

## ارزیابی سطح سرمی نیتریک اکساید در مصدومین شیمیایی سردشت، 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>۲</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 ایمنولوژی گروه ایمنولوژی 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: دی ۱۳۸۷ تاریخ پذیرش: بهمن ۱۳۸۷

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 شدت 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 توجه 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 از گاز خردل، به‌عنوان 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 رزمندگان 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. نیتریک‌اکساید، 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 شده‌است.

### 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 سی‌سی نمونه‌ی خون از بیماران گرفته و سرم آن جداسازی شد و در دمای  $70^{\circ}\text{C}$  - 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، نوروترانسمیتر و مهار کننده تجمع پلاکتی، عمل می‌کند. تولید بیولوژیک نیتریک اکساید، هم‌چنین برای دفاع غیراختصاصی میزبان، مهم است، هرچند ممکن است به‌طور مستقیم، در از بین بردن پاتوژن‌های داخل سلولی و تومور عمل نکند. (۸)

نیتریک اکساید، در طی پاسخ‌های 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. (۹-۱۱) این نکته با توجه به احتمال شباهت ماهیت انسدادی آسم و COPD، با درگیری ریوی گاز خردل، اهمیت ویژه می‌یابد. این ماده ممکن است به‌عنوان 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 تولید نیتریک اکساید، در نتیجه‌ی القای iNOS (inducible Nitric Oxide Synthase) توسط سایتوکاین‌های التهابی می‌باشد که در پاتوفیزیولوژی التهاب نقش دارد. (۱۲ و ۱۳)

باتوجه به مکانیسم مولکولی گاز خردل، به‌نظر 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. (۲۱) 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. سولفورمستارد، 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 سولفورمستارد به صورت عوارض زودرس (حاد) و دیررس (تأخیری) در ارگان‌های مختلف، شامل: چشم، پوست، ریه، سیستم عصبی، سیستم گوارشی، 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 سولفورمستارد، می‌تواند باعث اختلال در عملکرد هر دو سیستم ایمنی هومورال و سلولی شود. (۷ و ۶) مطالعات in-vitro نشان می‌دهد که سولفورمستارد، در فاز زودرس، با تغییر در سطح نیتریک اکساید (NO)، باعث ایجاد واکنش‌های التهابی می‌شود. (۵ و ۷) اثرات دیررس سولفورمستارد بر نیتریک اکساید، تاکنون شناخته نشده‌است.

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

شهرستان سردشت، به عنوان چارچوب نمونه‌گیری انتخاب شد. چارچوب نمونه‌گیری در شهرستان ربط، لیست خانوارهای موجود در شهرداری بود.

پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی آگاهانه از افراد انتخاب 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 تأهل 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 اسپرومتری‌ها توسط یک فرد آموزش دیده انجام شد. دستگاه اسپرومتری ۸۰۱ - Chest، 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، سانتریفوژ 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 سردشت 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)، وضعیت تأهل 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 جانبازان

## 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 ۴۱/۷ سال و انحراف معیار ۹/۸ سال و در گروه مواجهه یافته میانگین سنی ۴۳/۹ سال و انحراف معیار ۱۰/۷ سال بود ( $P=0/137$ ). میانگین سطح نیتریک اکساید، در گروه کنترل،  $563/49 \pm 1422/60$  میکروگرم بر میلی لیتر و در

خون جدا گردید. سرم جدا شده، در لوله‌های کوچک در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد، به تهران منتقل گردید و در آزمایشگاه ایمنولوژی دانشکده پزشکی شاهد، در ۷۰- 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 الیزا ریدر خوانده شد.

جدول ۱: اطلاعات پایه جمعیت مورد مطالعه

متغیرها	کنترل	مواجهه یافته	p-value
تعداد نمونه	۱۲۸	۳۷۲	
سن (میانگین $\pm$ انحراف معیار)	۴۱/۷ $\pm$ ۹/۸	۴۳/۹ $\pm$ ۱۰/۷	۰/۱۳۷
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	۲۵/۸ $\pm$ ۴/۰	۲۶/۳ $\pm$ ۳/۹	۰/۲۳۹
وضعیت تاهل	مجرد	۱۰ (%/۷/۸)	۰/۹۹۵
	متاهل	(%/۹۲/۲) ۱۱۸	
مصرف سیگار	غیرسیگاری	۲۹ (%/۲۲/۷)	۰/۰۸۱
	سیگاری	۹۹ (%/۷۷/۳)	

گروه مواجهه یافته،  $558/92 \pm 1509/22$  میکروگرم بر میلی لیتر بود که از نظر آماری اختلاف معنی داری نداشتند ( $P=0/135$ ).

سپس داده‌ها در محیط نرم افزار 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 مبتلا به بیماری، مقایسه NO در این گروه‌ها، با استفاده از آزمون ناپارامتری Mann-Whitney، انجام شد. ارتباط بین سطح سرمی NO و یافته‌های اسپرومتری، با استفاده از ضریب همبستگی اسپیرمن مورد بررسی قرار گرفت.

در مورد بررسی ارتباط سطح سرمی NO، جدول ۲: مقایسه سطح سرمی نیتریک اکساید ( $gu/lm$ ) بین گروههای مطالعه

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

<sup>a</sup>p-value مقایسه گروه مواجهه یافته با گروه کنترل (t-test)

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

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

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

<sup>a</sup>p-value مقایسه سطح نیتریک اکساید سرمی بین گروه کنترل و مواجهه یافته (Mann-Whitney)

<sup>c</sup>p-value مقایسه سطح نیتریک اکساید سرمی بین افراد دارای مشکلات چشمی و بدون مشکلات چشمی (Mann-Whitney)

بر میلی لیتر 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 معنی داری نداشت.

ارتباط سطح سرمی NO با عوارض پوستی: میان

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

گروه کنترل بدون مشکلات چشمی، ۱۲۸۰ میکروگرم بر میلی لیتر و (۱۵۸۸-۱۰۵۱) و در گروه مواجهه یافته بدون مشکلات چشمی، نیز ۱۳۹۹ میکروگرم بر میلی لیتر و (۱۶۵۷-۱۱۷۵) بود که در گروه مواجهه یافته بدون مشکلات چشمی، سطح نیتریک اکساید بیشتر از گروه کنترل بود (P=۰.۰۲۸). میان و دامنه‌ی میان چارکی سطح نیتریک اکساید، در گروه کنترل، با مشکلات چشمی ۱۳۸۰ میکروگرم بر میلی لیتر و (۱۵۹۷-۱۱۶۰) و در گروه مواجهه یافته با مشکلات چشمی ۱۳۷۶ میکروگرم

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 <sup>a</sup>	p-value <sup>c</sup>
بدون مشکلات پوستی	کنترل	۱۲۷۵	۱۰۳۹	۱۵۸۰	۰.۰۷۶	
	مواجهه یافته	۱۳۶۵	۱۱۵۳	۱۶۱۹		
دارای مشکلات پوستی	کنترل	۱۳۴۰	۱۱۴۸	۱۹۶۱	۰.۹۳۱	۰.۱۸۸
	مواجهه یافته	۱۴۸۳	۱۲۵۲	۱۷۴۴	۰.۰۲۴	

<sup>a</sup>p-value مقایسه سطح سرمی نیتریک اکساید بین گروه کنترل و مواجهه یافته (Mann-Whitney)

<sup>c</sup>p-value مقایسه سطح سرمی نیتریک اکساید بین دارای مشکلات پوستی و افراد بدون مشکلات پوستی (Mann-Whitney)

(۱۱۵۳-۱۶۱۹) بود که از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ( $P=0.076$ ). میانه و دامنه‌ی میان‌چارکی در گروه کنترل، با مشکلات پوستی، ۱۳۴۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر و (۱۱۴۸-۱۹۶۱) و در گروه مواجهه یافته، با مشکلات پوستی، ۱۴۸۳ میکروگرم بر میلی‌لیتر و (۱۲۵۲-۱۷۴۴) بود که از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نداشتند ( $P=0.931$ ).

در گروه کنترل بین افراد با مشکلات پوستی و بدون مشکلات پوستی از لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نبود ( $P=0.188$ ) 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 ( $P=0.024$ ).

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 ( $P=0.001$ ).

ارتباط سطح سرمی NO با عوارض ریوی: میانه و دامنه میان‌چارکی 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 لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری نداشتند ( $P=0.898$ ). در گروه مواجهه یافته، بین کسانی که مشکلات ریوی داشتند و کسانی که این مشکلات را نداشتند، از لحاظ آماری، اختلاف معنی‌داری وجود داشت و سطح نیتریک‌اکساید، در گروه با

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

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

<sup>a</sup>p-value مقایسه سطح سرمی نیتریک اکساید بین گروه کنترل و مواجهه یافته (Mann-Whitney)

<sup>c</sup>p-value مقایسه سطح سرمی نیتریک اکساید بین افراد دارای مشکلات ریوی و افراد بدون مشکلات ریوی (Mann-Whitney)

مشکلات ریوی، بیش تر از افراد بدون مشکلات ریوی بود (I=۰.۰۱۲ و p=۰.۸۲۰). در ارزیابی بالینی بین سطح سرمی نیتریک اکساید و شدت ضایعه‌ی پوستی، در گروه کنترل، رابطه‌ی معنی‌داری وجود نداشت (I=۰.۱۲۱ و p=۰.۱۸۲) ولی در گروه مواجهه یافته، ارتباط معنی‌داری وجود داشت (I=۰.۱۳۳ و p=۰.۰۱۴) 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 (P=۰.۰۴۸).

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

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

وجود نداشت (I=۰.۰۴۶ و p=۰.۶۱۲) و هم‌چنین در گروه مواجهه یافته نیز، رابطه‌ی معنی‌داری وجود نداشت افزایش سطح سرمی نیتریک اکساید، میزان ضایعات پوستی افزایش یافته بودند. در ارزیابی بالینی، بین سطح

توسط سه ایزوفرم نیتریک اکساید سنتاز (NOS) شامل: انواع نورونی (nNOS)، القایی (iNOS) و اندوتلیالی (eNOS) تولید می‌شود. (۱۲ و ۱۴)

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 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 ( $P=0.135$ ).

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 مواجهه یافته، بیش‌تر از گروه کنترل بود؛ ( $P=0.028$ ) و در افراد دارای مشکل چشمی، سطح سرمی نیتریک اکساید در گروه مواجهه یافته، 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 وجود نداشت.

### بحث و نتیجه‌گیری

گاز خردل گوگردار 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. (۲) 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 ۱۲ درصد 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 نیتریک اکساید، تأثیر می‌گذارد که نتیجه‌ی آن، ایجاد واکنش‌های التهابی است. (۷-۵) تا کنون مطالعه‌ای در رابطه با اثرات دیررس آن، بر سطح نیتریک اکساید، در بررسی منابع موجود، گزارش نشده‌است.

نیتریک اکساید، یک مولکول کوچک هیدروفوب است که از غشاهای سلولی بدون کانال یا گیرنده، عبور می‌کند. (۳) 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 مواجهه یافته 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 نیتریک اکساید، مورد بررسی قرار گرفتند. این بررسی نشان داد سطح سرمی نیتریک اکساید، بین گروه مواجهه یافته و کنترل، در افرادی که مشکل ریوی داشتند، اختلاف معنی‌داری نداشت ( $P=0.898$ ). در افرادی که مشکل ریوی نداشتند، بین گروه کنترل و مواجهه یافته، اختلاف معنی‌داری وجود داشت ( $P=0.001$ )، بدین‌صورت که سطح سرمی نیتریک اکساید، در گروه مواجهه یافته، بیش‌تر از گروه کنترل بوده‌است. در گروه مواجهه یافته بین افراد دارای مشکل ریوی و بدون مشکل ریوی، اختلاف معنی‌داری وجود داشت؛ ( $P=0.048$ ) بدین‌صورت که سطح سرمی نیتریک اکساید، در افراد بدون مشکلات ریوی بیش‌تر از افراد دارای مشکلات ریوی بود و این افزایش، در گروه مواجهه یافته بدون مشکل

اکساید در گروه مواجهه یافته، نشان داد که سطح سرمی نیتریک اکساید، در افراد مواجهه یافته دارای مشکل چشمی، نسبت به افراد مواجهه یافته بدون مشکل چشمی، تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P=0.890$ ). اگر چه میزان نیتریک اکساید، در افراد مواجهه یافته 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 قرارگیرد. در مطالعه‌ی سکوا (Cejkova) در سال ۲۰۰۷، در مورد ارتباط سطح نیتریک اکساید با سندرم شوگرن، بیان شد که میزان بیان iNOS در نوع شدید سندرم شوگرن افزایش داشته که منجر به افزایش سطح نیتریک اکساید در اپیتلیوم ملتحمه، شده‌است که افزایش سطح آن، با شدت علائم چشمی به‌خصوص خشکی چشم ارتباط داشته‌است. (۱۹) هم‌چنین در مطالعه بورگارد (Beurgard) در سال ۲۰۰۱، بیان شد که سطح نیتریک اکساید، 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 توجه داشت، که میزان نیتریک اکساید در مطالعات فوق، به‌صورت 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 مواجهه یافته در مقایسه با گروه کنترل، اختلاف معنی دار نداشت ( $P=0.931$ ). در افراد بدون مشکلات پوستی، سطح سرمی نیتریک اکساید، در گروه مواجهه یافته بیش تر از گروه کنترل بود ولی این اختلاف با ۹۵٪ اطمینان از نظر آماری معنی داری نبود ( $P=0.076$ ). سطح سرمی نیتریک اکساید، در گروه مواجهه یافته در افراد بدون مشکلات پوستی و با مشکلات پوستی، اختلاف معنی داری داشت ( $P=0.024$ ); بدین صورت که سطح سرمی نیتریک اکساید، در افراد با مشکلات پوستی، بیش تر از افراد بدون مشکلات پوستی بود. در مطالعه ای که توسط پارومو (Paromov) و همکارانش در سال ۲۰۰۷ صورت گرفت، اثر کوتاه مدت سولفور موستارد بر روی پوست مرور گردید که بیان می کند که سولفور موستارد با اثر بر روی کراتینوسیت ها و ماکروفاژهای تولید کننده نیتریک اکساید و کاهش بیان iNOS، باعث کاهش سطح نیتریک اکساید می شود. با توجه با این که نیتریک اکساید تولید شده، با واسطه iNOS در ترمیم سریع زخم های پوستی انسان حیاتی است، این کاهش سطح نیتریک اکساید با واسطه سولفور موستارد باعث ایجاد زخم و وزیکول و تاول های پوستی

ریوی، احتمالاً به دلیل تفاوت در سطح پاسخ دهی افراد بوده، که ممکن است در پیشگیری از عوارض بعدی، مؤثر بوده است. مطالعه ای گایو (Gao) و همکارانش در سال ۲۰۰۸، نشان داد که در بیماری های التهابی راه های هوایی، سولفور موستارد، باعث بیان بیش از حد iNOS و در نتیجه افزایش تولید نیتریک اکساید می شود که نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی التهاب دارد و منجر به آسیب بافتی راه های هوایی و تخریب سلول های التهابی می شود. (۵) در مطالعه ای کاوسی 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. (۲۱) در مطالعه ای ما، ارتباطی بین شدت ضایعات ریوی و سطح سرمی نیتریک اکساید یافت نگردید؛ اگر چه در اکثر این مطالعات میزان نیتریک اکساید، به طور موضعی سنجیده شده بود. نتایج ارزیابی ریوی در تحقیق حاضر، نشان داد که سطح سرمی نیتریک اکساید، در افراد مواجهه یافته بدون مشکل ریوی، به طور معنی داری بالاتر از افراد کنترل بدون مشکل ریوی است. با توجه به سایر مشکلات این مصدومین، بررسی بیش تر جهت پیدا کردن دلیل این اختلاف، لازم و ضروری است و پیشنهاد می شود میزان نیتریک اکساید، در خلط بیماران و یا در هوای بازدمی مجروحان شیمیایی، سنجیده شود و ارتباط آن با عوارض ریوی روشن تر شود.

نیتریک اکساید 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 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 آلرژیک در این کودکان، مؤثر می‌دانند. (۲۴-۲۵)

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

می‌شود. (۱۹) البته این مطالعه، بررسی اثر زودرس سولفور موستارد بر سطح نیتریک اکساید 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 به‌طور 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 گردید که تنها بین شدت عوارض پوستی و نیتریک اکساید سرمی ارتباط مستقیم و معنی‌داری ( $P=0.014$ ) 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، آتزیومای گیلای، درماتیت سبوریک، هیپر و هیپوپیگمانتاسیون 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 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. Chronic and delayed onset of keratitis: Report of 48 patients and review of literature. Ophthalmology 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 برند، 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، بیش تر 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): ( 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 ). *Ophthalmology* 2007; 200: 617-25.
- 17- - Beaugard 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 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.

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.