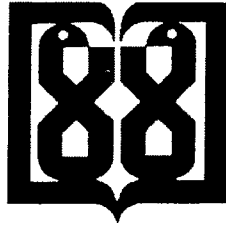




١٣٨٦ / ٤ / ٣

٩٤٣٩٣



دانشگاه علوم پزشکی تهران
دانشکده داروسازی

پایان نامه

جهت دریافت درجه دکتراي داروسازی

موضوع:

بررسی میزان اثربخشی منتول و فنول یک درصد بر روی ضایعات
مزمن ناشی از گاز خردل (سولفورموتارد) در مصدومین شیمیایی

اساتید راهنما:

جناب آقای دکتر حسین خلیلی
جناب آقای دکتر یونس پناهی

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر مسعود داوودی

پایان نامه دکتر علی بابا
تسليم در ۱۳۸۶/۶/۳۰

۱۳۸۶ / ۶ / ۳۰

نگارش:

مهدی بیگدلی

شماره پایان نامه: ۴۶۳۹

سال تحصیلی: ۸۵-۱۳۸۴

۹۴۳۹۳

تقدیم به:

روان پاک پدرم

او که برایم مظهر عشق و ایثار است.

مادر مهربانم

او که عمر خود را صرف آسایش و آرامشم نمود. به

امید آنکه گوشه ای از زحمات بی دریغش را جبران سازم.

برادر و فواهران عزیزم

که همیشه یار و یاور من بوده اند.

تقدیم به:

اساتید ارجمند جناب آقای دکتر مسین فلیلی و جناب آقای
دکتر یونس پناهی، بزرگوارانی که از بذل علم و دانش و
وقت گرانبهایشان دریغ ننمودند.

استاد ارجمند جناب آقای دکتر مسعود داوودی که با
راهنمایی های ارزشمندش اندوخته های علمی بسیاری
نصیب نمود.

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۱	چکیده
	فصل اول: مقدمه
۲	۱-۱- تاریخچه سلاح‌های شیمیایی
۴	۲-۱- تعریف و طبقه‌بندی سموم شیمیایی
۵	۱-۲-۱- عوامل کشنده
۵	۱-۲-۱-۱- ترکیبات خفه کننده
۵	۲-۱-۲-۱- عوامل خون
۵	۳-۱-۲-۱- عوامل اعصاب
۶	۲-۲-۱- عوامل تاوولزا و زیان‌آور
۶	۱-۲-۲-۱- ترکیبات خردل
۶	۲-۲-۲-۱- مشتقات دی کلروآرسین
۶	۳-۲-۱- عوامل ناتوان کننده
۶	۱-۳-۲-۱- عوامل ناتوان کننده طولانی‌الایر
۶	۲-۳-۲-۱- گازهای ناتوان کننده کوتاه‌الایر
۷	۳-۱- خردل‌ها
۷	۱-۳-۱- تاریخچه
۷	۲-۳-۱- انواع خردل‌ها
۸	۳-۳-۱- سولفور موستارد
۹	۴-۳-۱- مکانیسم عمل موستاردها
۱۰	۵-۳-۱- علائم بالینی و عوارض مسمومیت

- ۱-۵-۳-۱- آثار پوستی ۱۰
- ۲-۵-۳-۱- آثار چشمی ۱۰
- ۳-۵-۳-۱- دستگاه گوارش ۱۱
- ۴-۵-۳-۱- دستگاه عصبی مرکزی ۱۱
- ۶-۳-۱- تشخیص ۱۱
- ۷-۳-۱- درمان ۱۲
- ۱-۷-۳-۱- اقدامات درمانی اولیه ۱۲
- ۲-۷-۳-۱- درمان‌های اختصاصی ۱۲
- ۴-۱- پوست ۱۳
- ۱-۴-۱- فیزیولوژی پوست ۱۳
- ۲-۴-۱- عملکرد پوست ۱۳
- ۳-۴-۱- آناتومی پوست ۱۵
- ۵-۱- شیوع عوارض گاز خردل ۱۶
- ۶-۱- عوارض پوستی زودرس گاز خردل ۱۷
- ۱-۶-۱- اریتم و خارش ۱۸
- ۲-۶-۱- تاول ۱۸
- ۳-۶-۱- پیگمانتاسیون ۱۹
- ۴-۶-۱- سوختگی ۱۹
- ۵-۶-۱- نکروز و ترومبوز ۱۹
- ۷-۱- عوارض دیررس گاز خردل ۲۰
- ۱-۷-۱- خارش ۲۰
- ۲-۷-۱- هیپرپیگمانتاسیون ۲۰

۲۰ اسکار ۳-۷-۱
۲۰ پدیده حساسیت ۴-۷-۱
۲۱ پاتوفیزیولوژی خارش ۸-۱
۲۲ درمان‌های روتین خارش ۹-۱
۲۲ اقدامات اولیه ۱-۹-۱
۲۲ درمان با اشعه ماوراء بنفش ۲-۹-۱
۲۲ درمان دارویی ۳-۹-۱
۲۲ داروهای سیستمیک ۱-۳-۹-۱
۲۲ آنتی‌هیستامین‌ها ۱-۱-۳-۹-۱
۲۳ داکسپین ۲-۱-۳-۹-۱
۲۳ پاروکستین ۳-۱-۳-۹-۱
۲۳ میرتازپین ۴-۱-۳-۹-۱
۲۴ درمان موضعی خارش ۲-۳-۹-۱
۲۴ کالامین ۱-۲-۳-۹-۱
۲۴ کروتامیتون ۲-۲-۳-۹-۱
۲۴ آنتی‌هیستامین‌های موضعی ۳-۲-۳-۹-۱
۲۴ بی‌حس‌کننده‌های موضعی ۴-۲-۳-۹-۱
۲۵ کاپسازین ۵-۲-۳-۹-۱
۲۵ فنل ۶-۲-۳-۹-۱
۲۷ منتول ۷-۲-۳-۹-۱
۲۸ واژه‌نامه و اصطلاحات فنی ۱۰-۱

فصل دوم: روش مطالعه و اجرا

- ۲۹-۱-۲- نوع مطالعه..... ۲۹
- ۲۹-۲-۲- فرضیات و سؤالات..... ۲۹
- ۲۹-۳-۲- اهداف مطالعه..... ۲۹
- ۳۰-۴-۲- جامعه مورد مطالعه..... ۳۰
- ۳۰-۵-۲- حجم نمونه و روش محاسبه آن..... ۳۰
- ۳۱-۶-۲- روش انجام مطالعه..... ۳۱
- ۳۴-۷-۲- روش تجزیه و تحلیل داده‌ها..... ۳۴
- ۳۴-۸-۲- مطالعات اخلاقی..... ۳۴
- ۳۴-۹-۲- مشکلات و محدودیت‌ها..... ۳۴

فصل سوم: نتایج

- ۳۵-۱-۳- جنس..... ۳۵
- ۳۵-۲-۳- سن..... ۳۵
- ۳۵-۳-۳- مشکلات پوستی..... ۳۵
- ۳۵-۱-۳-۳- خارش..... ۳۵
- ۳۶-۲-۳-۳- سوزش..... ۳۶
- ۳۶-۳-۳-۳- هایپریگماتتاسیون..... ۳۶
- ۳۷-۴-۳-۳- هایپوپیگماتتاسیون..... ۳۷
- ۳۷-۵-۳-۳- تاول..... ۳۷
- ۳۸-۶-۳-۳- پوسته‌ریزی..... ۳۸
- ۳۸-۷-۳-۳- خشکی پوست..... ۳۸
- ۴۱-۴-۳- محل ضایعات..... ۴۱

۴۱ سر	۳-۴-۱
۴۱ صورت	۳-۴-۲
۴۲ سینه	۳-۴-۳
۴۲ پشت	۳-۴-۴
۴۳ اندام فوقانی	۳-۴-۵
۴۳ اندام تحتانی	۳-۴-۶
۴۴ کشاله ران	۳-۴-۷
۴۴ ژنیتال و پرینه	۳-۴-۸
۴۵ زیربغل	۳-۴-۹
۴۵ تمام بدن	۳-۴-۱۰
۴۷ خصوصیات بالینی ضایعات	۳-۵
۴۷ سابقه داروهای مصرفی	۳-۶
۴۸ عوارض جانبی	۳-۷

فصل چهارم: بحث و نتیجه گیری

۵۸ بحث	۴-۱
۶۳ مشکلات	۴-۲
۶۳ پیشنهادات	۴-۳
۶۴ منابع	
۶۷ ضمائم	
۷۳ خلاصه انگلیسی	

فهرست نمودارها

نمودار	صفحه
نمودار ۱-۱- نوع عوامل شیمیایی به کار رفته توسط رژیم عراق در جنگ تحمیلی.....	۴
نمودار ۱-۳- میزان خارش در بیماران مورد مطالعه قبل و بعد از درمان.....	۴۹
نمودار ۲-۳- میزان سوزش در بیماران مورد مطالعه قبل و بعد از درمان.....	۴۹
نمودار ۳-۳- میزان هیپرپیگمانتاسیون در بیماران مورد مطالعه قبل و بعد از درمان.....	۵۰
نمودار ۴-۳- میزان هایپوپیگمانتاسیون در بیماران مورد مطالعه قبل و بعد از درمان.....	۵۰
نمودار ۵-۳- میزان تاول در بیماران مورد مطالعه قبل و بعد از درمان.....	۵۱
نمودار ۶-۳- میزان پوسته‌ریزی در بیماران مورد مطالعه قبل و بعد از درمان.....	۵۱
نمودار ۷-۳- میزان خشکی پوست در بیماران مورد مطالعه قبل و بعد از درمان.....	۵۲
نمودار ۸-۳- میزان پاسخدهی به درمان در بیماران براساس محل ضایعه: سر.....	۵۲
نمودار ۹-۳- میزان پاسخدهی به درمان در بیماران براساس محل ضایعه: صورت.....	۵۳
نمودار ۱۰-۳- میزان پاسخدهی به درمان در بیماران براساس محل ضایعه: سینه.....	۵۳
نمودار ۱۱-۳- میزان پاسخدهی به درمان در بیماران براساس محل ضایعه: پشت.....	۵۴
نمودار ۱۲-۳- میزان پاسخدهی به درمان در بیماران براساس محل ضایعه: اندام فوقانی.....	۵۴
نمودار ۱۳-۳- میزان پاسخدهی به درمان در بیماران براساس محل ضایعه: اندام تحتانی.....	۵۵
نمودار ۱۴-۳- میزان پاسخدهی به درمان در بیماران براساس محل ضایعه: کشاله ران.....	۵۵
نمودار ۱۵-۳- میزان پاسخدهی به درمان در بیماران براساس محل ضایعه: ژنیتال و پرینه.....	۵۶
نمودار ۱۶-۳- میزان پاسخدهی به درمان در بیماران براساس محل ضایعه: زیربغل.....	۵۶
نمودار ۱۷-۳- میزان پاسخدهی به درمان در بیماران براساس محل ضایعه: جنرالیزه.....	۵۷

فهرست جداول

صفحه	جدول
..... ۴۰	جدول ۱-۳- مقایسه مشکلات پوستی قبل و بعد از درمان در سه گروه بیماران
..... ۴۶	جدول ۲-۳- مقایسه محل ضایعه قبل و بعد از درمان در سه گروه بیماران
..... ۴۸	جدول ۳-۳- متوسط شدت خارش در گروه آزمون و کنترل قبل و بعد از درمان

چکیده:

مصدومین شیمیایی با سولفورموستارد، از ضایعات مزمن پوستی خارش دهنده رنج می‌برند که این ضایعات به صورت سوزش، خارش، اریتم، تاول و اختلالات پیگمانتاسیون (هیپو و هیپر) می‌باشند. شایع‌ترین شکایت پوستی در مرحله مزمن خارش است. تلاش‌های درمانی صورت گرفته جهت تسکین این ضایعات در محدوده درمان دارویی با کورتیکواستروئیدها و آنتی‌هیستامین‌ها بوده ولی این ترکیبات همراه با عوارض جانبی قابل توجه برای بیمار بوده است. فنول و منتول نیز در ضایعات خارش دار مؤثر بوده است.

روش کار:

۸۰ نفر از مصدومین شیمیایی با سولفورموستارد که از ضایعات مزمن پوستی خارش دهنده رنج می‌بردند با روش تصادفی به دو گروه تحت درمان با ترکیب یک درصد فنول و منتول و گروه دارونما تقسیم شده و به مدت ۶ هفته تحت درمان قرار گرفتند. در کنار این دو گروه جهت بررسی اثرات دارو در بیماران غیر شیمیایی یک گروه ۴۰ نفره از این بیماران نیز با دارو مورد درمان قرار گرفتند. جهت تعیین مقدار ترکیب مورد نیاز از واحد بند انگشت استفاده شد و با استفاده از پرسشنامه و مونیتورینگ، شدت خارش و دیگر عوارض پوستی در بیماران ارزیابی شده و عوارض جانبی دارو نیز در طول مطالعه مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها:

از نظر تأثیر دارو در درمان خارش، بین گروه های تحت درمان با دارو نسبت به گروه دارونما اختلاف معنی داری وجود داشت ($P = 0/015$). در بقیه ضایعات پوستی نیز به جز سوزش و هیپوپیگمانتاسیون بین سه گروه اختلاف معنی دار از نظر آماری وجود داشت. از نظر پاسخ دهی خارش محل ضایعات به درمان، در نواحی صورت، سینه و پشت، در دو گروه تحت درمان با دارو نسبت به گروه دارونما پاسخ بهتری دیده شد و در سایر نواحی اگر چه تأثیر دارو در جهت بهبود خارش بود اما از نظر آماری اختلاف معنی دار وجود نداشته است.

بحث:

ترکیب یک درصد فنول و منتول خاصیت بی حس کنندگی ملایم پوستی داشته و نیز بطور انتخابی انتهای اعصاب حسی مربوط به سرما را تحریک کرده و باعث احساس سرما می شود. با توجه به یافته های این مطالعه استفاده از داروی ترکیبی یک درصد فنول و منتول در درمان خارش های مزمن پوستی چه در مجروحان شیمیایی و چه در بیماران غیر شیمیایی مؤثر می باشد.

واژگان کلیدی:

فنول، منتول، ضایعات مزمن پوستی، سولفورموستارد.

فصل اول

مقدمه

۱-۱- تاریخچه سلاح های شیمیایی

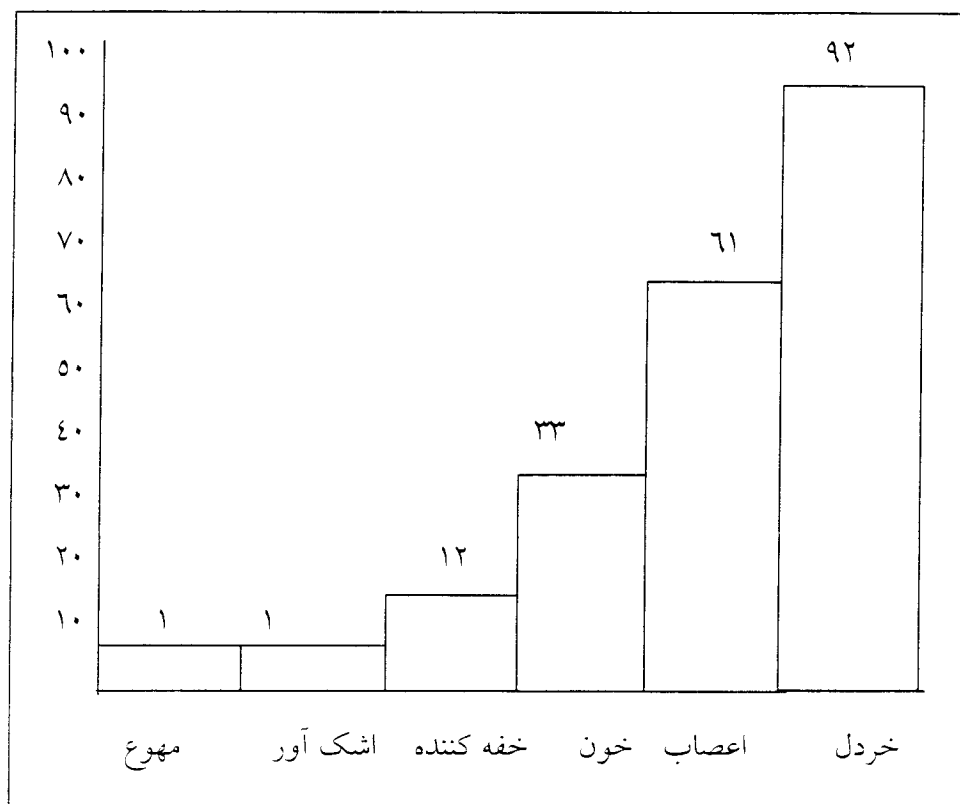
در طول تاریخ بشر جنگهای متعددی رخ داده و طرفین متخاصم همواره سعی نموده اند با بکارگیری سلاح های با قدرت تخریب و انهدام بالا دشمن خود را از پای درآورند. استفاده از سلاح های کشتار جمعی و از جمله مهمترین آنها سلاح های شیمیایی که دارای قدرت انهدام فوق-العاده هستند، در طول تاریخ مکرراً دیده شده است.

عوامل شیمیایی متعددی تا کنون مورد استفاده قرار گرفته که شامل قیر و نفت، مواد تحریک کننده سیستم بینایی و تنفس، گاز سمی کلر، گاز خردل، فسژن، مخلوط کلروفسژن، دی اکسین و گازهای اعصاب و خون و ... می باشند.

کشور عراق در طی جنگ تحمیلی علیه ایران مکرراً از انواع مختلف گازهای جنگی استفاده نمود که موجب به شهادت رسیدن تعداد زیادی از رزمندگان و افراد غیر نظامی گردید. گسترده ترین کاربرد این سلاح ها در فوریه سال ۱۹۸۴ شروع شد که در این تاریخ ناحیه جزایر مجنون مورد حملات شیمیایی قرار گرفت و بیش از ۳۰۰۰ نفر در اثر مسمومیت با مایکوتوکسین ها، موستاردو تابون کشته و مجروح شدند. در تیر ماه ۱۳۶۶ فجیع ترین تهاجم شیمیایی در تاریخ جنگ های شیمیایی توسط رژیم بعثی عراق علیه مردم سردهشت صورت پذیرفت که طی آن تعداد زیادی از مردم غیر نظامی کشته و مجروح شدند. و سرانجام با کاربرد گسترده گازهای خردل، اعصاب و خون در اسفند ۱۳۶۶ در شهر حلبچه جنایات جنگی عراق به اوج خود رسید. (۱)

در نمودار ۱-۱ درصد انواع مختلف عوامل شیمیایی بکار رفته توسط رژیم عراق نشان داده شده

است. (۱)



نمودار ۱-۱: نوع عوامل شیمیایی به کار رفته توسط رژیم عراق در جنگ تحمیلی

۱-۲- تعریف و طبقه بندی سموم شیمیایی:

به ترکیباتی که بعد از مصرف سبب بروز آثار کشنده، آسیب رساننده و یا ناتوان کننده در انسان یا سایر موجودات می شوند عوامل شیمیایی اطلاق می شود. یک عامل شیمیایی جنگی باید دارای خصوصیات فیزیکی و شیمیایی و سمیت مناسب باشد تا بتواند در جنگ های شیمیایی مورد استفاده قرار گیرد.

از نقطه نظر نظامی ترکیبات شیمیایی جنگی به سه دسته تقسیم می شوند:

۱-۲-۱ عوامل کشنده : (Lethal Agent):

برای کشتن یا آسیب جدی به نیروهای دشمن به کار می روند. مثل عوامل اعصاب، سیانور، ترکیبات فسژن، کلر، سولفورموستارد و مواد آرسنیکی تاووزا.

۱-۲-۱-۱ ترکیبات خفه کننده (Asphyxant Gases):

به عنوان خفه کننده، محرک ریوی یا عوامل شوک دهنده معروفند و بیشتر به مخاط حنجره، نای، برونش و برونشیول ها، آسیب می رسانند.

از مهمترین گازهای خفه کننده فسژن، کلر، کلروپیکرین و برم را می توان نام برد.

۱-۲-۱-۲ عوامل خون (Blood Gases):

عوامل خون مواد شیمیایی هستند که با دخالت در دستگاه تنفسی سلولی سبب مرگ سلولها و مصدوم می شوند. از مهمترین این ترکیبات هیدروژن سیاناید و سیانوژن، کلراید را می توان نام برد.

۱-۲-۱-۳ عوامل اعصاب (Nerve agents):

عوامل اعصاب یا ارگانوفسفره های جنگی عواملی هستند که با مقادیر کم آنزیم کولین استراز را مهار و علائم افزایش استیل کولین سیناپسی را نشان می دهند. دو دسته مهم از ترکیبات ارگانوفسفره مهار کننده آنزیم کولین استراز وجود دارند: دسته اول G-Agents هستند که شامل گازهای تابون، سارین و سومان می شود و دسته دوم Y - Agents هستند که گاز Vx جز این دسته است. این عوامل به صورت برگشتناپذیری به آنزیم استیل کولین استراز اتصال یافته و آنرا غیر فعال می کند. (۱)

۱-۲-۲- عوامل تاول زا و زیان آور (Vesicant Agent):

عوامل تاول زا موادی هستند که بیشترین ضایعات را در پوست و مخاط ایجاد می کنند و باعث تحریک بافت های بدن شده در صورت جذب سیستمیک ایجاد مسمومیت سیستمیک می کنند. عوامل تاول زا به دو دسته تقسیم می شوند:

۱-۲-۲-۱- ترکیبات خردل: که شامل خردل گوگردی (Sulfur mustard) و خردل نیتروژن (Nitrogen mustard) می باشد که در ادامه مفصلاً بحث خواهد شد.

۱-۲-۲-۲- مشتقات دی کلروآرسین مانند لوئیسایت (Lewisite)

۱-۲-۳- عوامل ناتوان کننده (Incapacitating agents):

عواملی هستند که موجب ناتوانی جسمی، روحی و یا هر دو به طور موقت شده و فرد را از تمام فعالیتهای محوله باز می دارند. مصدومین بعد از مدت مشخصی بدون معالجه بهبود می یابند. این عوامل دو دسته اند:

۱-۲-۳-۱- عوامل ناتوان کننده طولانی اثر: مثل فسژن، اکسیم، سموم میکروبی مثل

انتروتوکسین های استافیلوکوکسی و عوامل روانی مثل LSD و BZ

۱-۲-۳-۲- گازهای ناتوان کننده کوتاه اثر:

(Short – term Incapacitants Agents)

۱-۲-۳-۲-۱- عوامل اشک آور (Lachrymator):

کلرواستوفنون (CN) و ارتوکلروبنزال مالونیتریل (CS)

۱-۲-۳-۲-۲- عوامل تهوع آور و عطسه آور (Sternutators):

DM یا ۱۰ کلر و ۵ و ۱۰ دی هیدروفن آرسازین.

۱-۳- خردل ها (Mustards):

۱-۳-۱- تاریخچه:

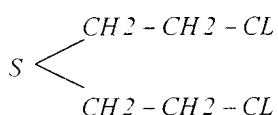
از مشتقات خردل می توان به نیتروژن موستارد یا خردل نیتروژنه و سولفورموستارد یا خردل گوگردی اشاره نمود.

از نظر نظامی اختصارات H، HD و HQ به گاز خردل یا سولفور موستارد اطلاق می شود.

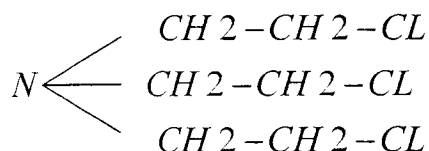
۱-۳-۲- انواع خردل ها:

مهمترین موستاردهای تاول زا عبارتند از:

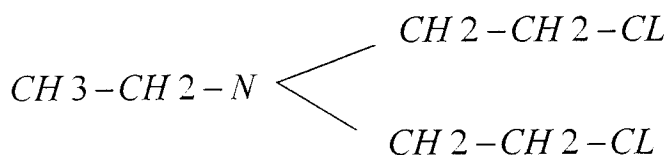
الف - ۲ - سولفورموستارد (۲ و ۲ دی کلرواتیل سولفاید)



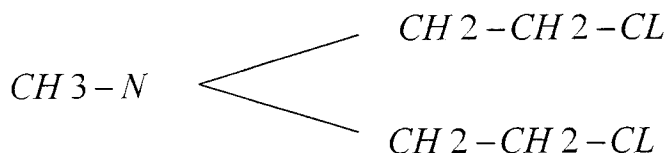
ب - ۲ - ترانس - (۲ - کلرواتیل) آمین یا نیتروژن موستارد (HN_3)



ج - ۲ - اتیل - بیس - (۲ - کلرواتیل) آمین



د - ۲ - متیل - بیس - (۲ - کلرواتیل) آمین



برخی مشتقات نیتروژن موستارد مثل مکلورتامین، مفلان (آلکران)، کلروامبوسیل (لوکران)، سیکلوفسفامید (سیتوگزان) به عنوان ضد سرطان در شیمی درمانی سرطانها استفاده می شوند (۱).

۱ - ۳ - ۳ - سولفورمستارد (گاز خردل):

گاز خردل به صورت مایع و روغنی شکل، بی رنگ تا کهربایی با واکنش خنثی می باشد که از لحاظ فیزیکی شیمیایی پایداری نسبتاً خوبی دارد. حلالیت‌اش در حلال های آلی بسیار خوب است ولی فقط ۰/۰۷ درصدش در آب حل می شود.

و لذا بعد از ورود به بدن سریعاً در بافت چربی توزیع می شود.

هیدرولیز گاز خردل در آب جاری سریعتر از آب راکد است، بنابراین ماندگاری اش نیز در آب راکد بیشتر است. در حضور مواد قلیایی و حرارت بالا هیدرولیز گاز خردل تسریع یافته و تولید مواد بی خطر می کند. پایداری خردل در آب و هوای گرم کمتر است ولی به علت تبخیر سریع میزان غلظت اش در هوا نسبتاً زیاد خواهد بود. هم چنین در آب و هوای معتدل پایداری گاز زیاد می شود.

گاز خردل خالص بی بو است لکن به علت ماندن به مرور اتیل سولفور در آن تولید شده که بوی سیر می دهد.

سولفور مستارد دارای فرمول بسته $C_4H_8Cl_2S$ و وزن مولکولی ۱۵۹/۰۸ با وزن مخصوص $۱/۲۷ - ۱/۳۲۸$ است. در دمای $۲۱۷ - ۲۱۵$ درجه سانتیگراد به جوش آمده و در $۱۴ - ۱۳$ درجه سانتیگراد منجمد می شود و کریستال های بی رنگ و شمعی ایجاد می کند.

در ساختمان شیمیایی خردل عنصر نوکلئوفیل (N و S) و عنصرالکتروفیل (CL) وجود دارد که عنصرالکتروفیل با حمله الکترون های عامل نوکلئوفیل موجود در ساختمان جسم (S, N) جسم را ترک کرده و باعث ایجاد حلقه کاتیونی سه ضلعی شده که می تواند براحتی مورد حمله عناصر نوکلئوفیل داخل بدن از جمله اسیدهای نوکلئیک و اسیدهای آمینه، آب و ... قرار گیرد و همین خاصیت باعث تراژوژن و کارسینوژن بودن آن می باشد.