‌چارکی در گروه کنترل، با مشکلات پوستی،۱۳۴۰میکروگرم بر میلی‌لیتر و (۱۹۶۱-۱۱۴۸) و در گروه مواجهه یافته، با مشکلات پوستی، ۱۴۸۳ میکروگرم بر میلی‌لیتر و (۱۷۴۴-۱۲۵۲) بود که از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نداشتند (P=۰.۹۳۱).

در گروه کنترل بین افراد با مشکلات پوستی و بدون مشکلات پوستی از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نبود (P= ۰.۱۸۸) ولی در گروه مواجهه یافته بین افراد بدون مشکلات پوستی و با مشکلات پوستی اختلاف معنی‌داری وجود داشت و در افراد با مشکلات پوستی، سطح نیتریک‌اکساید، بیشتر از افراد بدون مشکلات پوستی بود (P=۰.۰۲۴).

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 نیتریک‌اکساید، در گروه مواجهه یافته افزایش داشت (P= ۰.۰۰۱).

ارتباط سطح سرمی NO باعوارض ریوی: میانه و دامنه میان چارکی در گروه کنترل با مشکلات ریوی ۱۳۴۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر و (۱۵۹۹-۱۱۰۷) و در گروه مواجهه یافته با مشکلات ریوی، ۱۳۷۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر و (۱۵۶۷-۱۱۵۳) بود که از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نداشتند (P=۰.۸۹۸). در گروه مواجهه یافته، بین کسانی که مشکلات ریوی داشتند و کسانی که این مشکلات را نداشتند، از لحاظ آماری، اختلاف معنی‌داری وجودداشت و سطح نیتریک‌اکساید، در گروه با

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-18]

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

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

p-value[a]مقایسه سطح سرمی نیتریک اکساید بین گروه کنترل و مواجهه یافته (Mann-Whitney)

p-value[c] مقایسه سطح سرمی نیتریک اکساید بین افراد دارای مشکلات ریوی و افراد بدون مشکلات ریوی (Mann-Whitney)

مشکلات ریوی، بیش‌تر از افراد بدون مشکلات ریوی بود (P=۰.۰۴۸).

همبستگی‌بین‌سطح‌سرمی‌نیتریک‌اکساید و شدت‌مشکلات: براساس ارزیابی بالینی، بین سطح سرمی نیتریک‌اکساید و شدت ضایعه‌ی چشمی، در گروه کنترل، رابطه معنی‌داری (r=۰.۰۱۲ و p=۰.۸۲۰). در ارزیابی بالینی بین سطح سرمی نیتریک‌اکساید و شدت ضایعه‌ی پوستی، در گروه کنترل، رابطه‌ی معنی‌داری وجودنداشت(r=۰.۱۲۱ و p=۰.۱۸۲) ولی در گروه مواجهه یافته، ارتباط معنی‌داری وجودداشت (r=۰.۱۳۳وp=۰.۰۱۴) که نشان می‌دهد با

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

		شدت عوارض چشمی	شدت عوارض پوستی	شدت عوارض ریوی
کنترل	ضریب همبستگی	۰.۰۴۶	۰.۱۲۱	۰.۰۹۲
	Sig (۲-tailed)	۰.۶۱۲	۰.۱۸۲	۰.۳۰۹
	تعداد	۱۲۳	۱۲۳	۱۲۳
مواجهه یافته	ضریب همبستگی	۰.۰۱۲	۰.۱۳۳	-۰.۰۱۰
	Sig (۲-tailed)	۰.۸۲۰	۰.۰۱۴	۰.۸۴۵
	تعداد	۳۴۹	۳۴۱	۳۵۴

وجودنداشت (r=۰.۰۴۶ و p=۰.۶۱۲) و هم‌چنین در گروه مواجهه‌یافته نیز، رابطه‌ی معنی‌داری وجودنداشت افزایش سطح سرمی نیتریک‌اکساید، میزان ضایعات پوستی افزایش یافته‌بودند. در ارزیابی بالینی، بین سطح

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-18]

سرمی نیتریک‌اکساید، 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 و۳ 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.(۲) این گاز از طریق استنشاق، پوست یا سطح قدامی چشم، جذب می‌شود که به‌علّت ماهیّت لیپوفیلیک سولفور موستارد، تمایل این گاز به پوست زیاد بوده، به‌طوری که از ۲۰ درصدی که نفوذ می‌کند۱۲درصد در پوست احتباس می‌یابد و حدود ۸ درصد، به صورت سیستمیک جذب می‌شود.(۵) سولفور موستارد، دارای عوارض زودرس و دیررس می‌باشد. عوارض دیررس آن به‌صورت عوارض ریوی، پوستی و چشمی می‌باشد. مطالعات انجام شده در بررسی اثرات زودرس گاز خردل، نشان داده‌است که سولفور موستارد بر روی میزان بیان نیتریک‌اکساید، تأثیر می‌گذارد که نتیجه‌ی آن، ایجاد واکنش‌های التهابی است. (۷-۵) تا کنون مطالعه‌ای در رابطه با اثرات دیررس آن، بر سطح نیتریک‌اکساید، در بررسی منابع موجود، گزارش نشده‌است.

نیتریک‌اکساید، یک مولکول کوچک هیدروفوب است که از غشاهای سلولی بدون کانال یا گیرنده، عبور می‌کند.(۳) پیش‌ساز آن، اسید آمینه L-آرژنین بوده و توسط سه ایزوفرم نیتریک اکساید سنتاز (NOS) شامل: انواع نورونی (nNOS)، القایی (iNOS) و اندوتلیالی (eNOS) تولید می‌شود.(۱۲و۱۴)

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.(۱۵) در این بررسی، علاوه بر فاکتورهای پایه‌ای، بررسی کاملی از نظر وضعیت سلامت چشم، ریه، پوست و سایر ارگان‌ها صورت پذیرفت.(۱۸-۱۶) در تحقیق حاضر که بخشی از پژوهش فوق می‌باشد، سطح سرمی نیتریک‌اکساید، در مجروحان شیمیایی سردشت، در مقایسه با گروه کنترل، مورد بررسی قرار گرفت. بررسی حاضر نشان داد که در این دو گروه، سطح سرمی نیتریک‌اکساید، در کل اختلاف معنی‌داری نداشت($P=۰.۱۳۵$).

در ادامه، سطح سرمی نیتریک‌اکساید، بر اساس ارزیابی مشکلات بالینی در افراد تحت مطالعه، بررسی گردید. در این بررسی، سطح سرمی نیتریک‌اکساید، در افراد بدون مشکل چشمی، در گروه مواجهه‌یافته، بیش‌تر از گروه کنترل بود؛ ($P=۰.۰۲۸$) و در افراد دارای مشکل چشمی، سطح سرمی نیتریک‌اکساید در گروه مواجهه‌یافته، تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نشان نداد ($P=۰.۹۷۴$). هم‌چنین بررسی سطح سرمی نیتریک

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-18]

اکساید در گروه مواجهه‌یافته، نشان داد که سطح سرمی نیتریک‌اکساید، در افراد مواجهه‌یافته دارای مشکل چشمی، نسبت به افراد مواجهه‌یافته بدون مشکل چشمی، تفاوت معنی‌داری نداشت(P=۰.۸۹۰). اگر چه میزان نیتریک‌اکساید، در افراد مواجهه‌یافته با مشکل چشمی، بالاتر از افراد گروه کنترل با مشکل چشمی است، ولی این تفاوت، معنی‌دار نشد و با توجّه 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 قرارگیرد. در مطالعه‌ی سکووا (Cejkova) در سال ۲۰۰۷، در مورد ارتباط سطح نیتریک‌اکساید با سندرم شوگرن، بیان شد که میزان بیان iNOS در نوع شدید سندرم شوگرن افزایش داشته که منجر به افزایش سطح نیتریک‌اکساید در اپیتلیوم ملتحمه، شده‌است که افزایش سطح آن، با شدت علایم چشمی به‌خصوص خشکی چشم ارتباط داشته است.(۱۹) هم‌چنین در مطالعه بورگارد (Beaurgard) در سال ۲۰۰۱، بیان شد که سطح نیتریک‌اکساید، در پاسخ به سایتوکاین‌های التهابی، در سلول‌های غدد لاکریمال در سندرم شوگرن، افزایش پیدا کرده، که منجر به مرگ سلول‌های این غده و ایجاد خشکی چشم می‌شود.(۲۰) باید توجّه داشت، که میزان نیتریک‌اکساید در مطالعات فوق، به‌صورت موضعی سنجیده شده‌است؛ این موضوع می‌تواند دلیل احتمالی این تفاوت، در ارتباط با سطح نیتریک‌اکساید و مشکلات چشمی باشد. دلیل احتمالی دیگر، تفاوت در پاتوفیزیولوژی و مکانیسم‌های مولکولی دست اندرکار این عوارض است . بالا بودن سطح نیتریک‌اکساید، در افراد مواجهه‌یافته بدون مشکل چشمی، در تحقیق حاضر، می‌تواند ناشی از تفاوت در میزان پاسخ‌دهی ایمنی 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 نیتریک‌اکساید، مورد بررسی قرار گرفتند. این بررسی نشان داد سطح سرمی نیتریک‌اکساید، بین گروه مواجهه‌یافته و کنترل، در افرادی که مشکل ریوی داشتند، اختلاف معنی‌داری نداشت(P=۰.۸۹۸). در افرادی که مشکل ریوی نداشتند، بین گروه کنترل و مواجهه‌یافته، اختلاف معنی‌داری وجودداشت (P=۰.۰۰۱)، بدین‌صورت که سطح سرمی نیتریک‌اکساید، در گروه مواجهه‌یافته، بیش‌تر از گروه کنترل بوده‌است. در گروه مواجهه‌یافته بین افراد دارای مشکل ریوی و بدون مشکل ریوی، اختلاف معنی‌داری وجودداشت؛(P=۰.۰۴۸) بدین‌صورت که سطح سرمی نیتریک‌اکساید، در افراد بدون مشکلات ریوی بیش‌تر از افراد دارای مشکلات ریوی بود و این افزایش، در گروه مواجهه‌یافته بدون مشکل

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-18]

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

در ارزیابی مشکلات پوستی، افرادی که مشکل پوستی نداشتند و افرادی که مشکل پوستی داشتند، در دو گروه قرار داده‌شدند و از نظر سطح سرمی نیتریک‌اکساید، مورد بررسی قرار گرفتند. در افراد دارای مشکلات پوستی، سطح سرمی نیتریک‌اکساید، درگروه مواجهه‌یافته در مقایسه با گروه کنترل، اختلاف معنی‌دار نداشت(P=۰.۹۳۱). در افراد بدون مشکلات پوستی، سطح سرمی نیتریک‌اکساید، در گروه مواجهه‌یافته بیش‌تر از گروه کنترل بود ولی این اختلاف با ۹۵٪ اطمینان از نظر آماری معنی‌داری نبود(P=۰.۰۷۶). سطح سرمی نیتریک‌اکساید، در گروه مواجهه‌یافته در افراد بدون مشکلات پوستی و با مشکلات پوستی، اختلاف معنی‌داری داشت (P=۰.۰۲۴)؛ بدین صورت که سطح سرمی نیتریک‌اکساید، 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 ماکروفاژهای تولید کننده‌ی نیتریک‌اکساید و کاهش بیان iNOS، باعث کاهش سطح نیتریک‌اکساید می‌شود. با توجّه با این‌که نیتریک‌اکساید تولید شده، با واسطه iNOS در ترمیم سریع زخم‌های پوستی انسان حیاتی است، این کاهش سطح نیتریک‌اکساید با واسطه سولفور موستارد باعث ایجاد زخم و وزیکول و تاول‌های پوستی

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-18]

می‌شود.(۱۹) البته این مطالعه، بررسی اثر زودرس سولفور موستارد بر سطح نیتریک‌اکساید بوده‌است. در مطالعه ایشیدا (Ishida) و همکارانش در سال ۲۰۰۷، نیز اثر سولفور موستارد روی بیان iNOS به صورت in vitro 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 کویی (Qui) و همکارانش نیز در سال ۲۰۰۶، نشان داده‌شد که وقتی ماکروفاژهای کشت شده، تحت تأثیر سولفور موستارد قرار می‌گیرند، مهار iNOS در آن‌ها اتفاق می‌افتد و در کوتاه‌مدت، بعد از ۱۲-۶ ساعت و به طور موقتی، سطح نیتریک‌اکساید در آن‌ها کاهش می‌یابد.(۶)

در بررسی همبستگی بین سطح سرمی نیتریک‌اکساید و شدت مشکلات چشمی ، ریوی و پوستی مشخص گردیدکه تنها بین شدّت عوارض پوستی و نیتریک‌اکساید سرمی ارتباط مستقیم و معنی‌داری (P=۰.۰۱۴) وجودداشت. یعنی با افزایش سطح سرمی نیتریک‌اکساید میزان ضایعات پوستی افزایش یافته‌بود. بررسی‌های بالینی نشان می‌دهد، شایع‌ترین عوارض پوستی در مصدومین شیمیایی، خارش، اگزما، گزروزیس، آنژیومای گیلاسی، درماتیت سبورییک، هیپر و هیپوپیگمانتاسیون می‌باشد.(۱۸) لازم است ارتباط میزان نیتریک‌اکساید و این بیماری‌ها به‌طور جداگانه بررسی شود.

تانیوچی (Taniuchi) در مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۱، نشان داد که در کودکان مبتلا به سندرم اگزمای اتوپیک/ درماتیت سطح سرمی متابولیت‌های نیتریک‌اکساید افزایش یافته‌بود. او هم‌چنین نشان داد که سطح سرمی نیتریک‌اکساید، با شدّت ضایعات پوستی، ارتباط دارد. این یافته با نتایج به دست آمده در مطالعه‌ی حاضر مطابقت دارد.(۲۳)

بررسی‌های دیگر، نقش نیتریک‌اکساید افزایش یافته در کودکان مبتلا به درماتیت اتوپیک را، در افزایش بروز آسم آلرژیک در این کودکان، مؤثّر می‌دانند.(۲۶-۲)

باید در نظر داشت، در این مطالعه، سطح نیتریک‌اکساید سرمی، اندازه‌گیری شده‌بود و با توجّه به اهمّیّت 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 آن‌صورت، می‌توان در مورد نقش آن به‌طور دقیق‌تر، اظهار نظر نمود.

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

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-18]

پوستی یا ریوی بدون مشکلات دیگر، مورد بررسی قرار گیرد؛ تا نقش نیتریک‌اکساید در این عوارض به‌طور دقیق مشخص گردد. از طرفی، با توجّه به این‌که مصدومین شیمیایی از مشکلات عدیده در ارگان‌های مختلف به ویژه چشم، پوست و ریه رنج می‌برند، برای پیدا کردن نقش هر فاکتور، حذف اثر سایر متغیرها، بسیار مشکل بوده و دستیابی به افرادی که فقط یک مشکل خاص داشته‌باشند بسیار مشکل است.

نتیجه گیری:

با انجام این مطالعه، در مجموع می‌توان گفت، بین سطح سرمی نیتریک‌اکساید در افراد شیمیایی مواجهه یافته با سولفور موستارد و افراد غیر شیمیایی، اختلاف معنی‌داری وجودندارد؛ ولی ارزیابی مشکلات بالینی نشان می‌دهد در افرادی که مشکل چشمی و ریوی ندارند سطح سرمی نیتریک‌اکساید در افراد مواجهه‌یافته، بیش‌تر از گروه کنترل بوده و این تفاوت می‌تواند به مشکلات پوستی افراد مواجهه‌یافته، ارتباط داشته‌باشد. نتایج این بررسی، هم‌چنین نشان می‌دهد که ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی نیتریک‌اکساید و شدّت عوارض پوستی وجود دارد. انجام مطالعات بیش‌تر، در بررسی مکانیسم های مولکولی، ضروری می باشد.

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 تاخیری 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.

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-18]

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. Phsiol 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 compliacation in 34000 Iranian with wartime exposure to mustard agent. JOEM 2003; 45(11): 1136-1143.

12- Ghazanfari T, Faghihzadeh 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.

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): (Inpress).

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). Ophtalmology 2007; 200: 617-25.

17- - Beaurgard C, Brandt PC, Chiou G. Induction of nitric oxide synthase and over-production of nitric oxide by interleukin-1β 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

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-18]

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.

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-18]