

واکنش متقابل گاز خردل و سیستم ایمنی

زهیر محمدحسن Ph.D.، معصومه ابتکار Ph.D.، مریم خیراندیش Ph.D.

آدرس مکاتبه: دانشگاه تربیت مدرس - دانشکده علوم پزشکی - گروه ایمنولوژی - تهران - ایران

مقدمه

براساس مشخصات کلینیکی نظیر سوختگی پوست، نشانگان افتالمولوژی، اختلالات گوارشی و تنفسی و مخاطرات همانولوژیکی صورت گرفت (جدول ۱).

لوکوپنی از اولین علائمی است که بین ۱۴-۱۰ روز پس از برخورد با خردل سولفورده ظاهر می‌شود. در صورتی که بیمار زنده بماند، (WBC)، سلولهای سفید خون بعضی از بیماران به کمتر از ۱۰۰۰ سلول در سانتی متر مکعب کاهش می‌یابد) ترومبوسیتوپنی و کم‌خونی متعاقب لوکوپنی نیز رخ می‌دهد [۱۲].

مطالعات بر روی وضعیت سلولهای صلاحیت‌دار ایمنی خون بیمارانی که در معرض خردل سولفورده در طی هفته اول تا هفته هفتم بوده‌اند، نشان می‌دهد که تعداد سلولهای T در ۵۴٪، مونوسیت‌ها در ۹۵٪ کاهش دارند [۸].

تعداد نوتروفیل‌ها در ۸۹٪ از بیماران در اولین هفته و در ۶۰٪ در هفته هفتم کاهش می‌یابد اما شمارش ائوزینوفیل‌ها در اولین هفته ۳۵٪ و در هفته هفتم ۶۵٪ می‌باشد [۱۳] لازم به ذکر است که لنفوسیت‌های B تا هفته هفتم در سطح نرمال دیده می‌شوند [۱۴]، (جدول ۲). در این زمینه آقای Pauser و همکاران حذف سلولهای صلاحیت‌دار ایمنی را به علت تخلیه کامل مغز استخوان گزارش کردند [۴] همچنین بعضی از کلن‌ها برای اولین بار لوکوسیتوز را تا ۲۵۰۰۰ سلول در میلی‌متر مکعب و سپس لوکوسایتوپنی کاهش و تخلیه ناگهانی مغز استخوان را گزارش کرده‌اند [۵].

۲- وضعیت آنتی‌بادی بیماران. مطالعات بر روی میزان آنتی‌بادیهای مختلف بیانگر آن است که میزان IgM در ابتدا افزایش و به دنبال آن روندی کاهش در طی ۶ ماه دارد، میزان IgG نیز در ابتدا بیشتر از میزان طبیعی بوده، اما در غالب افراد مورد مطالعه به میزان طبیعی کاهش می‌یابد [۱۳، ۱۵، ۱۶].

در دنیای متمدن قرن بیستم، علی‌رغم معاهدات و قراردادهای بین‌المللی که استفاده از سلاحهای شیمیایی را ممنوع کرده‌اند، بکارگیری و انباشتن این سلاحها توسط برخی کشورهای جهان همچنان ادامه دارد.

گاز خردل برای اولین بار در جنگ جهانی اول توسط آلمانی‌ها، بر علیه نیروهای فرانسوی (۱۹۱۴) و ارتش روسیه (۱۹۱۵) بکار گرفته شد [۱]؛ در طول دهه اخیر، حملات مکرر شیمیایی عراق علیه ایران و بکارگیری گاز خردل سولفورده در طی جنگ تحمیلی، مصداقی دیگر از نقض قوانین بین‌المللی در این زمینه می‌باشد [۲].

خردل سولفورده، مایعی روغنی، بی‌رنگ تا زرد رنگ با نقطه انجماد ۱۴C-۱۳ و نقطه جوش ۲۱۷-۲۱۵ CmmHg می‌باشد [۳]. تاکنون گزارشات مختلفی در مورد وضعیت کلینیکی بیمارانی که در معرض خردل سولفورده بوده‌اند، انتشار یافته است. علائم بالینی نظیر تاولهای پوستی و زخم‌های آبدار پوستی [۴]، اختلالات تنفسی و گوارشی [۴] صدمات چشمی و کونژوکتیویت، اختلالات همانولوژیکی [۵، ۴] از عمده‌ترین عوارض منتشر شده، می‌باشند. از طرفی موتاژن [۶، ۷] و کارسینوژن بودن خردل در بسیاری از گونه‌ها به اثبات رسیده است اما یکی از مهمترین تأثیرات تهدیدکننده خردل سولفورده سرکوب شدید سیستم ایمنی است که در موارد زخم‌ها و تاولها منجر به عفونت فرصت طلب، سپتی سمی و در نهایت مرگ می‌شود [۹، ۸].

تأثیرات کوتاه مدت آلودگی با خردل سولفورده:

۱- وضعیت سلولی بیماران. جهت ارزیابی وضعیت سلولی، بیماران مراجعه کننده به بیمارستانها در ۳ گروه طبقه‌بندی گردیدند: ۱- خفیف، ۲- متوسط، ۳- شدید. این تقسیم‌بندی

بیماران شدید این اجزاء افزایش نشان می‌دهند [۱۶].

پاسخ ایمنی بیماران

ارزیابی ازدیاد حساسیت تأخیری (DTH) بر علیه خردل نیتروژنه و PPD بر روی تعداد قابل توجهی از بیماران، افزایش قابل توجه DTH بر علیه خردل نیتروژنه را نشان می‌دهد، در حالی که این میزان بر علیه PPD نرمال می‌باشد [۱۷].

سایر یافته‌های تحقیقاتی

ارزیابی و بررسی پارامترهای ایمونولوژیکی آلودگی با خردل سولفور از دیدگاههای مختلف پایه و کلینیکی مطالعه و گزارش شده‌اند.

تلاش در جهت دستیابی به مدل حیوانی قابل اطمینان با قابلیت تکرار پذیری جهت ارزیابی آلودگی با خردل سولفور موفقیت‌آمیز بوده است، در این راستا مدل موشی به عنوان یک مدل قابل قبول، پایه‌گذاری شده است.

مطالعات پایه‌ای استفاده از ایمونو مدولاتور جهت تغییر تأثیر ایمونوساپرسوری خردل سولفور، یافته‌های قابل توجهی را نشان می‌دهند. بخصوص از این جهت که این نتایج در موارد کلینیکی قابلیت کاربرد دارند [۲۲]. به عنوان مثال از سایتمتیدین، به عنوان یک ایمونومدولاتور جهت افزایش سایتوتوکسی سیت با واسطه سلولی و از بین برنده اعمال سلول سهاری استفاده می‌شود [۲۳-۲۵]. استفاده از این ایمونومدولاتور در بیماران آلوده با گاز خردل سولفور می‌تواند سبب بهبود وضعیت ایمونولوژیکی بیماران گردد [۲۶]. همچنین پیریمتامین به عنوان یک عامل ضد مالاریایی در بیماران خردل سولفور خصوصیت Immunopotentiating را نشان می‌دهد [۲۷].

بررسی و پیگیری ۱۰ ساله قربانیان با تأثیرات دراز مدت بیماری، بیانگر آن است که این بیماران زنده بوده و از ۳ مشکل عمده عفونتهای عودکننده، مشکلات تنفسی و بدخیمی‌ها به میزان فراوان رنج می‌برند. گزارشات نشان داده‌اند که میزان وقوع AML، ۱۸ برابر جمعیت طبیعی و میزان وقوع ALL، ۱۲ برابر است. سرطان ریه، دومین نوع تومور پیشرفته در قربانیان خردل سولفور گزارش شده است [۲۸].

میزان IGA نیز در اولین هفته، در ماه سوم و ششم در ۷۰٪ از بیماران بالا می‌باشد [۱۷]. اما در ارتباط با کمپلمان، میزان C₃ و C₄ و CH₅₀ در طی اولین هفته و حداکثر تا ۶ ماه این مقادیر طبیعی هستند (جدول ۳).

تأثیرات دراز مدت آلودگی خردل سولفور

۱- وضعیت سلولی بیماران. مطالعات بر روی سلولهای سفید خون (WBC) افرادی که شدیداً در معرض خردل سولفور بودند، کاهش معنی‌دار این سلولها را در مقایسه با افراد طبیعی جمعیت نشان می‌دهند. این در حالی است که سلولهای سفید خون بیماران با درجه متوسط و خفیف در محدوده طبیعی بوده، همچنین افزایشی در میزان سلولهای سفید و قرمز خون غیر بالغ نظیر میلوپوسیت و متامیلوسیت و سلولهای باند، میکروسیت و انیزوسیتوز دیده می‌شود.

مطالعات فلوسایتومتری مارکرهای CD سلولهای صلاحیتدار ایمنی کاهش در تعداد سلولهای NK بیماران فرم "شدید" را نشان می‌دهد [۱۷] در حالی که تعداد مطلق نوتروفیل و ائوزینوفیل در محدوده طبیعی قرار دارد [۱۸]. از طرفی تعداد قابل توجهی از بیماران "شدید" کاهش در سلولهای T کمکی نشان می‌دهند [۱۹] در حالی که در همین بیماران سلولهای B در محدوده طبیعی قرار دارند [۲۰].

۲- وضعیت آنتی بادی بیماران. در مطالعه و بررسی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی بر روی بیمارانی که ۳ سال از برخورد اولیه‌شان با خردل سولفور می‌گذشت، نشان داده شد که بیماران "شدید" هنوز دارای میزان بالایی از Igm می‌باشند در حالی که در فرم خفیف و متوسط این میزان به حد طبیعی کاهش می‌یابد [۱۶] در ارتباط با Igg در اغلب افراد مورد مطالعه این میزان به حد طبیعی تنزل می‌یابد. با وجود میزان نرمال Iga سرمی [۱۲] اما سطح Iga موکوئیدی بیانگر کاهش قابل ملاحظه‌ای در مقایسه با افراد نرمال جمعیت می‌باشد [۲۱] اما در مورد سطح Ige در فرم شدید بیماری در ۲۷٪ موارد بالا بوده، در اشکال متوسط و خفیف بیماری به ترتیب در ۱۵٪ و ۱۳٪ از بیماران بالا می‌باشد [۱۶].

در ارتباط با میزان C₃ و C₄ از اجزای کمپلمان در اشکال متوسط و خفیف بیماری به میزان طبیعی بوده، در حالی که در

جدول ۱. طبقه بندی بیماران در معرض خردل سولفور

شدت بیماری	اسپیرومتری	درصد بیماری
بدون عارضه فعال (NALD)	$FEV_1 < 80$ یا $FVC > 80$	*
خفیف	$65 < FEV_1 < 80$ یا $65 < FVC < 80$	۵-۲۰
متوسط	$50 < FEV_1 < 65$ یا $50 < FVC < 65$	۲۵-۴۵
شدید	$50 < FEV_1 < 40$ یا $50 < FVC < 50$	۵۰-۷۰

* با در نظر گرفتن خصوصیت کلینیکی و آزمایشات همانولوژیکی

جدول ۲. وضعیت سلولی بیماران مواجه با خردل سولفور

سلول	آلودگی کوتاه مدت درصد کمتر از حد طبیعی	آلودگی دراز مدت		
		درصد بیشتر از حد طبیعی	درصد کمتر از حد طبیعی	
		شدید	متوسط	خفیف
سلول T	٪۵۴	٪۰	٪۰	٪۰
سلول B	٪۱	٪۷	٪۱۲	٪۹
سلول NK	-	٪۰	٪۰	٪۰
مونوسیت	٪۹۵	٪۴۰	٪۱۶	٪۱۶
گرانولوسیت	٪۸۹	٪۴۸	٪۲۲	٪۷۶

جدول ۳. وضعیت همورال بیماران مواجه با خردل سولفور

پارامتر ایمنولوژیکی	آلودگی کوتاه مدت بالاتر از حد طبیعی			آلودگی دراز مدت بالاتر از حد طبیعی		
	هفته اول	هفته چهاردهم	ماه ششم	شدید	متوسط	خفیف
IgM	٪۷۵	٪۵۰	٪۳۳	٪۱۹	٪۱۰	٪۹
IgG	٪۴۱	٪۳۸	٪۱۶	٪۲۵	٪۲۱	٪۲۲
IgA	٪۷	٪۷	٪۷	٪۸	٪۱۰	٪۳
IgE	-	-	-	٪۲۷	٪۱۹	٪۲۳
C ₃	-	-	-	٪۲۷	٪۱۹	٪۲۳
C ₄	-	-	-	٪۲۳	٪۱	٪۱

بحث

میزان مختلف در معرض خردل سولفور بوده‌اند، می‌تواند

جواب سلولی و فیزیولوژیکی این وضعیت را نشان دهد.

با توجه به تمایل خاص مشتقات خردل به سلولهای

لنفوئیدی و سلکولهای DNA، مطالعات ایمنونو-

توکسیکولوژیکی بر روی بیماران آلوده به خردل سولفور

می‌تواند سبب روشن شدن ابعاد بیشتری از وضعیت کلینیکی

مشاهده شده باشد.

References

- Soman DM (1992). Chemical Warfare, Academic Press, pp.13-80.
- علایی، حسین. تاریخچه کاربرد جنگ افزارهای شیمیایی، مجموعه مقالات مربوط به سمپار اثرات جنگهای شیمیایی بیولوژیک بر انسان، محیط زیست و جامعه. دانشکده فنی دانشگاه تهران، صفحه ۱۱-۱۱، ۱۳۷۱.

علی‌رغم معاهدات و قراردادهای بین‌المللی مبنی بر منع استفاده از سلاحهای شیمیایی، این جنگ‌افزار به عنوان یک سلاح کشتار جمعی و عامل تهدید کننده صلح جهانی و سلامتی انسان در بسیاری از کشورها تولید، ذخیره و بکار گرفته می‌شود [۲۹].

از آنجایی که مهار اعمال مختلف سیستم ایمنی در مصدومین شیمیایی خردل بلافاصله پس از آلودگی رخ می‌دهد، بنابراین عوارض کوتاه مدت و طولانی مدت باید بطور کامل شناسایی شده، درمان‌های موثر جهت مقابله با این عوارض ارزیابی گردند. بکارگیری داروهای تحریک‌کننده سیستم ایمنی به عنوان یک عامل ممانعتی می‌تواند سبب کاهش درصد وقوع عفونتهای شدید، اختلالات و بدخیمی‌ها باشد. مطالعات طولانی مدت و پیگیر بر روی وضعیت کلینیکی بیمارانی که به

3. Fox M, and Scott D (1980). The Genetic Toxicology of Nitrogen and Sulfur Mustard. Elsevier 75, pp.131-168.
4. Pauser G, Aloy A, Carvana M, Graninger W, Harrel A, Koller W, and Mutz N (1984). Lethal Intoxication by War Gases on Iranian Soldiers. In Proceeding of the First World Congress on Biological and Chemical Warfare, Toxicological Evaluation (ed. Heyndriks A), Ghent University Press, Ghent Press, pp.341-351.
5. Sohrabpoor H (1987). Observation and clinical manifestations of patients injured with mustard gas. Med J Isl Rep Iran; 1: 32-37.
6. Calabresi P (1985). Antiproliferative Agents and Drugs Used for Immunosuppression. In the Pharmacological Basis of Therapeutics. Goodman & Gilman (Eds.), Macmillan, New York.
7. Sega GA, and Owens JG (1976). Studies on DNA Repair in Early Spermatid Stages of Male Mice after in Vivo Treatment with Methyl, Ethyl, Propyl and Isopropyl Methane Sulphate. Mutation. Research; 36: 207-21.
8. Klehr NV (1984). Cutaneous Late Manifestations in Former Mustard Gas Workers. Hautker Z, pp.1161-1170.
9. Drasch G, Kretschmer E, Pharm M, Kauert G, and Vonmeyer L (1988). Concentration of mustard gas Bis 2-chloroethyl Sulfide in the tissues of a vesicant exposure. Forensic Sci Int; 32(6): 1788-1793.
10. Vycudilik W (1985). Detection of mustard gas Bis 2-chloroethyl sulfide in urine. Forensic Sci Int; 28: 131-6.
11. Wills ERJ, Hulst AG, Dejong AL, Vewej JA, and Boler HI (1985). Analysis of thiodiglycol in urine of mice. Toxicology; 9: 254-7.
12. Sohrabpoor H (1984). Chemical manifestations of chemical agents on Iranian combatants during Iran-Iraq conflicts. First World Congress on Biological and Chemical Warfare, Toxicological Evaluation. Hyndriks A (Eds.), Ghent University press.
13. آل پاسین، وضعیت ایمنی افراد در معرض خردل سولفور در جنگ شیمیایی، انتشارات بیمارستان لقمان، ۱۳۷۳.
14. رضوی منش، ارزیابی سیستم ایمنی بیماران در معرض خردل سولفور، پایان نامه، دانشگاه تهران، ۱۳۶۷.
15. قبادپور س.، فاکتورهای بیوشیمیایی افراد در معرض خردل سولفور، پایان نامه، دانشگاه تهران، ۱۳۶۵.
16. Sohranpoor H, et al. (1990). Observation of Immunological Changes in People Exposed to Sulfur Mustard, In Proceeding of the First Congress on the Effects of Biochemical Warfare on Human Being, Environment and Society. University Press, Ghent, pp.41-51.
17. قطبی ل.، حسن ز.م.، مطالعه سلولهای کشته شده CD45/CD56/CD56/CD25,NK افراد در معرض خردل سولفور، پایان نامه، دانشگاه تهران، ۱۳۷۷.
18. هوشیار الف.، حسن ز.م.، مطالعه ایمونولوژیکی گرانولوسیت، CD15/CD16,CD45/CD15 در افراد در معرض خردل سولفور، پایان نامه، دانشگاه تهران، ۱۳۷۷.
19. شاکر م.، حسن ز.م.، مطالعه وضعیت ایمونولوژیکی زیر جمعیت های سلولی CD8/CD25, CD4/CE25, CD3/CD8, CD3/CD4, T در افراد در معرض گاز خردل سولفور، پایان نامه دانشگاه شهید بهشتی، ۱۳۷۷.
20. حمزه پوز ش.، حسن ز.م.، مطالعه وضعیت ایمونولوژیکی سلول CD19/HLA, RD, B CD19/CD25 CD45/CD19 در افراد در معرض گاز خردل سولفور، پایان نامه دانشگاه تهران، ۱۳۷۷.
21. پاکراد پ.، همکاران، میزان سطح IgA ترشحی ریه در افراد در معرض گاز خردل سولفور، مجله قبض، جلد ۴، صفحه ۱۰۷-۱۰۲، ۱۳۷۴.
22. Ebtakar M, and Hassan ZM (1993). Effect of immunomodulators pyrimethamine and cimetidine immunosuppression by sulfur mustard in mice. Int J Immunopharmacol; 15(4): 533-41 on
23. Douglas W (1985). Histamine and 5-Hydroxytryptamine and their Antagonists in the Pharmacological Basis Therapeutics. Goodman and Gillman (Eds.), Macmillan, New York.
24. White B (1985). Modulation of suppressor cell activity by cimetidine patients with common variable hypogammaglobulinemia. New Engl J Med; 312(4):55-9.
25. Sahasrabodhe, et al. (1987). Inhibition of suppressor T lymphocyte by cimetidine. J Immunol; 138: 2760-63.
26. Brockmeyer N, et al.(1988). Immunomodulatory properties of cimetidine in ARC patients. Clin Immunol Immunother; 48: 50-60.
27. Webster L (1985). Drug used in the chemotherapy of protozoal infections, in: the Pharmacological Basis of the Therapeutics. Goodman and Gillman (Eds.), Macmillan, New York.
28. ذاکری نیام. و همکاران، اطلاعات آماری بدخیمی های افراد در معرض خردل سولفور، پنجمین کنگره عواقب دراز مدت جنگ شیمیایی، صفحه ۳۴-۳۲.
29. Meselson M, and Robinson JP (1980). Chemical warfare and disarmament. Sci Am; 242: 34-9.