

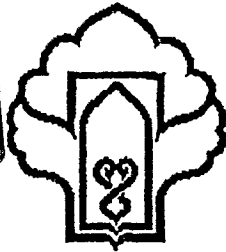


01/1/10

نمایه شد

نمایه سازه

تاریخ:



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی

شهید صدوقی یزد

دانشکده پزشکی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترای عمومی

موضوع

بررسی فراوانی آتوپی در جانبازان شیمیایی دچار عارضه ریوی

استاد راهنما

دکتر مسعود رحیمیان

استاد مشاور

دکتر ناصر نوری ماجلان

مشاور آمار

مهندس حسین فلاح زاده

نگارش

رضیه کلانتری

سال تحصیلی ۸۲-۱۳۸۱

شماره ثبت:

وزارت اطلاعات وزارت علوم و تحقیقات  
تیم ثبت اسناد

۵۸۳۱۳ ✓

تهدیدیم به:

پدر و مادر کریم که ایمان به معاوت و  
معاوت در ایمان را بمن آموختند.

و پیشکش:

به تمام معلمانی که همچون فرشتگان آراسته  
به زیور محبت قلم را به دست من سپردند  
تادری از دانش را بگشاییم.

با سپاس از استاد ارجمندم

جناب آقای دکتر مسعود رحیمیان که همچون دریای نور  
روشنی بخش وادی رهروان علم هستند و من نیز در این گذار  
از راهنمائیهای ایشان بهره فراوان بردم

و با تشکر از

آقای میر جلیلی کارشناس محترم ستاد جانبازان  
و برادر عزیزم محمود که در مراحل مختلف  
پایان نامه مرا یاری دادند

## فهرست مطالب

۱	فصل اول : مقدمه و کلیات
۲	تاریخچه
۳	مکانیزم ملکولی گاز خردل
۷	علائم بالینی و عوارض مسمومیت با گاز خردل
۵	سیر علائم و تابلوی بالینی مصدوم گاز خردل
۱۵	نمونیت حساسیتی
۱۵	اتیولوژی
۱۵	اپیدمیولوژی
۱۷	ایمونوپاتوژنز
۱۷	تظاهرات بالینی
۱۸	یافته های آزمایشگاهی
۱۸	فیزیولوژی
۱۹	رادیولوژی
۲۰	برخورد تشخیصی
۲۱	درمان
۲۲	بیان مسئله و اهمیت موضوع
۲۳	مروری بر مقالات
۲۸	اهداف و فرضیات
۲۸	سئوالات پژوهشی
۳۰	تعریف واژه ها
۳۱	فصل دوم : روش کار
۳۲	نوع تحقیق
۳۳	روش مطالعه
۳۴	فصل سوم : نتایج
۴۴	فصل چهارم : بحث
۴۸	نتیجه گیری و پیشنهادات

با وجود گذشت چندین سال از جنگ تحمیلی هنوز هم خیلی از جانبازان مواجهه با گازهای شیمیایی از عوارض ریوی ناشی از آن رنج می‌برند. این موضوع ما را بر آن داشت تا ارتباط این عوارض را با استعداد ژنتیکی فرد بسنجیم. جهت اثبات ارتباط نمونیت حساسیتی و آتوپی، در یک مطالعه تحلیلی، ۱۸۰ جانباز مواجهه با گاز خردل که دارای عارضه ریوی خفیف، متوسط یا شدید بودند به روش سرشماری انتخاب شدند. افراد با زمینه قلبی، **smoking** و شغل‌های در تماس با انواع دیگر گازهای شیمیایی کنار گذاشته شدند. در نهایت ۱۵۰ جانباز باقیمانده وارد مطالعه شدند که ۴۹ نفر با عارضه ریوی متوسط یا شدید گروه مورد و ۱۰۱ نفر با عارضه ریوی خفیف گروه شاهد را تشکیل دادند. بررسی آتوپی به روش پرسشنامه ای با استفاده از پرسشنامه استاندارد **Erlanger** صورت گرفت پس از تکمیل پرسشنامه ها **scoring** از طریق سایت اینترنتی [www.dermisnet.com](http://www.dermisnet.com) انجام شد. میانگین **score** آتوپی در گروه مورد ۱۱/۸۰ و در گروه شاهد ۱۲/۴۱ بدست آمد که از لحاظ آماری اختلاف معنی دار وجود نداشت. در نتیجه فرضیه بالا بودن فراوانی آتوپی در جانبازان شیمیایی دچار عارضه ریوی متوسط یا شدید نسبت به گروه شاهد که عارضه خفیف دارند، رد شد.

فصل اول

مقدمه و کلیات

## تاریخچه

طی قرن گذشته بعد از پایان هر جنگی دولتهای فاتح گرد هم می آمدند و با تدوین قوانین جدیدی در قالب کنوانسیونهای گوناگون به زعم خودشان سعی بر انسانی کردن جنگهای آینده داشتند، اما همواره در جنگهای بعدی نیز متجاوزان کوچکترین وقعی به این قوانین نمی نهادند و استفاده مکرر از سلاحهای شیمیایی طی جنگهای اخیر گواه این امر است. سلاحهای شیمیایی از وحشیانه ترین ابزارهای هستند که بشر در جنگ علیه هموعانش استفاده کرده است. تاریخ استفاده از این سلاحها به تاریخ جنگهای بشر باز میگردد، ولی بشر متمدن نیز هیچگاه در استفاده از این سلاحها بخود تردید راه نداده است. بطور کلی سلاحهای شیمیایی به کلیه عواملی اطلاق می شود که اثرات مستقیم سمی برای انسان، حیوان یا گیاه دارند. گاهی اوقات به این ترکیبات، گازهای جنگی نیز می گویند. اثرات سمی این ترکیبات ممکن است موقتی یا دائمی باشد و شدت آنها از تحریک موقتی چشم تا آسیبهای شدید، منجر به مرگ باشد. در تاریخ جنگهای اخیر دنیا، کاربرد این سلاحها در جنگ جهانی اول از سیاهترین برگهای تاریخ بشر متمدن است.

گاز خردل (دی-۲ - کلرواتیل- سولفید) که با علائم اختصاری متفاوتی از جمله **H,SM** و **HD** نیز شناخته میشود، یکی از شایعترین موادی بوده است که به عنوان سلاح شیمیایی در جنگهای بشری مورد استفاده قرار گرفته است. نام لاتین آن سیناپیس است و قدیم از برگ آن به عنوان سبزی استفاده می شده است.

بقرای از دانه های آن به عنوان دارو استفاده می کرده است. سنتز خردل در سال ۱۸۸۲ توسط **Despreta** صورت گرفت. اثرات سمی و تاول زای آن در سال ۱۸۸۷ توسط **Meyer** شناخته شد. برای نخستین بار در ۱۲ جولای ۱۹۱۷ دولت آلمان از این گاز به عنوان ماده تاول زا جهت اهداف نظامی در شهر **Ypres** بلژیک علیه متفقین استفاده نمود.



وبه همین علت نام دیگر آن **Yperite** است. در سال ۱۹۳۶ موسولینی در حمله خود به ایتالیایی از این گاز استفاده نمود. رژیم مصر در سال ۱۹۶۵ از گاز خردل علیه یمنی ها استفاده نمود. در سالهای ۱۳۶۳ تا ۱۳۶۷ شمس‌چی چندین حمله شیمیایی با **SM** توسط ارتش عراق علیه رزمندگان ایرانی و حتی شهروندان بی گناه انجام شد و هزاران نفر مسموم شیمیایی **SM** از جانب محققین ایرانی یا اروپایی گزارش گردید.<sup>۱</sup>

مکانیزم های مولکولی گاز خردل :

مهمترین عامل ایجاد کننده ضایعات ناشی از گاز خردل مرگ سلولی است که بدنبال آلکیلاسیون اهداف حساس داخل سلولی ایجاد می شود. آلکیلاسیون در مراحل بعد به تحریک پروسه های تخریبی دیگری در سلول منجر می شود که در نهایت مرگ سلول را سبب می شود. متأسفانه مکانیزم واحدی را نمی توان برای تمام عوارض ناشی از گاز خردل مطرح کرد و درحال حاضر چند مکانیزم مهم در مورد اثرات گاز خردل مطرح است که هر یک از آنها قادر به توجیه بخشی از عوارض ناشی از گاز خردل هستند.

اثرات مهاری گاز خردل بر متابولیسم انرژی در سلول و بخصوص مهار گلیکولیز نقش بسیار مهمی در مرگ سلولی در مرحله حاد آسیب ناشی از گاز خردل دارد. اگر چه این مکانیزم ممکن است اثرات سمی گاز خردل را بر روی سلولها توجیه نماید، ولی بعضی از سلولها از جمله سلولهای طحال یا مغز به این اثر گاز خردل حساس نیستند. فرضیه پلی **ADP** ریبوز پلی مرز (**PADPRP**) تا حد زیادی ایجاد تاول ناشی از تماس گاز خردل با سلولهای پوستی را تفسیر میکند. بر مبنای این فرضیه، گاز خردل باعث آلکیلاسیون **DNA** سلول میشود و **DNA** آلکیله شده به سرعت پورینهای خود را از دست می دهد و به میزان زیادی محللهای بدون پورین ایجاد میکند. اندونوکلازاها با بریدن این محللهای باعث شکسته شدن **DNA** می شود. تجمع قطعات **DNA** باعث فعال شدن آنزیم **PADPRP** میشود که با مصرف نیکوتین آمید

آدنین دی نوکلئوتید (NAD) باعث کاهش میزان NAD سلول می شود. تخلیه NAD باعث مهار گلیکولیز و تحریک مسیر هگزوز منوفسفات وابسته نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات (NADP) می شود. در مرحله بعد پروتئینازها فعال میشوند که با تغییر در ساختمان سلولها باعث ایجاد ادم و تجمع مایعات و بروز تاول می شوند.

از طرف دیگر بر مبنای فرضیه تیول - کلسیم اثرات گاز خردل از مرحله تأیر آن به عنوان یک عامل اکسیداتیو در سلولهای کبدی آغاز می شود. به نظر می رسد مهمترین مرحله ایجاد سمیت کاهش سطح تیولهای سلولی است که منجر به افزایش میزان کلسیم سیتوزولی می شود. این اثر بخاطر واکنش مستقیم گلوتاتیون (GSH) و سولفیدریل پروتئینها با ترکیبات الکتروفیلیک یا اکسیدان سمی است، واکنش این ترکیبات با سولفیدریل پروتئینهای مهم در عملکرد سلول، باعث به مخاطره افتادن سلولها می شود. یکی از این پروتئینها کلسیم ترانس لوکاز است که مسئول حفظ تعادل کلسیم در سلول است. این تغییرات غنطت کلسیم را میزان زیادی در سلول افزایش می دهد که در نهایت به مرگ سلولی منجر خواهد شد. به نظر میرسد تخلیه انرژی سلول می تواند در شروع عوارض سمی ناشی از گاز خردل نقش تعیین کننده داشته باشد. غنطت های زیاد کلسیم باعث فعال شدن پروتئینهای وابسته به کلسیم فسفولیپازها و اند و نوکلئازها میشود که باعث ایجاد اثرات سمی بر سلول می گردد. این آنزیم ها با آسیب رساندن به جدار سلول مرگ سلولی را تسریع می کنند.

عوارض گاز خردل، بدنبال کاهش میزان GSH را بر مبنای فرضیه پراکسیداسیون چربیها نیز می توان توضیح داد. بر مبنای این مکانیزم در صورت کاهش میزان GSH رادیکالهای آزاد حاصل از واکنشهای سلولی به صورت ترکیبات بسیار سمی عمل می کنند. این عوامل اکسیدان باعث پراکسیداسیون فسفولیپیدهای غشاء و در نتیجه آسیب به غشاء می شوند. این آسیب به حدی است که باعث مرگ سلولی خواهد شد!

## سیر علائم و تابلوی بالینی مصدوم گاز خردل

گاز خردل بدنبال انفجار بمب شیمیایی، ابتدا به صورت قطرات بسیار ریز در آمده و سپس به تدریج بخار می شود. کسانی که در معرض گاز خردل قرار گیرند، شدیدتر و سریعتر دچار آسیب می شوند. در ابتدا فقط بوی تندی شبیه سیر به مشام می رسد، که به سهولت قابل تشخیص است ولی شخص حد اقل تا یک ساعت اول هیچ ناراحتی در خود احساس نمی کند. در برخی موارد به علت غلظت زیاد گاز و یا استنشاق ذرات آئروسول تنگی نفس شدیدی بروز می کند که ممکن است در اینگونه آسیبدیدگان علائم مسمومیت سریعتر ظاهر شده باشد، همچنین آنان در مدت کمتر از ۲۴ ساعت دچار **ARDS** می شوند که پروگنوز بسیار بدی دارد. صرف از این موارد نادر، اکثر آسیبدیدگان در دوره کمون ۳-۱۰ ساعته هیچ مشکلی ندارند. حدود یک ساعت بعد، ملتحمه چشم قرمز میشود و از ساعت سوم به بعد قرمزی به تدریج بیشتر شده و اشک ریزش و فوتوفوبی نیز عارض می شود. بطوریکه پس از گذشت ۱۲-۸ ساعت به علت ادم شدید پلک، کنژکتیویت و کموزیس شخص قادر به بینایی نخواهد بود. از همان ۳-۲ ساعت اول پس از آلودگی، شخص دچار تهوع و استفراغ می شود. استفراغ بسیار شدید و جهنده است و معمولاً با هیچ دارونی کنترل نشده و پس از چند ساعت خود بخود متوقف می شود. این حالت (استفراغ) در برخی افراد دیرتر ظاهر می شود. استفراغ به مفهوم آلودگی سیستمیک است و لازم است از این افراد مراقبت بیشتری به عمل آید. از علائم مهم دیگری که در ساعات اولیه پیدا می شود، خشونت صدا به علت ادم و احتقان خفیف در تارهای صوتی است، هر چه این تغییر صدا زودتر پیدا شود، ریه مصدوم پروگنوز بدتری خواهد داشت. خارش و اریتم معمولاً از ساعت سوم ظاهر می شود ولی ممکن است حتی ۴۸-۲۴ ساعت بعد نیز پیدا شود، اریتم بتدریج گسترش می یابد و پس از گذشت ۱۲-۸ ساعت وزیکولهای ریزی بر روی آن پدید می آید. وزیکولها بتدریج افزایش یافته و غالب مناطق، اریتماتوز می شود. از بهم پیوستن تدریجی وزیکولها، بولهای بزرگی پدید می آید. داخل بول مایع زرد رنگی که آگزودا میباشد،

وجود دارد که ممکن است به علت پاره شدن بول در حال تراوش از سطح پوست مشاهده شود در برخی مناطق پوست که طبقه شاخی نازکتر بوده و پوست ساختمان ظریفتری دارد ممکنست وزیکولها پاره شوند و به مرحله تاول نرسند همچنین در این نواحی ادم شدید پوست نیز وجود دارد که بارزتر از همه جا در پوست صورت و ناحیه تناسلی می باشد. ناراحتی های تنفسی بیمار، که در ابتدا فقط بصورت خشونت صدا و سرفه بود، بتدریج افزایش یافته و ابتدا ترشحات غلیظ (اکزودای التهابی) از بینی جریان پیدا میکند که تقریبا همزمان با پیدایش وزیکولهای پوستی است. التهاب مجاری هوایی، بتدریج شدیدتر می شود بطوریکه پس از ۲۴ ساعت، خلط های چسبنده و غلیظ که حاوی قطعات بافتهای نکروتیک می باشد، از ریه مصدوم خارج می شود پس از ۴۸ ساعت اول، بتدریج عفونت نیز اضافه گشته و بنابراین تب و خلط چرکی نیز مشاهده می شود. آسیب آلونولها و راههای هوایی منجر به آمفیژم و اتلکتازی می گردد. همچنین تبادل گازها دچار اختلال شده بطوریکه نیاز به اکسیژن با فشار مثبت خواهد بود در اثر این افزایش فشار علی رغم اینکه در ابتدا تا حدی وضع بیمار را بهتر می کند ولی بعلت پیشرفت آسیب ریه، مجددا فشار اکسیژن شریانی بیمار افت می کند در این بین گاهی آسیب دیدگان دچار نموتوراکس می شوند که باید با احتیاط آنرا درمان کرد. در دستگاه گوارش بدنبال استفراغ شدید اولیه ممکنست به درجات خفیف تری استفراغ ادامه یابد که در این موارد غالبا آسیب های گوارشی شدیدی وجود دارد پس از ۴۸ ساعت معمولا بعلت بروز زخمهای وسیع در مخاط گوارش، شخص دچار اسهال خونی یا ملنا می شود، که در روزهای بعد شدید می شود. بعلت درد شدید پوستی، جسمی، چشمی و... زمینه برای ایجاد استرس اولسر وجود دارد که در این صورت ممکن است خون ریزی شدیدی بدنبال داشته باشد. بی اشتهائی و کاهش وزن نیز در آسیب دیدگان مشاهده می گردد.

خوشبختانه کبد و کلیه کمتر آسیب می بیند ولی بعلت دفع ادراری خردل ممکنست هماچوری مشاهده شود تنها ممکن است ۱-۲ درصد آسیب دیدگان به شهادت برسند که علل آن

عبارتند از :

۱- نارسائی شدید تنفسی

۲- شوک سپتیک

۳- عفونت ریوی

علائم بالینی و عوارض مسمومیت با گاز خردل

گاز خردل در هنگام ورود به بدن برخی آثار تخریبی خود را بطور موضعی در همان مسیر عبور ایجاد می کند و برخی آثار را نیز بدنبال ورود به گردش خون و پخش شدن در بدن بروز می دهد که در ذیل شرح داده شده است:

#### دستگاه تنفس

ریه یکی از مهمترین ارگانهائی است که تحت تأثیر عوارض ناشی از استنشاق گاز خردل قرار می گیرد این عوارض بطور عمده به دو دسته عوارض زودرس و دیر رس تقسیم میشود. مکانیزمهای دفاعی متعددی در دستگاه تنفس قرار داده شده است تا از ورود ذرات خارجی به دستگاه تنفس جلوگیری نماید ذرات بزرگتر از ۱۰ میکرون در مجاری هوایی فوقانی به دام میافتند و ذرات کمتر از ۱۰ میکرون می توانند به مجاری تنفسی تحتانی راه یابند. از آنجا که سولفور موستارد به صورت گاز استغاده می شود، لذا می تواند به مجاری تنفسی تحتانی راه یابد. در مجاری تنفسی بزرگ همانند تراشه و برونشهای اصلی گیرنده های سرفه وجود دارد. بدلیل تماس ذرات گاز سولفور موستارد با این گیرنده ها بیمار دچار سرفه های قطاری می شود که در ابتدای حادثه بدون خلط هستند ولی بتدریج خلط نیز به آن اضافه می شود. خاصیت کولینرژیک گاز خردل باعث میشود تا غدد ترشحاتی مجاری هوایی بیش از حد ترشح نمایند. این ترشح در فاز حاد بدلیل تحریک گیرنده های کولینرژیک غدد ترشحاتی می باشد. در مجاری هوایی مژکهای قرار دارند که با سرعت حدود ۹۰۰-۶۰۰ بار در دقیقه ترشحات را به سمت

مجاری هوایی می‌راندند لذا بعد از مدتی از استنشاق گاز، سرفه مصدومین توأم با خلط می‌باشد.

عوارض زودرس تنفسی عبارتند از:

#### \_\_ تجمع ترشحات در مجاری هوایی

یکی از خواص گاز سولفور موستارد، ایجاد نکروز در لایه سطحی تماس با آن می‌باشد. در آزمایشات حیوانی نشان داده شده که ۶ ساعت بعد از تماس، نقاط خونریزی متعددی در سطح برونش مشاهده می‌شود و بعد از ۱۲ ساعت ادم و اتلکتازی بروز می‌کند. متعاقب آن نکروز لنفونید و کاهش لنفوسیت‌ها ایجاد می‌شود. با در نظر گرفتن حوادث ۶-۱۲ ساعت بعد از تماس، می‌توان به این نتیجه رسید که گاز موستارد اپی‌تلیوم سطحی برونشها را آسیب می‌رساند و در نتیجه سلولهای مژکدار که وظیفه خارج کردن ترشحات را دارند، قادر به انجام وظیفه خود نخواهند بود. بهمین دلیل ترشحات در برونشها تجمع می‌یابد و ابتدا دهانه برونشیولها و سپس برونشهای بزرگتر را مسدود می‌کند. این انسداد باعث بروز اتلکتازی در ریه می‌شود.

#### \_\_ اختلال تهویه و پرفوزیون

در مرحله حاد استنشاق گاز خردل خفگی و در نهایت مرگ در اثر نارسائی ریه می‌تواند بروز نماید انسداد مجاری هوایی، متعاقب تجمع ترشحات موجب می‌گردد تا اکسیژن کافی وارد آئولولهای ریه نشود و گاز کربنیک حاصل از متابولیسم سلولها از ریه خارج نگردد.

#### \_\_ خونریزی مجاری هوایی

خونریزی می‌تواند بدلیل آسیب شدید در اثر خواص تاوولزائی گاز خردل و همچنین التهاب ناشی از آن باشد. خونریزی چنانچه بیش از حد باشد، می‌تواند به دلیل ضایعات توأم ریه منجر به انسداد مجاری تنفسی و خفگی بیمار شود.

#### \_\_ اختلالات بیوشیمیائی ریه

در یک مطالعه حیوانی که بر روی شستشوی برونش انجام شده است، نشان داده شده است، فعالیت گاماگلوتامیل ترانسفراز (GGT) و غلظت پروتئین و فعالیت LDH متعاقب استنشاق گاز خردل افزایش یافته است. افزایش فعالیت GGT دلالت بر آسیب اپی تلیوم برونش دارد و فعالیت LDH و غلظت پروتئین دلالت بر فعالیت سیتوتوکسیک در ریه دارند. لذا این سه، نشانگر بر آسیب اپی تلیوم برونش ها هستند.

#### — آسیب عروقی ریه

گاز خردل می تواند باعث مرگ APOPTOTIC و نکروز سلولهای اندوتلیال شریان ریوی شود. کاهش ATP داخل سلولی نشانه مرگ برنامه ریزی شده سلول است. در این سلولها باندهای اطراف هسته تشکیل می شود که در سلولهای نکروز شده مشاهده نمی شود. مواردی از افزایش فشار شریان ریوی و فیبروز ریه گزارش شده در مصدومین گاز خردل، می تواند ناشی از این مکانیزم باشد.

#### — اختلال در سلولهای دفاعی ریه

ریه بیش از تمامی ارگانهای محفوظ بدن در تماس با خارج دارد. در هر دقیقه ۵ لیتر هوای خارج وارد ریه می شود و این هوا با خود ذرات زنده یا غیر زنده را وارد ریه می کند. شواهدی وجود دارد که گاز مستارد با ایجاد تغییرات ژنتیکی در سلولها باعث اختلال در عملکرد آنها می شود لذا بعضی از اختلالات ریه می تواند مربوط به اختلال عملکرد سلولهای در گردش یا ثابت پارانشیم ریه باشد.

#### عوارض دیررس تنفسی:

اگرچه دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی بصورت حاد در تماس با گاز خردل دچار آسیب شده و تغییرات بافتی شامل ادم اطراف برونش، پرخونی، انفیلتراسیون سلولی و واکنش های ایمنی و تغییرات سیتوپلاسمی و هسته در آن ایجاد می گردد ولی درجاتی از عوارض مزمن ریوی نیز