

Effectiveness and Health Investigation of N-Acetyl Cysteine Tablets and Comparing it with Foreign Samples in Controlling Pulmonary Symptoms Caused by Sulfur Mustard in Chemical Veterans of Qazvin Province

Mohammadali Zohal¹, Mostafa Ghanei², Yunes Panahi³, Saba Simiary⁴, Sogand Simiary⁵, Fariba Ahmadi⁵, Saeideh Gholamzadeh Khoei⁵, Aboutaleb Simiary^{5*}

¹Metabolic Diseases Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

²Chemical Injuries Research Center, Systems Biology and Poisonings Institute Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³Pharmacotherapy Department, Faculty of Pharmacy, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴Department of Cardiology, Rajaee Hospital, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵Clinical Research Development Unit, Kowsar Hospital, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

Received: 26 July 2022 Accepted: 24 December 2022

Abstract

Background and Aim: Sulfur mustard (Mustard gas) is the most famed chemical warfare agent that caused chronic lung damage. Oxidative stress is known as a major cause of mustard lung pathogenesis. This study aimed to introduce antioxidant tablets of Iranian N-acetyl-cysteine (NAC) as an effective treatment for chronic lung damage caused by mustard gas.

Methods: This study was performed as a double-blind randomized clinical trial. In the current study, 85 patients with chronic sulfur mustard lung injury from chemical warfare veterans of Qazvin province for 4 months from 2016 to 2017, randomly took one of the Iranian NAC (Oslyt®) or foreign NAC (Fluimucil®) tablets a dose of 1200 mg per day. The symptoms via breathlessness-cough and sputum scale (BCSS), modified medical research council (MMRC), COPD assessment test (CAT), rhinitis control assessment test (RCAT), and reflux symptom index (RSI) questionnaires and spirometric indices and side effects drugs were compared in groups.

Results: According to the results and comparing the P-value obtained for clinical symptoms obtained through the mentioned questionnaires, it seems that in both groups of Oslyt (with 41 patients) and Fluimucil (with 44 patients), remarkably improved BCSS, MMRC, CAT, and RSI (except for RCAT) overall scores. There was no significant difference between Oslyt and Fluimucil in terms of the frequency of side effects.

Conclusion: Both Iranian and foreign antioxidant drugs NAC improve the majority of clinical signs of the mustard lung. This is the first time that anti-reflux effects have been observed for antioxidants such as NAC. The Oslyt dose of 1200 mg per day is adequate for effectiveness and antioxidant effects.

Keywords: Sulfur Mustard, Mustard Gas, Chronic Lung Injury, Mustard Lung, N-Acetyl-Cysteine, Oslyt, Fluimucil, Reflux.

بررسی اثربخشی و سلامت قرص ان-استیل سیستئین و مقایسه آن با نمونه خارجی در کنترل علائم ریوی ناشی از سولفور موستارد در جانبازان شیمیایی استان قزوین

محمدعلی زحل^۱، مصطفی قانعی^۲، یونس پناهی^۳، صبا سیمیری^۴، سوگند سیمیری^۵، فریبا احمدی^۵، سعیده غلامزاده خوئی^۵، ابوطالب سیمیری^{۵*}

^۱مرکز تحقیقات بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

^۲مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، پژوهشکده سیستم بیولوژی مسمومیت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

^۳گروه داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

^۴گروه قلب و عروق، بیمارستان رجائی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

^۵واحد توسعه تحقیقات بالینی، بیمارستان کوثر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

چکیده

زمینه و هدف: سولفور موستارد به عنوان یکی از معروفترین مواد شیمیایی جنگی است که باعث آسیب ریوی مزمن می‌شود. استرس اکسیداتیو به عنوان پاتوژنز اصلی آن معرفی شده است. هدف از این مطالعه معرفی قرص آنتی‌اکسیدان ان-استیل سیستئین (NAC) ایرانی به عنوان درمانی موثر در آسیب ریوی مزمن ناشی از گاز خردل می‌باشد.

روش‌ها: روش مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دوسوکور طراحی گردید. در این بررسی تعداد ۸۵ بیمار با آسیب ریوی مزمن ناشی از سولفور موستارد از جانبازان شیمیایی استان قزوین به مدت چهار ماه در فاصله سال‌های ۱۳۹۵-۱۳۹۴ به صورت تصادفی یکی از قرص‌های NAC ایرانی (اسلیت) یا NAC خارجی (فلویموسیل) را با دوز ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز دریافت کردند و علائم بیماران از طریق پرسشنامه‌های تنگی نفس، سرفه و خلط (BCSS)، امتیاز اصلاح شده در پژوهش پزشکی (MMRC)، تست ارزیابی بیماری انسدادی ریه (CAT)، تست ارزیابی التهاب بینی (RCAT) و شاخص علامت برگشت غذا از معده به مری (RSI) و اندکس‌های اسپرومتریک و عوارض مصرف داروها در گروه‌ها مقایسه شد.

یافته‌ها: با توجه به نتایج به دست آمده از طریق پرسشنامه‌های ذکر شده و مقایسه P -value حاصل شده در مورد علائم بالینی به نظر می‌رسد که در هر دو گروه اسلیت (۴۱ بیمار) و فلویموسیل (۴۴ بیمار)، هر دو دارو در بهبود نمرات کلی BCSS، MMRC، CAT و RSI (به جز RCAT) به طور موثر نقش داشتند. لازم به ذکر است، تفاوت معناداری بین اسلیت و فلویموسیل از نظر فراوانی عوارض مصرف در این بررسی دیده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از این بررسی نشان می‌دهد که هر دو دارو آنتی‌اکسیدان NAC ایرانی و خارجی باعث بهبود اکثر علائم بالینی ریه خردلی می‌شوند. همچنین اثرات آنتی‌ریفلاکس برای NAC در این مطالعه برای اولین بار مشاهده گردید. دوز اسلیت ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز برای موثر بودن اثرات آنتی‌اکسیدانی کفایت می‌کند.

کلیدواژه‌ها: سولفور موستارد، گاز خردل، آسیب ریوی مزمن، ریه خردلی، ان-استیل سیستئین، اسلیت، فلویموسیل، ریفلاکس.

مقدمه

بیس ۲-کلرواتیل سولفید ($C_4H_8C_{12}S$) یا سولفور موستارد (SM) یا گاز خردل معروفترین ماده شیمیایی جنگی است که در قرون ۲۰ و ۲۱ میلادی (۱) اوج اثر تخریبی آن در دفاع مقدس مشاهده گردید، به طوری که بیش از صد هزار انسان غیرنظامی و نظامی به آسیب‌های ناشی از SM دچار شدند (۲). از آنجایی که SM دارای یک ماهیت شبه لیپیدی است، به راحتی به مناطق مختلف بدن انسان بویژه پوست و چشم و ریه نفوذ می‌کند (۱،۳). عوارض کوتاه مدت و بلند مدت پوستی و چشمی ناشی از SM شامل ضایعات تاولی پوست، هایپرپیگمانتاسیون، کوئروکتیویت و کراتیت چشمی است (۱،۲). گاز خردل همچنین افراد آسیب‌دیده را مستعد بروز مشکلاتی مانند: مشکلات خواب، اختلال عملکرد نوروسایکیتیک، اختلالات ایمونولوژیک، اختلال عملکرد دستگاه ادراری و تناسلی، اختلالات گوارشی، مشکلات هماتولوژیک و کارسینوژنز می‌کند (۱،۲،۴). در میان مناطق آناتومیک درگیر شده توسط SM، به طور کلی دستگاه تنفسی و به خصوص ریه‌ها بیشترین درگیری را پیدا کرده و در نهایت قرار گرفتن در معرض این ماده منجر به درگیری ریوی مزمن به نام ریه خردلی یا همان Mustard Lung می‌گردد (۳-۵). در واقع همه اجزای دستگاه تنفسی از پوشش اپی‌تلیال ابتدایی حفره بینی تا برونشول‌ها و آلتول‌های انتهایی راه هوایی مستعد بروز عوارض توکسیک SM هستند (۴). آسیب ریوی حاد و تحت حاد ناشی از SM خود را به صورت علائم، نشانه‌ها و بیماری‌هایی مانند رینوره، ایستاکسی، سرفه مداوم، غشاهای حلقی شبه دیفتریایی، هایپرامی و ادم راه هوایی، لارنژیت، فارنژیت، ویزینگ، تنگی نفس، پنومنی ثانویه و سندرم زجر تنفسی حاد نشان می‌دهد (۶،۷،۲۰۳۶).

توکسیسیته مزمن گاز خردل باعث ایجاد ریه خردلی می‌شود، به صورتی که منجر به عوارض ریوی مزمن نظیر برونشولیت انسدادی، بیماری ریوی انسدادی مزمن، برونشیت مزمن، برونشکتازی، استنوز تراکیوبرونکیال، تراکیوبرونکومالاسی، آسم و فیروز ریوی می‌گردد (۱). به طور کلی، دستگاه تنفسی بستر و محل مناسبی برای ایجاد استرس اکسیداتیو است؛ مقدار خون بالایی که به طور مداوم به ریه‌ها پمپ می‌شود و سطح وسیع تبادل گازی آن باعث ایجاد یک محیط غنی از اکسیژن می‌شود که این مورد به همراه برهمکنش زیاد با دیگر ماده‌های گازی آسیب‌رسان باعث تولید گونه‌های واکنشی اکسیداتیو و نیتروژنی (Reactive Oxygen and Nitrogen Species; ROS and RNS) می‌شوند که در صورت افزایش مقادیر آن‌ها باعث ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شوند (۸،۹). استرس اکسیداتیو عامل کلیدی پاتوفیزیولوژی بیماری‌های انسدادی راه‌های هوایی مانند آسم و بیماری‌های ریوی بینابینی منتشر می‌باشد (۱۰). با توجه به اینکه استرس اکسیداتیو اصلی‌ترین و مهمترین مکانیسم پیشنهادی دخیل در آسیب ریوی ناشی از گاز خردل است، به نظر می‌آید که آنتی‌اکسیدان‌ها گزینه مناسبی برای

درمان بیماری‌های ریوی ناشی از گاز خردل باشند (۳،۱۱). یکی از آنتی‌اکسیدان‌های قوی که در این زمینه در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته است ان-استیل-ال-سیستین (N-acetyl-L-cysteine یا NAC) است (۵،۱۲).

از آنجایی که NAC دارای یک گروه عملکردی تیول (SH یا sulfhydryl) است، موجب القای خاصیت نوکلئوفیلیک به دارو شده و این ویژگی باعث ترکیب با رادیکال‌های آزادی مانند ROS/RNS‌ها شده و در نهایت موجب کاهش اثرات استرس اکسیداتیو می‌گردد (۱۳-۵،۸). داروی NAC همچنین می‌تواند اثرات آنتی‌اکسیدانی خود را به گونه‌ای غیرمستقیم بالفعل کند؛ مثلاً جزء L-cysteine آن می‌تواند آمینواسید سیستین مورد نیاز برای تشکیل تری‌پپتیدگلوکوتاتیون را فراهم آورد و از طرفی نیز گلوکوتاتیون در فرم احیا شده خود (GSH) می‌تواند تنظیم‌کننده محیط اکسیداسیون و احیاء (Reduction-oxidation: redox) سلول شمرده شود (۱۳،۱۰).

با در نظر گرفتن پاتوژنز اکسیداتیو ریه خردلی و نقش اساسی ROS در توکسیسیته ریوی ناشی از SM، آنتی‌اکسیدان‌ها و بویژه NAC‌ها می‌توانند به عنوان کاندیدهای درمانی جدید در آسیب‌های مزمن ریوی و حتی شاید به عنوان آنتی‌دوت برای آسیب‌های حاد ریوی ناشی از گاز خردل در آینده مطرح باشند. با توجه به مباحث مهم گفته شده و با توجه به اینکه در مطالعات پیشین داروی NAC خارجی مورد استفاده قرار گرفته است و دارای قیمت نسبتاً بالایی است که بیماران و جانبازان شیمیایی در تهیه مداوم آن دچار مشکلات اقتصادی می‌شوند و نیز در راستای حمایت از تولید داخلی و اقتصاد مقاومتی، درصد آن برآمدیم که در کارآزمایی بالینی جدیدی، کارایی فرم NAC ایرانی (Oslyt®) را در بهبود علائم ریوی ناشی از گاز خردل در بیماران شیمیایی بررسی و اثر بخشی آن را با نمونه NAC خارجی (Fluimucil®) مقایسه کنیم.

روش‌ها

در این مطالعه تعداد ۸۵ نفر از جانبازان شیمیایی استان قزوین کاندید ورود به مطالعه کنونی شدند. شرکت‌کنندگان به دلیل در معرض قرار گرفتن دوز زیادی از SM در زمان جنگ نظامی ایران و عراق در طی سال‌های ۱۳۵۹ الی ۱۳۶۷ (معادل ۱۹۸۰ تا ۱۹۸۸ میلادی) از مشکلات تنفسی رنج می‌بردند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: قرار گرفتن در معرض SM مستند (Documented exposure)؛ تشخیص مستند بر مبنای صورت‌ساز شیمیایی، درصد جانبازی به خاطر مجروحیت شیمیایی، وجود بیماری مزمن ریوی به دلیل گاز خردل (شواهد هیستولوژیک از بیوپسی‌های قبلی) و عدم وجود سابقه سل یا رزکسیون ۱ یا تعداد بیشتر لوب‌های ریوی می‌باشد. معیارهای خروج از مطالعه شامل پنومونی و/یا برونشیت حاد، هر گونه بیماری که در آن نتوان داروها

جدول-۱. خصوصیات دموگرافیک شرکت کنندگان

متغیر	اسلیت	فلویموسیل	P-value
سن	۴/۵ ± ۴۹/۸	۵۲ ± ۷/۵	۰/۹۷
وزن	۱۳/۴ ± ۸۱/۲	۱۲/۲ ± ۷۵/۱	۰/۰۳
قد	۵/۲ ± ۱۷۳/۲	۲۶/۶ ± ۱۶۸/۱	۰/۲۳۸
نض	۱۲/۱ ± ۸۳/۹	۹/۸ ± ۸۰/۲	۰/۱۲۶
درصد شیمیایی	۱۶/۲ ± ۲۴/۲	۹/۷ ± ۱۷/۲	۰/۰۲۱
مصرف سیگار	۲ (%۴/۹)	۸ (%۱۸/۲)	۰/۰۹۱
مصرف اپیوم	.	.	-
تحصیلات	بی سواد	۴ (%۹/۱)	۰/۰۸۹
	ابتدایی	۲۳ (%۵۲/۳)	
	راهنمایی	.	
	سیکل	۶ (%۱۳/۶)	
	دیپلم	۸ (%۱۸/۲)	
	فوق دیپلم	.	
	لیسانس	۳ (%۶/۸)	
بیماری قلبی	۸ (%۱۹/۵)	۶ (%۱۳/۶)	۰/۴۶۶
بیماری ریوی	۱۲ (%۲۹/۳)	۱۳ (%۲۹/۵)	۰/۹۷۸
بیماری گوارشی	۱۰ (%۳۴/۴)	۹ (%۲۰/۵)	۰/۶۶۳
بیماری کبدی	۳ (%۷/۳)	۱ (%۲/۳)	۰/۳۴۹
بیماری کلیوی	۷ (%۱۷/۱)	۲ (%۴/۵)	۰/۰۸۲
بیماری تیروئید	۱ (%۲/۴)	۱ (%۲/۳)	۱/۰۰۰
بیماری روانپزشکی	۶ (%۱۴/۶)	۶ (%۱۳/۶)	۰/۸۹۵
بیماری نورولوژیک	۳ (%۷/۳)	۱ (%۲/۳)	۰/۳۴۹
دیابت شیرین	۶ (%۱۴/۶)	۶ (%۱۳/۶)	۰/۸۹۵
فشارخون	۹ (%۲۲)	۱۲ (%۲۷/۳)	۰/۵۷۰
هایپرلیپیدمی	۴ (%۹/۸)	۱۰ (%۲۲/۷)	۰/۱۰۷
بیماری پوستی	۴۱ (%۱۰۰)	۴۳ (%۹۷/۷)	۱/۰۰۰
بیماری چشمی	۴۱ (%۱۰۰)	۴۳ (%۹۷/۷)	۱/۰۰۰
سابقه جراحی	۱۹ (%۴۶/۳)	۱۷ (%۴۸/۶)	۰/۴۷۳
سابقه بستری	۴ (%۹/۸)	۳ (%۶/۸)	۰/۷۰۷
WBC	۲۰۴۶/۲ ± ۷۱۸۸/۷	۱۹۲۹/۳ ± ۶۹۰۳/۴	۰/۵۱۰
Neut	۸/۵ ± ۵۳/۶	۱۰/۸ ± ۵۲/۱	۰/۴۷۵
Lymph	۷/۵ ± ۳۴/۱	۸/۶ ± ۳۳/۸	۰/۸۲۶
Hb	۱/۶ ± ۱۵/۷	۲/۷ ± ۱۵/۲	۰/۳۴۸
Plt	۵۳۰۶۰/۴ ± ۲۴۳۷۰۷/۳	۶۵۹۷۳ ± ۲۲۶۲۹۵/۴	۰/۱۸۶
BUN	۴/۱ ± ۱۴/۵	۵ ± ۱۴/۱	۰/۷۳۶
Cr	۰/۲ ± ۰/۹	۰/۲ ± ۰/۸	۰/۰۷۱
ESR	۱۴/۵ ± ۲/۴	۳/۶ ± ۰/۷	۰/۷۹۴
CRP	۲/۱ ± ۰/۳	۱/۷ ± ۰/۲	۰/۴۶۴

تصادفی در دو گروه ۴۱ و ۴۴ نفره تقسیم بندی شدند. گروه ۴۱ نفره به مدت چهار ماه، روزانه ۱۲۰۰ میلی گرم روزی دو بار و هر بار یک قرص جوشان ۶۰۰ میلی گرم NAC ایرانی شرکت دارویی اسوه (Oslyt®, Osvah Pharmaceutical Company, Tehran, Iran) و گروه ۴۴ نفره نیز به مدت چهار ماه، روزانه ۱۲۰۰ میلی گرم روزی دو بار و هر بار یک قرص جوشان ۶۰۰ میلی گرم NAC خارجی شرکت دارویی زامبون (Fluimucil®, Zambon Switzerland Ltd, Cadempino, Switzerland) دریافت کردند.

را قطع کرد، وقوع عوارض شدید نظیر آنافیلاکسی، مصرف هر نوع دیگر داروی آنتی اکسیدان، بدتر شدن شرایط بالینی بیمار طی زمان مطالعه و مصرف کردن کمتر از ۸۰٪ داروی NAC تخصیص داده شده می باشد. اطلاعات دموگرافیک شرکت کنندگان در جدول ۱ آمده است.

این کارآزمایی بالینی Non-inferiority با دو گروه موازی و به صورت دوسوکور و تصادفی شده در فاصله بین دی ۱۳۹۴ تا آذر ۱۳۹۵ طراحی گردید. در این بررسی بیماران شیمیایی به صورت

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه پس از ارائه اهداف پژوهش خدمت شرکت کنندگان و اخذ رضایت آگاهانه از آن‌ها و کسب مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) با کد اخلاق BMSU.REC.1394.107 و کد کارآزمایی بالینی به شماره IRCT201506181165N5 انجام گرفت.

نتایج

به‌طور کلی از تعداد ۸۵ بیمار شیمیایی شرکت‌کننده در مطالعه همگی با موفقیت این مطالعه را به پایان رساندند. از این تعداد ۴۱ نفر در گروه اسلیت و تعداد ۴۴ نفر در گروه فلویوموسیل قرار گرفتند. میانگین سنی کل افراد تحت مطالعه، $۵۰/۹۸ \pm ۶/۳۴$ سال بود. همچنین جنسیت تمامی افراد وارد شده به این بررسی در مطالعه مذکور بود.

در جداول ۲ تا ۵ نتایج کلینیکی حاصل از مصرف دو داروی اسلیت و فلویوموسیل مشخص گردیده است. وضعیت بالینی افراد حاضر در مطالعه از نظر شدت بیماری ریه خردلی (رینیت آلرژیک و ریفلاکس لارنگوفارنژیال) بر اساس نمرات کلی پرسشنامه‌های CAT Sum، RCAT Sum، و RSI Sum در هر دو گروه اسلیت و فلویوموسیل نشان داد که این دو گروه از نظر توزیع افراد در دسته‌های بالینی بیماری، در زمان شروع و انتهای مطالعه، تفاوت معناداری با هم نداشتند (جدول ۲).

لازم به ذکر است که به بیماران اجازه مصرف سایر داروهای آنتی‌اکسیدان دیگر حداقل یک ماه قبل از مطالعه و در حین مطالعه داده نشد. داروهای سالمترول (۵۰ میکروگرم، دو بار در روز) و فلوتیکازون تنفسی (۲۵۰ میکروگرم، دو بار در روز) توسط همه بیماران مصرف گردید. بیمارانی کمپلیانس مصرف داشتند که حداقل ۸۰٪ قرص‌ها را مصرف کرده باشند.

بیماران در چهار نوبت ویزیت بالینی شدند؛ نوبت اول قبل از شروع کارآزمایی و تجویز قرص‌ها، نوبت دوم دو هفته بعد، نوبت سوم دو ماه بعد و نوبت چهارم چهار ماه بعد. همچنین اسپرومتری (توسط دستگاه HI-801 Chest M.I. Spirometer, Tokyo, Japan) بر روی تمامی بیماران شیمیایی در انتهای کارآزمایی و در یک ویزیت غربالگری اولیه (قبل از شروع کارآزمایی) و سپس دو و چهار ماه بعد از آن انجام گردید.

کلیه اطلاعات حاصل و علائم بالینی در پرسشنامه‌هایی ثبت شدند که نسخه فارسی شده پرسشنامه‌های MMRC, BCSS, CAT, RCAT و RSI بود. داده‌های به‌دست آمده در نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۹ وارد و آنالیز داده‌ها صورت پذیرفت. سطح معناداری جدید در آزمون‌های Repeated measures ANOVA, Cochran's Q و ANCOVA مربوط به عوارض داروها به ترتیب ۰/۰۰۵، ۰/۰۰۵۵ و ۰/۰۰۵ محاسبه شد. مقایسه‌ها و خروجی‌های بقیه آنالیزهای آماری با P -value کمتر از ۰/۰۵ معنادار تلقی شدند.

جدول ۲- توزیع افراد در دسته‌های متفاوت بالینی از نظر شدت رینیت آلرژیک و ریفلاکس در دو گروه اسلیت و فلویوموسیل در شروع و انتهای مطالعه

ریفلاکس لارنگوفارنژیال		رینیت آلرژیک	
شروع مطالعه		انتهای مطالعه	
Clinically significant	Normal	Clinically significant	Normal
تعداد (درصد)			
۱۸ (۴۳/۹)	۲۳ (۵۶/۱)	۳۶ (۸۷/۸)	۵ (۱۲/۲)
۲۲ (۵۰)	۲۲ (۵۰)	۳۲ (۷۲/۷)	۱۲ (۲۷/۳)
۰/۵۷۴		۰/۰۸۲	
		۰/۲۶۸	
		۰/۲۴۲	
		P -value	

کلی RCAT را بهبود بخشند (P -value به ترتیب ۰/۳۴۵ و ۰/۶۴۷ برای اسلیت و فلویوموسیل).

اختلاف نمرات کلی و جزئی در پنج پرسشنامه مورد استفاده در این مطالعه بین دو مقطع زمانی شروع و انتهای مطالعه بین دو گروه نیز مقایسه گردید (جدول ۳). نتایج این بررسی نشان داد که هر دو دارو اسلیت و فلویوموسیل توانستند نمره کلی پرسش‌نامه‌ها را بهبود بخشند (به جز RCAT)، اما تفاوت معناداری بین دو گروه از نظر بهبودی (تفاوت کل) در هیچ کدام از پرسشنامه‌ها مشاهده نشد. اگرچه در انتهای مطالعه داروی اسلیت به‌طور معناداری باعث کاهش بیشتر نمره برآمدگی در حلق ($P = ۰/۰۴۴$) و افزایش بیشتر آبریزش چشم ($P = ۰/۰۳۶$) نسبت به فلویوموسیل گردید اما داروی فلویوموسیل نیز سبب کاهش بیشتر نمره مشکل تنفسی ($P = ۰/۰۱۵$)

همچنین نتایج مطالعه بر اساس نمرات کلی پرسشنامه‌های MMRC, BCSS, CAT, RCAT و RSI بین دو زمان ماه صفر و ماه چهار نشان داد که میانگین نمرات کلی BCSS, MMRC, CAT, RCAT و RSI در پایان ماه چهارم در گروه اسلیت به ترتیب ۴/۸۵۳۷، ۰/۶۵۸۵، ۱۵/۸۲۹۳، ۱۶/۵۸۵۴ و ۱۲/۱۷۰۷ بود و همین نمرات در پایان ماه چهارم مطالعه در گروه فلویوموسیل به ترتیب ۴/۳۴۰۹، ۰/۵۴۵۵، ۱۵/۵۶۸۲، ۱۷/۱۱۳۶ و ۱۲/۹۵۴۵ بوده است. به این ترتیب، هر دو دارو اسلیت و فلویوموسیل نمرات کلی BCSS, MMRC, CAT و RSI را به‌طور معناداری بهبود بخشیدند (P -value به ترتیب $۰/۰۲۲ > ۰/۰۰۱$ و $۰/۰۱۲ > ۰/۰۰۱$ برای اسلیت و $۰/۰۳۱ < ۰/۰۰۱$ و $۰/۰۰۲ > ۰/۰۰۱$ برای فلویوموسیل). ولی هیچ کدام از این دو دارو نتوانستند نمره

جدول-۳. مقایسه اختلاف نمرات کلی و جزئی پرسشنامه‌ها بین شروع و انتهای مطالعه بین دو گروه

P-value	انحراف معیار		میانگین نمره گروه		متغیر دلتا
	فلوئوسیل	اسلیت	فلوئوسیل	اسلیت	
۰/۰۱۵	۰/۷۷۰۷۷	۱/۰۳۰۰۴	-۰/۶۸۱۸	-۰/۱۹۵۱	مشکل تنفسی
۰/۶۴۴	۱/۱۳۰۹۶	۱/۰۴۵۹۰	-۰/۵۰۰۰	-۰/۳۹۰۲	سرفه
۰/۵۹۳	۱/۰۴۷۲۵	۱/۰۹۳۲۲	-۰/۲۹۵۵	-۰/۱۷۰۷	خلط
۰/۱۱۶	۲/۱۴۰۳۰	۲/۰۳۴۴۶	-۱/۴۷۷۳	-۰/۷۵۶۱	تفاوت کل
۰/۶۳۷	۱/۳۲۶۲۷	۱/۳۹۵۵۵	-۰/۹۰۹۱	-۱/۰۴۸۸	تنگی نفس
۰/۱۴۹	۱/۱۵۰۴۲	۱/۲۲۲۷۵	-۰/۴۵۴۵	-۰/۸۲۹۳	سرفه
۰/۳۲۷	۱/۲۰۸۴۵	۱/۳۶۴۶۲	-۰/۵۶۸۲	-۰/۲۹۲۷	خلط
۰/۸۳۱	۱/۳۴۵۸۵	۱/۳۰۰۰۹	-۰/۱۵۹۱	-۰/۰۹۷۶	سنگینی قفسه سینه
۰/۳۲۳	۱/۲۸۳۱۲	۱/۲۶۹۷۲	-۰/۴۳۱۸	-۰/۷۰۷۳	نفس زدن هنگام بالا رفتن از پله
۰/۰۵	۰/۹۸۵۰۹	۱/۰۸۴۲۶	-۰/۲۲۷۳	-۰/۲۱۹۵	انجام فعالیت‌های منزل
۰/۲۸۲	۱/۱۰۹۹۷	۱/۱۸۸۳۶	-۰/۰۲۲۷	-۰/۲۹۲۷	ترک کردن منزل
۰/۶۰۴	۱/۰۳۷۱۰	۱/۲۲۸۷۲	-۰/۲۵۰۰	-۰/۱۲۲۰	خواب خوب
۰/۴۹۶	۱/۰۹۸۴۸	۱/۳۵۲۹۶	-۰/۱۵۹۱	-۰/۳۴۱۵	انرژی
۰/۴۲۶	۵/۴۱۰۰۴	۷/۰۴۲۰۳	-۱/۸۱۸۲	-۲/۹۰۲۴	تفاوت کل
۰/۸۳۸	۱/۲۱۱۹۵	۱/۴۰۶۴۳	-۰/۲۰۴۵	-۰/۱۴۶۳	گرفتگی بینی
۰/۶۳۰	۱/۲۷۴۸۶	۱/۲۹۴۹۸	-۰/۱۵۹۱	-۰/۰۲۴۴	عطسه
۰/۰۳۶	۱/۲۴۷۴۱	۱/۲۱۴۲۴	-۰/۵۴۵۵	-۰/۰۲۴۴	آبریزش چشم
۰/۲۷۵	۱/۰۳۳۲۷	۱/۴۰۷۳۰	-۰/۰۴۵۵	-۰/۳۴۱۵	حساسیت خواب
۰/۸۵۲	۱/۰۳۰۲۰	۱/۰۴۷۶۵	-۰/۰۹۰۹	-۰/۰۴۸۸	اجتناب از برخی فعالیت‌های معمول زندگی
۰/۹۲۸	۰/۹۱۳۵۵	۱/۴۷۳۷۵	-۰/۳۴۰۹	-۰/۳۱۷۱	کنترل آلرژی
۰/۵۸۲	۴/۲۵۱۲۹	۵/۸۰۰۰۲	-۰/۲۹۵۵	-۰/۹۰۲۴	تفاوت کل
۰/۲۷۷	۱/۲۱۸۹۰	۰/۸۰۰۱۵	-۰/۶۵۹۱	-۰/۹۰۲۴	گرفتگی صدا
۰/۳۷۲	۱/۱۷۱۱۴	۱/۱۸۸۳۶	-۰/۴۷۷۳	-۰/۷۰۷۳	گلو صاف کردن
۰/۰۹۲	۱/۱۸۹۰۵	۱/۰۷۵۲۲	-۰/۰۶۸۲	-۰/۴۸۷۸	ترشحات حلق و بینی
۰/۲۳۴	۱/۲۶۸۲۱	۰/۹۴۸۰۴	-۰/۷۰۴۵	-۰/۴۱۴۶	مشکلات بلع
۰/۳۹۶	۰/۹۷۱۰۴	۱/۰۱۸۷۳	-۰/۱۸۱۸	-۰/۳۶۵۹	سرفه بعد از غذا
۰/۳۰۰	۱/۲۴۵۷۱	۱/۰۷۴۶۵	-۰/۲۷۲۷	-۰/۵۳۶۶	احساس خفگی
۰/۰۴۴	۱/۲۱۲۱۷	۱/۳۶۴۶۲	-۰/۱۳۶۴	-۰/۷۰۷۳	برآمدگی در حلق
۰/۷۹۵	۱/۱۵۶۸۳	۱/۳۹۴۲۴	-۰/۳۱۸۲	-۰/۳۹۰۲	سوزش سردل
۰/۰۵۸	۱/۱۱۷۸۰	۱/۳۰۴۳۱	-۰/۲۲۷۳	-۰/۷۳۱۷	سرفه های شدید
۰/۰۶۲	۶/۰۶۱۵۲	۴/۶۰۸۵۸	-۳/۰۴۵۵	-۵/۲۴۳۹	تفاوت کل

در انتهای مطالعه نسبت به اسلیت گردید.

بر اساس نتایج حاصل از تغییرات اندکس‌های اسپرومتریک در سه نقطه زمانی (جدول ۴) مشخص گردید که هیچ کدام از دو داروی اسلیت و فلوئوسیل به‌طور معنادار اندکس‌های اسپرومتریک FEV1، FVC و FEV1/FVC را نتوانستند بهبود دهند. ولی فلوئوسیل به‌طور معناداری در بازه زمانی ماه صفر تا انتهای ماه دوم مطالعه، عملکرد بهتری نسبت به اسلیت نشان داد، به‌طوری‌که از نظر بهبود FEV1 (مقدار P در repeated measures ANOVA برابر با ۰/۰۰۶ ولی در آزمون ANCOVA مقدار P برابر با ۰/۰۱۸ محاسبه گردید که نشان‌دهنده Effect size برابر

با ۶/۶ درصد می‌باشد).

مقایسه فراوانی عوارض مصرف اسلیت و فلوئوسیل به صورت درون گروهی و بین گروهی در طی بازه‌های زمانی انتهای هفته دوم مطالعه، انتهای ماه دوم مطالعه و انتهای ماه چهارم نشان داد که در گروه اسلیت فراوانی عارضه مزه بد به‌صورت معنادار طی زمان تغییر می‌کند ($P = ۰/۰۰۳$) ولی در سایر موارد تفاوت معناداری در عوارض داروها دیده نشد (جدول ۵). سطح معناداری در آزمون‌های Cochran's Q-test و repeated measures ANOVA برابر با ۰/۰۰۵ و در آزمون ANCOVA برابر با ۰/۰۰۵۵ در نظر گرفته شده است.

جدول-۴. تغییرات اندکس‌های اسپیرومتريک قبل و بعد از مصرف دارو در طی زمان‌های شروع مطالعه، انتهای ماه دوم و انتهای ماه چهارم و مقایسه درون‌گروهی و بین‌گروهی یافته‌ها بین این بازه‌های زمانی

اندکس	شروع مطالعه	انتهای ماه دوم مطالعه	پایان مطالعه	Paired samples t-test (within group)			P-value*	P-value***	
				بین ماه ۲ و ۰	بین ماه ۴ و ۰	بین ماه ۴ و ۲		ماه ۰ و ۲	ماه ۰ و ۴
FEV1	A	۲۲/۷±۷۴/۲	۲۱/۱±۷۰/۹	۲۳/۴±۷۰/۶	۰/۳۴۳	۰/۸۷۹	۰/۲۸۱	۰/۰۰۶	۰/۰۱۸
	B	۱۶/۹±۸۱/۷	۲۵/۳±۸۶/۲	۲۰/۹±۸۲	۰/۱۶۹	۰/۱۶۱	۰/۹۰۳	۰/۰۰۶	۰/۰۱۸
FVC	A	۲۰/۴±۷۸	۱۷/۴±۷۷/۵	۲۰/۸±۷۵/۳	۰/۸۶۹	۰/۲۹۸	۰/۳۶۶	۰/۰۰۴	۰/۰۴۶
	B	۱۴/۷±۸۶/۵	۲۱/۸±۹۰/۳	۲۰/۶±۸۶/۱	۰/۱۷۱	۰/۰۵۶	۰/۱۸۶	۰/۰۰۴	۰/۰۴۶
FEV1/FVC	A	۱۰/۳±۷۶/۲	۱۲±۷۳/۲	۱۱/۴±۷۵/۲	۰/۰۸۲	۰/۱۳۱	۰/۲۹۷	۰/۳۴۴	۰/۰۲
	B	۸/۵±۷۶	۸/۱±۷۷/۴	۷/۶±۷۶/۶	۰/۲۰۲	۰/۳۸۶	۰/۵۷۴	۰/۳۴۴	۰/۰۲

GLM-repeated measures ANOVA; within group *
 GLM-repeated measures ANOVA; between group **
 GLM- ANCOVA; between group ***
 FEV1: حجم خارج شده بازدمی در ثانیه اول در حین یک بازدم ارادی که از سطح ظرفیت کلی ریه شروع می‌شود.
 FVC: تنبیه حجم در ریه بین یک دم عمیق تا ظرفیت کلی ریه و بازدم ماکزیمم تا حجم باقیمانده.
 A: اسلیت؛ B: فلویوموسیل.

جدول-۵. فراوانی و (درصد) عوارض بعد از مصرف اسلیت (A) و فلویوموسیل (B) در انتهای هفته دوم، ماه دوم و ماه چهارم مطالعه و مقایسه درون‌گروهی و بین‌گروهی فراوانی‌ها بین این بازه‌های زمانی

عارضه	انتهای هفته دوم		انتهای ماه دوم		انتهای ماه چهارم		P-value*	P-value**	P-value***	
	مثبت	منفی	مثبت	منفی	مثبت	منفی			هفته ۲- ماه ۲	هفته ۲- ماه ۴
تهوع	۱۲	۲۹	۱۷	۲۴	۱۷	۲۴	۰/۳۸۲	۰/۷۰۲	۰/۸۶۲	۰/۹۸۹
	(۲۹/۳)	(۷۰/۷)	(۴۱/۵)	(۵۸/۵)	(۴۱/۵)	(۵۸/۵)				
استفراغ	۲	۳۹	۱	۴۰	۳	۴۰	۰/۵۴۹	۰/۵۱۷	۰/۵۸۱	۰/۰۶۴
	(۴/۹)	(۹۵/۱)	(۲/۴)	(۹۷/۶)	(۷/۳)	(۹۲/۷)				
مزه بد قرص	۰	۴۱	۲	۳۹	۸	۳۳	۰/۰۰۳	۰/۱۳۶	۰/۹۶۲	۰/۹۱۳
	(۰)	(۱۰۰)	(۴/۹)	(۹۵/۱)	(۱۹/۵)	(۸۰/۵)				
ناراحتی گوارشی	۱۱	۳۰	۱۳	۲۸	۹	۳۲	۰/۶۰۷	۰/۰۵۶	۰/۰۴۵	۰/۳۵۳
	(۲۶/۸)	(۷۳/۲)	(۳۱/۷)	(۶۸/۳)	(۲۲)	(۷۸)				
اسهال	۱	۴۰	۰	۴۱	۰	۴۱	۰/۳۶۸	۰/۴۴۶	۰/۱۷۶	۰/۳۴۳
	(۲/۴)	(۹۷/۶)	(۰)	(۱۰۰)	(۰)	(۱۰۰)				
یبوست	۲	۳۹	۱	۴۰	۵	۳۶	۰/۰۷۴	۰/۹۱۱	۰/۲۵۳	۰/۷۱۲
	(۴/۹)	(۹۵/۱)	(۲/۴)	(۹۷/۶)	(۱۲/۲)	(۸۷/۸)				
کهیر	۳	۳۸	۱	۴۰	۲	۳۹	۰/۵۴۹	۰/۳۰۱	۰/۹۱۷	۰/۶۷۹
	(۷/۳)	(۹۲/۷)	(۲/۴)	(۹۷/۶)	(۴/۹)	(۹۵/۱)				
احساس خفگی	۱۴	۲۷	۱۶	۲۵	۱۶	۲۵	۰/۸۶۷	۰/۰۵	۰/۱۲۹	۰/۲۴۷
	(۳۴/۱)	(۶۵/۹)	(۳۹)	(۶۱)	(۳۹)	(۶۱)				

			۰/۸۵۷	۳۲	۱۲	۳۴	۱۰	۳۲	۱۲	B	
				(۷۲/۷)	(۲۷/۳)	(۷۲/۷)	(۳۲/۷)	(۷۲/۷)	(۲۷/۳)		
خارش	۰/۳۸۴	۰/۲۲۸	۰/۴۴۹	۰/۱۰۵	۲۸	۱۳	۲۵	۱۶	۱۹	۲۲	A
					(۶۸/۳)	(۳۱/۷)	(۶۱)	(۳۹)	(۴۶/۳)	(۵۳/۷)	
				۰/۱۲۱	۲۶	۱۸	۳۳	۱۱	۲۵	۱۹	B
					(۵۹/۱)	(۴۰/۹)	(۷۵)	(۲۵)	(۵۶/۸)	(۴۳/۲)	
راش	-	-	۰/۳۴۷	۰/۳۶۸	۴۱	۰	۴۱	۰	۴۰	۱	A
					(۱۰۰)	(۰)	(۱۰۰)	(۰)	(۹۷/۶)	(۲/۴)	
				۰/۰۵	۴۴	۰	۴۴	۰	۴۱	۳	B
					(۱۰۰)	(۰)	(۱۰۰)	(۰)	(۹۳/۲)	(۶/۸)	
دیسفازی	-	-	-	۰	۴۱	۰	۴۱	۰	۴۱	۰	A
					(۱۰۰)	(۰)	(۱۰۰)	(۰)	(۱۰۰)	(۰)	
				۰	۴۴	۰	۴۴	۰	۴۴	۰	B
					(۱۰۰)	(۰)	(۱۰۰)	(۰)	(۱۰۰)	(۰)	
تعداد کل	۰/۷۷۴	۰/۱۵۹	۰/۲۲۵	-	۷۳		۶۷		۶۸		A
عوارض مثبت					۷۴		۵۶		۶۸		B

* Cochran's Q-test (within group)
 ** GLM-repeated measures ANOVA; between group
 *** GLM- ANCOVA; between group

بحث

انسدادی مزمن ریه (Chronic obstructive pulmonary disease: COPD) و برونشیت مزمن (Bronchiolitis obliterans) مشاهده گردید که این نتایج مشابه نتایج مطالعه‌های قانعی و همکاران (۲۰۰۴) و (۲۰۰۸) و شهری و همکاران (۲۰۰۸) است که در آن‌ها به ترتیب در مجموعه نشانه‌های بالینی سرفه خلط برای مطالعه اول و تنگی نفس بیدارکننده از خواب، سرفه خلط برای دو مطالعه دیگر بهبودی معناداری بعد از مصرف NAC در بیماران با آسیب ریوی مزمن ناشی از گاز خردل ایجاد شد (۱۶-۱۴). البته باید ذکر کرد که نتایج مطالعه قانعی و همکاران (۲۰۰۴) (۱۶) می‌توانست فقط ناشی از اثر کلاریترومایسین یا اثر ترکیبی NAC و کلاریترومایسین باشد و ارزیابی عملکرد دقیق NAC در آن مطالعه ممکن نبود. با توجه به اینکه در هیچ کدام از این سه مطالعه، پرسشنامه‌های مطالعه ما یعنی BCSS، MMRC و CAT استفاده نشده است، بنابراین مقایسه متناظر با مطالعه ما در رابطه با عملکرد NAC ایرانی و خارجی دچار مشکل است.

در این مطالعه ما برای اولین بار علائم رینیت آلرژیک و ریفلاکس حنجره‌ای حلقی قیل و بعد مصرف اسلیت و فلویموسیل در جانبازان شیمیایی با آسیب ریوی مزمن ناشی از SM را بررسی کردیم که نشان داد هیچ کدام از داروها توانایی بهبود نمره کلی رینیت آلرژیک (RCAT) را ندارند، اما هر دو دارو نمره کلی LPR (RSI یا نشانه‌ها) را به طور معناداری بهبود بخشیدند که در این میان اسلیت بیشتر از فلویموسیل اثر بخش بود ولی این برتری معنادار نبود (P = ۰/۰۶۲). لازم به ذکر است که در این بررسی برای اولین بار است که اثرات آنتی ریفلاکس یک آنتی اکسیدان مانند NAC در بیماران آسیب ریوی مزمن ناشی از SM مطالعه شده است. در مطالعه دبیری مقدم و همکاران (۲۰۱۳) اثرات NAC و امپرازول

اگرچه هر دو داروی اسلیت و فلویموسیل به طور معناداری نمره کلی پرسشنامه‌های MMRC، BCSS، CAT و RSI را بهبود بخشیدند ولی هیچکدام از داروهای اسلیت و فلویموسیل نتوانستند نمره کلی پرسشنامه RCAT را به طور معناداری بهبود بخشند. داروی فلویموسیل نمره آبریزش چشم را در پرسشنامه RCAT را به طور معناداری بدتر کرد.

تفاوت معناداری بین عملکرد اسلیت و فلویموسیل از نظر بهبود نمره کلی هر یک از پنج پرسشنامه وجود نداشت گرچه عملکرد اسلیت از نظر بهبود نمره کلی پرسشنامه ریفلاکس بهتر از فلویموسیل بود (P = ۰/۰۶۲). داروی اسلیت به طور معناداری عملکرد بهتری نسبت به فلویموسیل از نظر بهبود نمره اجزاء احساس وجود برآمدگی در حلق و آبریزش چشم در پرسشنامه RSI داشت. در پرسشنامه RCAT داروی فلویموسیل به طور معناداری عملکرد بهتری نسبت به اسلیت از نظر بهبود نمره جزء تنگی نفس در پرسشنامه BCSS داشت. لازم به ذکر است که هیچ کدام از داروهای اسلیت و فلویموسیل نتوانستند به طور معناداری اندکس‌های اسپرومتریکی را بهبود بخشند. ولی از طرف دیگر در فاصله شروع مطالعه تا انتهای ماه دوم مطالعه، از نظر بهبود اندکس‌های اسپرومتریکی فلویموسیل از اسلیت بهتر عمل کرد. بین انتهای هفته دوم و انتهای مطالعه، فراوانی عارضه مزه بد قرص در گروه اسلیت به طور معناداری افزایش یافت. تفاوت معناداری بین اسلیت و فلویموسیل از نظر فراوانی عوارض یازده گانه مصرف این دو قرص در فاصله هیچ دو نقطه زمانی دیده نشد.

در این مطالعه بهبود معنادار نمره کلی پرسشنامه‌های مربوط به نشانه‌های تنگی نفس، سرفه، خلط و دیگر نشانه‌های بیماری‌های

اسپیرومتریک در طی زمان بین دو گروه NAC و دارونما دیده نشده بود. با توجه به اینکه تمامی افراد حاضر در مطالعه تا آخر مطالعه حضور داشتند و تمایل به مصرف دارو (کمپلیانس) اسلیت و فلویوسیل در همه افراد ۱۰۰٪ بوده (بنا به نشان دادن پوکه‌های داروها و اظهارات مریض) و با توجه به اثر اثبات شده NAC در COPD و BO و بیماران ریه خردلی، به نظر می‌آید که شاید علت عدم بهبود اندکس‌های اسپرومتریک این باشد که بیماران کورتیکواستروئیدهای استنشاقی خود را در کنار NAC به درستی مصرف نکردند یا اشتباهاتی در شمارش پوکه‌ها توسط همکاران مطالعه صورت گرفته باشد و کمپلیانس بعضی افراد زیر ۸۰٪ بوده باشد.

در این مطالعه ما برای اولین بار عوارض مصرف فلویوسیل و اسلیت در گذر زمان در بیماران دچار آسیب ریوی مزمن ناشی از گاز خردل را بررسی کردیم. فراوانی عارضه مزه بد قرص در طی زمان و بین انتهای هفته دوم مطالعه و پایان ماه چهارم، فقط در گروه اسلیت به طور معناداری افزایش یافت. با توجه به Dropout rate صفر درصدی (تمامی افراد در هر دو گروه مطالعه را تا آخر ادامه دادند) و پذیرش مصرف دارو در همه ۸۵ نفر به نظر می‌آید که مزه بد قرص عارضه مهمی برای مصرف‌کنندگان مطالعه به حساب نمی‌آید. لازم به ذکر است که در سایر عوارض تفاوت معناداری در تغییرات فراوانی در طی زمان در گروه‌ها مشاهده نشد و همچنین تفاوت معناداری در طی زمان بین دو گروه از نظر تغییرات میانگین عوارض یازده‌گانه مصرف اسلیت و فلویوسیل مشاهده نشد. یکی از یافته‌های جالب این طرح شیوع نسبتاً بالای عوارض احساس خفگی و خارش در هر دو گروه اسلیت در طی زمان ۴ ماهه مطالعه است. به نظر می‌آید علت اصلی گزارش این گونه ارقام عدم توانایی تفکیک مشکلات تنگی نفس و مشکلات پوستی و خارش شایع بیماران دچار آسیب ریوی مزمن ناشی از SM از عوارض ناشی از NAC است و با توجه به ادامه مطالعه تا انتهای آن و مصرف قرص‌ها تا انتها، احتمالاً موارد خارش و احساس خفگی در اکثریت افراد از قیل وجود داشته‌است.

در این مطالعه همچنین برای اولین بار اثرات آنتی‌اکسیدانی NAC ایرانی اسلیت در بهبود علائم و نشانه‌های بالینی و اندکس‌های اسپرومتریک و همچنین سلامت و ایمنی این قرص که تولید جمهوری اسلامی ایران می‌باشد، در جانبازان شیمیایی دچار آسیب ریوی ناشی از SM مورد بررسی قرار گرفت و این موارد در NAC با مرجع خارجی (فلویوسیل) مورد استفاده در جانبازان مقایسه شدند.

محدودیت‌های پژوهش: این مطالعه دارای محدودیت‌ها

و مشکلاتی در اجرا بود که عبارتند از: ۱. عدم تغییر و بهبود معنادار اندکس‌های اسپرومتریک در طی مصرف چهارماهه اسلیت یا فلویوسیل؛ ۲. در این مطالعه با اینکه برای اولین بار اثرات کنترل‌کننده نشانه‌های رینیت آلرژیک توسط NAC در جانبازان شیمیایی

به تنهایی و به همراه یکدیگر در بهبود نشانه‌ها و علائم لارنژیت و LPR با استفاده از پرسشنامه RSI و Reflux Finding و Score; RFS (علائم) بررسی گردید که در آن مطالعه ترکیب امپرازول و NAC و امپرازول به تنهایی باعث بهبود معنادار نشانه‌های LPR (RSI) بعد از ۳ ماه گردید، ولی خود NAC به تنهایی نتوانست به طور معناداری نمره کلی RSI را بهبود بخشد، از طرف دیگر عملکرد NAC به تنهایی در بهبود علائم LPR (RSF) به طور معناداری در مقایسه با ترکیبش با امپرازول بعد از گذشت ۳ ماه از شروع مصرف آن بهتر بوده است (۱۷). با توجه به نقش استرس اکسیداتیو در GERD (۱۸،۱۹) و نشانه‌هایی از موثر بودن دو آنتی‌اکسیدان لیکوپین و ملاتونین در بهبود علائم GERD (۲۰،۲۱) و ذکر این نکته که خود LPR زیر شاخه GERD است، می‌توان گفت استرس اکسیداتیو می‌تواند در LPR نیز نقش داشته باشد و شاید استفاده از آنتی‌اکسیدان در بیماران دچار آسیب ریوی مزمن ناشی از گاز خردل باعث بهبود علائم و نشانه‌های LPR آن‌ها شود. در مقایسه بین گروهی اسلیت و فلویوسیل، داروی اسلیت به طور معنادارتری در جزء برآمدگی در حلق و آبریزش چشم از فلویوسیل بهتر عمل کرده است. فلویوسیل نیز در جزء مشکل تنفسی به طور معنادارتری بهتر از اسلیت عمل کرده است. اما در اختلاف نمرات کلی پرسشنامه‌ها تفاوت معناداری بین دو دارو یافت نشد. البته داروی فلویوسیل به اندازه ۱/۴۷ امتیاز نمره کلی BCSS را بهبود بخشید که بر اساس مطالعه Leidy و همکاران، درمان بسیار کارآمد (Highly efficacious) محسوب می‌شود و داروی اسلیت نمره کلی BCSS را به اندازه ۰/۷۵ امتیاز بهبود بخشید که درمان نسبتاً موثر (Moderately effective) در نظر گرفته می‌شود (۲۲). همچنین، فلویوسیل و اسلیت به ترتیب جزء BCSS Dyspnea (مشکل تنفسی) را به اندازه ۰/۶۸ و ۰/۱۹ امتیاز بهبود بخشیدند که بر اساس مطالعه Leidy و همکاران فلویوسیل در این فقره تغییر متوسط تا بزرگی را ایجاد کرده‌است (۲۲).

در این مطالعه هیچ کدام از داروهای اسلیت و فلویوسیل نتوانستند در طی زمان اندکس‌های اسپرومتریک را بهبود ببخشند. این یافته با نتایج دو مطالعه قانعی و همکاران در سال‌های ۲۰۰۴ و ۲۰۰۸ در تناقض (۱۴،۱۶) و در تنافی با مطالعه شهرتی و همکاران در سال ۲۰۰۸ است (۱۴). در هر سه مطالعه اندکس‌های اسپرومتریک در فاصله زمانی ۴ ماهه پس از شروع مصرف NAC بهبود یافته‌اند. البته باید ذکر کرد که نتایج مطالعه قانعی و همکاران (۱۶) (۲۰۰۴) می‌توانست فقط ناشی از اثر کلاریترومایسین یا اثر ترکیبی NAC و کلاریترومایسین باشد. همچنین ارزیابی عملکرد خالصانه NAC در آن مطالعه ممکن نبود. در ۲ ماه اول مطالعه ما، از نظر اندکس‌های اسپرومتریک، گروه فلویوسیل از گروه اسلیت بهتر عمل کرد. در مطالعات قانعی و همکاران (۱۴) و شهرتی و همکاران (۱۵) در سال ۲۰۰۸ تفاوتی در تغییرات اندکس‌های

در روز NAC خارجی در مطالعات قبلی روی بیماران COPD و Mustard Lung برای موثر بودن و اثرات آنتی اکسیدانی کفایت کند و عوارض گوارشی بیش از حد و غیر قابل تحمل با این دوز دارو بروز نمی‌نماید (۹،۱۴،۲۳). با توجه به نتایج این مطالعه می‌توان پیشنهاد کرد که در ابتدا با در نظر گرفتن نقش استرس اکسیداتی در پاتوژنز ریه خردلی می‌توان جهت بررسی دقیق‌تر اثرات آنتی اکسیدانی NAC کارآزمایی‌های بالینی را در سطح بیوشیمیایی، سلولی و مولکولی با داروی اسلیت انجام داد.

نکات بالینی کاربردی برای جوامع نظامی

- نقش قرص NAC در درمان عوارض مزمن ریوی گاز خردل.
- عدم تفاوت واضح و معنادار نوع ایرانی با نوع خارجی قرص NAC در درمان عوارض مزمن ریوی گاز خردل.
- مزیت آنتی ریفلاکس قرص NAC علاوه بر درمان عوارض ریوی گاز خردل.

تشکر و قدردانی: پژوهش حاضر حاصل نتایج پایان‌نامه دوره تخصصی است که در دانشگاه علوم پزشکی قزوین و دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج) با کد اخلاق BMSU.REC.1394.10 تصویب و اجرا شده است. بدین وسیله از همه مسئولان و همچنین بنیاد شهید جهت حمایت‌های مالی و نیز از تمام شرکت‌کنندگان در این پژوهش، و کلیه کسانی که ما را در اجرای این پژوهش یاری کردند تشکر و قدردانی می‌کنیم.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. White CW, Rancourt RC, Veress LA. Sulfur mustard inhalation: mechanisms of injury, alteration of coagulation, and fibrinolytic therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2016;1378(1): 87-95. doi:10.1111/nyas.13130
2. Ghabili K, Agutter PS, Ghanei M, Ansarin K, Shoja MM. Mustard gas toxicity: the acute and chronic pathological effects. *Journal of Applied Toxicology*. 2010;30(7):627-43. doi:10.1002/jat.1581
3. Nourani MR, Mahmoodzadeh Hosseini H, Azimzadeh Jamalkandi S, Imani Fooladi AA. Cellular and molecular mechanisms of acute exposure to sulfur mustard: a systematic review. *Journal of Receptors and Signal Transduction*. 2017; 37(2):200-16. doi:10.1080/10799893.2016.1212374
4. Ghanei M, Harandi AA. Long term consequences from exposure to sulfur mustard: a review. *Inhalation Toxicology*. 2007;19(5):451-6. doi:10.1080/08958370601174990
5. Shohrati M, Karimzadeh I, Saburi A, Khalili H,

شده با گاز خردل بررسی شده اما هیچ کدام از NACها نتوانستند نمره کلی RCAT و تقریباً هیچ کدام از نشانه‌های رینیت آلرژیک را بهبود بدهند (به جز کنترل آلرژی در RCAT که فلویوموسیل بهتر عمل کرد)؛ ۳. گردآوری ۸۵ بیمار با آسیب ریوی ناشی از آن نیاز به هزینه‌های مدیریتی، زمانی و اقتصادی فراوانی داشت؛ ۴. بیماری‌های همراه فرد از جمله بیماری‌های قلبی که همکاری در انجام اسپرومتری را کاهش می‌داد، ترکش‌های موجود در بدن و عمل‌های جراحی در قفسه سینه یا شکم که باعث محدودیت شده و به عنوان عامل مزاحم در انجام اسپرومتری و مراجعات متعدد بود که با توجه به امکان خروج از مطالعه با به کارگیری همکار روانشناسی بالینی این مشکل به حداقل رسید.

نتیجه‌گیری

با توجه به توانایی هر دو دارو در بهبود اکثریت نشانه‌های بالینی ریه خردلی، عدم وجود عوارض خطرناک آنافیلاکسی، عدم تفاوت دو دارو از نظر بهبود نمرات کلی تمامی ۵ پرسشنامه بالینی استفاده شده، فراوانی عوارض مصرف دارو در طی زمان و بهبود اکثریت نشانه‌های بالینی جزئی (به جز BCSS Dyspnea که فلویوموسیل و دو مورد آبریزش چشم و برآمدگی در حلق که اسلیت واضحاً بهتر بوده است) به نظر می‌رسد که هدف اصلی این مطالعه که معرفی داروی جایگزین ارزانتر (NAC) به جای داروی (NAC) خارجی موجود بود موفقیت‌آمیز بوده است. در این بین برای اولین بار است که اثرات آنتی ریفلاکس برای آنتی اکسیدانی مانند NAC (چه ایرانی و چه خارجی) در بیماران دچار آسیب ریوی مزمن ناشی از SM مشاهده می‌شود. همچنین، به نظر می‌رسد که دوز اسلیت ۱۲۰۰ میلی‌گرم در روز در مطالعه ما به مانند دوز ۱۲۰۰ میلی‌گرم

- Ghanei M. The role of *N*-acetylcysteine in the management of acute and chronic pulmonary complications of sulfur mustard: a literature review. *Inhalation Toxicology*. 2014;26(9):507-23. doi:10.3109/08958378.2014.920439
6. Kehe K, Raithel K, Kreppel H, Jochum M, Worek F, Thiermann H. Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) influences the mode of sulfur mustard (SM)-induced cell death in HaCaT cells. *Archives of Toxicology*. 2008;82(7):461-70. doi:10.1007/s00204-007-0265-7
7. Panahi Y, Gholami N, Ghojzadeh M, Moslemi F, Naghavi-Behzad M, Azami-Aghdash S, et al. complications and carcinogenic effects of mustard gas-a systematic review and meta-analysis in Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16 (17):7567-73. doi:10.7314/APJCP.2015.16.17.7567
8. Rahman I, MacNee W. Antioxidant pharmacological therapies for COPD. *Current Opinion in Pharmacology*. 2012;12(3):256-65. doi:10.1016/j.coph.2012.01.015

9. Santus P, Corsico A, Solidoro P, Braido F, Di Marco F, Scichilone N. Oxidative stress and respiratory system: pharmacological and clinical reappraisal of N-acetylcysteine. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014;11(6):705-17. doi:10.3109/15412555.2014.898040
10. Matera MG, Calzetta L, Cazzola M. Oxidation pathway and exacerbations in COPD: the role of NAC. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2016;10(1):89-97. doi:10.1586/17476348.2016.1121105
11. Sanguinetti CM. N-acetylcysteine in COPD: why, how, and when?. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2015;11(1):8. doi:10.1186/s40248-016-0039-2
12. Shen Y, Cai W, Lei S, Zhang Z. Effect of high/low dose N-acetylcysteine on chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014;11(3):351-8. doi:10.3109/15412555.2013.858315
13. Tse HN, Tseng CZ. Update on the pathological processes, molecular biology, and clinical utility of N-acetylcysteine in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2014;9:825-36. doi:10.2147/COPD.S51057
14. Ghanei M, Shohrati M, Jafari M, Ghaderi S, Alaeddini F, Aslani J. N-acetylcysteine improves the clinical conditions of mustard gas-exposed patients with normal pulmonary function test. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2008;103(5):428-32. doi:10.1111/j.1742-7843.2008.00318.x
15. Shohrati M, Aslani J, Eshraghi M, Alaedini F, Ghanei M. Therapeutics effect of N-acetyl cysteine on mustard gas exposed patients: evaluating clinical aspect in patients with impaired pulmonary function test. *Respiratory Medicine*. 2008;102(3):443-8. doi:10.1016/j.rmed.2007.10.004
16. Ghanei M, Abolmaali K, Aslani J. Efficacy of concomitant administration of clarithromycin and acetylcysteine in bronchiolitis obliterans in seventeen sulfur mustard—exposed patients: An open-label study. *Current Therapeutic Research*. 2004;65(6):495-504. doi:10.1016/j.curtheres.2004.12.001
17. Dabirmoghaddam P, Amali A, Langroudi MM, Fard MR, Hejazi M, Razavi MS. The effect of N-acetyl cysteine on laryngopharyngeal reflux. *Acta Medica Iranica*. 2013:757-64.
18. A Kauppi J, Räsänen J, Sihvo E, Nieminen U, Arkkila P, Ahotupa M, et al. Increased oxidative stress in the proximal stomach of patients with Barrett's esophagus and adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Translational Oncology*. 2016;9(4):336-9. doi:10.1016/j.tranon.2016.06.004
19. Soyer T, Soyer ÖU, Birben E, Kısa Ü, Kalaycı Ö, Çakmak M. Pepsin levels and oxidative stress markers in exhaled breath condensate of patients with gastroesophageal reflux disease. *Journal of Pediatric Surgery*. 2013;48(11):2247-50. doi:10.1016/j.jpedsurg.2013.02.100
20. Giri AK, Rawat JK, Singh M, Gautam S, Kaithwas G. Effect of lycopene against gastroesophageal reflux disease in experimental animals. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2015;15(1):110. doi:10.1186/s12906-015-0631-6
21. Brzozowska I, Strzalka M, Drozdowicz D, J Konturek S, Brzozowski T. Mechanisms of esophageal protection, gastroprotection and ulcer healing by melatonin. Implications for the therapeutic use of melatonin in gastroesophageal reflux disease (GERD) and peptic ulcer disease. *Current Pharmaceutical Design*. 2014;20(30):4807-15. doi:10.2174/1381612819666131119110258
22. Leidy NK, Rennard SI, Schmier J, Jones MK, Goldman M. The breathlessness, cough, and sputum scale: the development of empirically based guidelines for interpretation. *Chest*. 2003;124(6):2182-91. doi:10.1378/chest.124.6.2182
23. Cazzola M, Calzetta L, Page C, Jardim J, Chuchalin AG, Rogliani P, et al. Influence of N-acetylcysteine on chronic bronchitis or COPD exacerbations: a meta-analysis. *European Respiratory Review*. 2015;24(137):451-61. doi:10.1183/1600617.00002215