

## بررسی میزان اریتم و ملانین در ضایعات مزمن پوستی ناشی از سولفورمستارد و مقایسه آن با افراد سالم

مجید شهرتی<sup>ک</sup> Ph.D، مسعود داوودی\* M.D، بردیا صدر\*\* M.D، سعید کشاورز\*\* M.D،

وحید الماسی\*\* M.D، سمیرا رحیمیان\*\* Pharm.D

### چکیده

**هدف:** مقایسه میزان اریتم و ملانین پوست در جانبازان شیمیایی با سابقه تماس با سولفورمستارد و افراد سالم، به منظور دستیابی به یک معیار عینی (Objective) جهت تشخیص و درمان عوارض جلدی بیماران مواجهه یافته با سولفورمستارد.  
**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مقطعی تحلیلی جامعه مورد بررسی شامل چهار گروه (گروه اول: بیماران شیمیایی با ضایعه پوستی ۸۷ نفر)، گروه دوم: بیماران شیمیایی بدون ضایعه پوستی (۷۱ نفر)، گروه سوم: بیماران غیر شیمیایی که از خارش و خشکی پوست شاکی هستند (۷۷ نفر) و گروه چهارم: ۷۴ نفر از افراد سالم) بود. مقادیر اریتم و ملانین پوست در نواحی کف هر دو دست، پشت هر دو دست، پیشانی و ناحیه سوپرا استرنال، به وسیله ردیاب Mexameter MX18 طبق دستورالعمل دستگاه، اندازه‌گیری و ثبت شدند و با استفاده از آزمون‌های ANOVA، Mann-Whitney، T و Kruskal wallis و نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** در گروه اول، مقادیر اریتم پشت دست چپ، اریتم سوپرا استرنال و اریتم کف دست راست به صورت معنی‌داری از گروه دوم پایین‌تر بود. همچنین در گروه اول مقادیر اریتم سوپرا استرنال و اریتم کف هر دو دست به صورت معنی‌داری از گروه ۳ پایین‌تر بود و مقادیر ملانین پشت هر دو دست و ملانین پیشانی به صورت معنی‌داری از گروه چهارم بالاتر بود. گروه‌های ۲ و ۳ در هیچ یک از معیارهای اندازه‌گیری شده با هم اختلاف معنی‌داری نداشتند. در گروه ۲ مقادیر اریتم و ملانین پشت هر دو دست و ملانین پیشانی به صورت معنی‌داری از گروه ۴ بیشتر بود. در گروه ۳ مقادیر اریتم و ملانین پشت هر دو دست، ملانین پیشانی و ملانین سوپرا استرنال به صورت معنی‌داری از گروه ۴ بیشتر بود. در گروه‌های مورد مطالعه با افزایش سن، میزان ملانین سوپرا استرنال به صورت معنی‌داری کاهش می‌یافت. در گروه ۲ و ۳ با افزایش سن میزان ملانین سوپرا استرنال و اریتم کف هر دو دست به صورت معنی‌داری افزایش می‌یافت.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج این مطالعه در حال حاضر نمی‌توان یک معیار عینی (Objective) قطعی جهت تعیین ارتباط علائم پوستی بیمار با سابقه مواجهه با سولفورمستارد تعریف کرد. در نواحی مورد بررسی، مواجهه با خردل موجب افزایش مقادیر مورد اندازه‌گیری شده است که این افزایش نسبت به افراد نرمال (گروه ۴) معنی‌دار است ولی نسبت به افراد غیر شیمیایی (گروه ۳) معنی‌دار نمی‌باشد. در مجموع انجام مطالعات بیشتری با در نظر گرفتن سایر عوامل تأثیرگذار مانند شغل مورد نیاز است.

**واژه‌های کلیدی:** ملانین پوست، اریتم پوست، خشکی پوست

دریافت مقاله: ۸۷/۴/۲۷ پذیرش مقاله: ۸۷/۶/۱۹

ک\* نویسنده مسئول: استادیار دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی

\* استادیار دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، گروه پوست

\*\* محقق، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی

**مقدمه:**

سولفورمستارد یکی از عوامل شیمیایی است که در جنگ‌های زیادی از جمله جنگ عراق علیه ایران مورد استفاده قرار گرفته است. مهمترین عوارض مواجهه با سولفورمستارد عوارض ریوی، چشمی و پوستی می‌باشند. (۱ و ۲) همچنین از دیگر عوارض سولفورمستارد می‌توان به عوارض خونی و ایمنولوژیک اشاره نمود. (۳) از آنجا که پوست جزء اولین ارگان‌هایی است که در تماس با گاز خردل قرار می‌گیرد و با توجه به وسعت سطح تماس، یکی از شایع‌ترین عوارض مواجهه با سولفورمستارد، مشکلات جلدی است. سولفورمستارد از طریق آلکیل‌کردن DNA و در نهایت آزادسازی پروتئاز، سبب شروع التهاب و ضایعات پوستی می‌گردد. (۴) با این حال پاتوفیزیولوژی دقیق این روند کاملاً شناخته شده نیست. ضایعات جلدی سولفورمستارد، در مرحله حاد به صورت سوختگی، تاول و اختلال پیگمانتاسیون (۵)، و در مراحل مزمن شامل خشکی پوست، خارش مقاوم به درمان و بروز تاول‌های راجعه می‌باشد. در واقع خشکی پوست و خارش، مشکل جدی اکثریت مصدومین شیمیایی مواجهه یافته با سولفورمستارد است. (۶-۹) تاکنون هیچ‌گونه مطالعه‌ای جهت بررسی شاخص‌های بیوفیزیکی پوست در مصدومین شیمیایی سولفورمستارد انجام نشده است، لذا با توجه به فقدان معیار Objective جهت تشخیص ارتباط بین علائم بیمار و مواجهه با سولفورمستارد، نحوه رویکرد به این بیماران با مشکل مواجه می‌شود. هدف از انجام این مطالعه مقایسه میزان اریتم و ملانین پوست در جانبازان شیمیایی با سابقه مستند تماس با سولفورمستارد و افراد سالم است تا با مشخص کردن تغییرات زمینه‌ای در پوست این افراد، معیاری Objective جهت ارزیابی عوارض جلدی این بیماران در رویکرد تشخیص و درمان به دست آید. نتایج این مطالعه در طرح‌ریزی مطالعات بعدی در این زمینه قابل استفاده خواهد بود.

**مواد و روشها:**

در این مطالعه مقطعی تحلیلی جامعه مورد مطالعه شامل چهار گروه می‌باشد. گروه اول جانبازان شیمیایی استان تهران با سابقه مستند

مواجهه با سولفورمستارد هستند که از عوارض مزمن جلدی رنج می‌برند (۸۷ نفر). گروه دوم جانبازان شیمیایی استان تهران با سابقه مستند مواجهه با سولفورمستارد هستند که فاقد عوارض جلدی می‌باشند (۷۱ نفر). گروه سوم بیمارانی هستند که با شکایت خارش و خشکی پوست به درمانگاه پوست مراجعه کرده‌اند و هیچ‌گونه سابقه‌ای از مواجهه با سولفورمستارد ندارند (۷۷ نفر). گروه چهارم کسانی هستند که سابقه تماس با سولفورمستارد را ندارند و در هنگام مطالعه فاقد هر گونه بیماری پوستی حاد یا مزمن می‌باشند (۷۴ نفر). در این مطالعه از روش نمونه‌گیری آسان (Haphaz-ard) استفاده گردید. افراد هر چهار گروه از لحاظ سن با یکدیگر match شدند. به منظور حذف متغیر آب و هوا و نژاد، افرادی در این طرح وارد گردیدند که تهرانی بودند و در ۱۵ سال اخیر در استان تهران ساکن بوده‌اند. از بیمارانی که تحت درمان بودند خواسته شد که از یک هفته قبل از انجام مطالعه داروی مصرفی (موضعی یا سیستمیک) را قطع کنند. از کلیه افراد خواسته شد که حداقل ۲ ساعت قبل از انجام اندازه‌گیری‌ها، دست و صورت خود را نشویند و در روز انجام مطالعه از استعمال هرگونه مواد آرایشی و بهداشتی روی پوست موضع مورد اندازه‌گیری بپرهیزند. تمامی افراد قبل از انجام مطالعه، ده دقیقه استراحت کردند تا گردش خون به حالت طبیعی و پایدار خود بازگردد. با توجه به تأثیر آب و هوا بر روی اندازه‌گیری، مطالعه در طی یک فصل سال، در محیط دربسته، با دما و رطوبت پایدار و در ساعت مشخص از روز و دور از تابش مستقیم آفتاب انجام شد. مقدار اریتم و ملانین پوست در مناطق کف هر دو دست، پشت هر دو دست، پیشانی و قسمت فوقانی سینه (سوپرا استرنوم) به وسیله دستگاه ردیاب Mexameter MX18 طبق دستورالعمل راهنمای دستگاه (manual) اندازه‌گیری و ثبت گردید. اطلاعات در مورد داده‌های Subjective از طریق مصاحبه با افراد و تکمیل پرسشنامه استاندارد به دست آمد و تظاهرات بالینی جلدی توسط متخصص پوست معاینه شده و ثبت گردید. در نهایت اختلاف اریتم و ملانین در گروه‌های مطالعه با استفاده از آزمون پارامتریک T و آنالیز واریانس ANOVA بررسی شد. در مواردی که اجازه استفاده از آزمون پارامتریک به دلیل حجم کم نمونه و یا عدم نرمال بودن

گروه ۱ مقادیر ملانین پشت دست راست ( $p < 0.001$ )، دست چپ ( $p < 0.001$ ) و ملانین پیشانی ( $p = 0.031$ ) به صورت معنی‌داری از گروه ۴ بالاتر بود و در سایر موارد اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند. گروه‌های ۲ و ۳ در هیچ یک از معیارهای اندازه‌گیری شده باهم اختلاف معنی‌داری نداشتند. در گروه ۲ مقادیر اریتم و ملانین پشت دست راست (به ترتیب  $p = 0.001$  و  $p = 0.005$ )، دست چپ (به ترتیب  $p = 0.001$  و  $p = 0.005$ ) و ملانین پیشانی ( $p = 0.008$ ) به صورت معنی‌داری از گروه ۴ بیشتر بود و در سایر موارد با هم اختلاف معنی‌داری نداشتند. در گروه ۳ مقادیر اریتم و ملانین پشت دست راست (به ترتیب  $p < 0.001$  و  $p = 0.005$ )، دست چپ (به ترتیب  $p = 0.009$  و  $p < 0.001$ )، ملانین پیشانی ( $p < 0.001$ ) و ملانین سوپرا استرنال ( $p = 0.030$ ) به صورت معنی‌داری از گروه ۴ بیشتر بود و در سایر موارد با هم اختلاف معنی‌داری نداشتند. در جمعیت مورد مطالعه، فقط ملانین سوپرا استرنال ( $r = -0.126$  و  $p = 0.027$ ) یک ارتباط منفی معنی‌دار با سن داشت؛ یعنی با افزایش سن میزان ملانین سوپرا استرنال کاهش پیدا می‌کرد. در گروه ۱ با افزایش سن میزان اریتم پشت دست چپ ( $r = 0.306$  و  $p = 0.004$ ) و اریتم پشت

توزیع داده‌ها وجود نداشت، آزمون‌های نان پارامتریک (Mann-Whitney) و کروسکال والیس (Kruskal wallis) استفاده شد. رابطه بین متغیرهای کمی مانند ملانین و سن با استفاده از ضریب همبستگی پیرسون ( $r$ ) محاسبه گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS انجام گردید و  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

## نتایج:

میانگین سنی در گروه اول  $43.99 \pm 6.70$ ، در گروه دوم  $48.86 \pm 41.86$ ، در گروه سوم  $43.77 \pm 9.36$  و در گروه چهارم  $44.77 \pm 8.87$  بود. مقادیر اندازه‌گیری شده اریتم و ملانین در جدول شماره ۱ آورده شده است. در گروه ۱، مقادیر اریتم پشت دست چپ ( $p = 0.029$ )، اریتم سوپرا استرنال ( $p < 0.001$ ) و اریتم کف دست راست ( $p = 0.004$ ) به صورت معنی‌داری از گروه ۲ پایین‌تر بود و در سایر موارد اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند. همچنین در گروه ۱ مقادیر اریتم سوپرا استرنال ( $p < 0.001$ ) و اریتم کف دست راست ( $p < 0.001$ ) و دست چپ ( $p = 0.039$ ) به صورت معنی‌داری از گروه ۳ پایین‌تر بود و در سایر موارد اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند. در

جدول شماره ۱. میزان اریتم و ملانین پوست در گروه‌های تحت مطالعه

گروه	گروه ۱		گروه ۲		گروه ۳		گروه ۴	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
اریتم پشت دست چپ	399/1308	74/8547	427/9718	69/0315	419/5897	55/6376	385/9054	55/9487
ملانین پشت دست چپ	302/8023	101/7836	282/6761	90/2973	296/6795	84/3625	233/6081	96/9440
اریتم پشت دست راست	402/8879	67/5688	421/7746	51/2181	411/0385	59/2272	382/1757	59/8815
ملانین پشت دست راست	295/4828	87/3399	285/9859	105/3125	302/7308	92/2385	229/4595	72/0109
اریتم پیشانی	448/2322	101/5745	444/1972	61/3264	465/4231	81/7965	431/9189	73/4971
ملانین پیشانی	246/4483	80/1926	253/8310	67/3857	266/1667	77/0260	214/1216	68/5791
اریتم سوپراسترنال	320/4195	107/5813	397/2535	92/0364	386/7821	113/4880	354/8824	93/4119
ملانین سوپراسترنال	254/1264	130/4874	274/0986	114/0435	315/2821	325/2686	229/7297	86/3174
اریتم کف دست راست	308/0862	76/6778	344/0423	57/1300	360/7821	53/2338	327/9865	73/5126
ملانین کف دست راست	86/0345	55/1867	76/4225	39/0254	86/1539	49/3851	69/6622	55/2447
اریتم کف دست چپ	322/1802	79/0955	350/9577	62/3713	351/6795	62/7865	348/4865	75/0724
ملانین کف دست چپ	80/1047	47/0334	79/4366	37/9679	76/2564	49/4477	69/7703	57/5280

عینی (Objective) قطعی جهت تعیین ارتباط علائم بیمار با سابقه مواجهه با سولفور موستارد تعریف کرد. هر چند که در برخی نواحی مورد مطالعه، میزان اریتم و ملانین در گروه‌های مورد مطالعه چنانکه ذکر شد، اختلاف معنی‌دار وجود داشته است. ضمناً در این مطالعه یک سری عواملی که می‌توانند بالقوه مخدوشگر باشند، مورد بررسی قرار نگرفته است که از این میان می‌توان به شغل افراد اشاره کرد، چون بعضی از شغل‌ها می‌توانند به دلیل مواجهه بیشتر با نور آفتاب، تغییراتی را در میزان اریتم و ملانین ایجاد کنند. از دیگر عوامل مخدوشگر می‌توان به نوع درمان دریافت‌شده در مرحله حاد مصدومیت اشاره نمود که می‌تواند بر میزان اریتم و ملانین پوست مؤثر باشد؛ لیکن به دلیل عدم آگاهی بیماران، امکان تفکیک انواع درمان‌ها وجود نداشت. همچنین در این مطالعه مقادیر اریتم و ملانین فقط در نواحی شش‌گانه مذکور اندازه‌گیری شد که شایعترین محل‌های تماس با محیط می‌باشند؛ با این حال در برخی موارد، محل شکایت بیماران با این نواحی منطبق نبود و این مساله نیز می‌تواند بر نتایج این مطالعه تاثیر داشته باشد.

در پایان پیشنهاد می‌گردد که در مطالعات مشابه سایر عوامل، از جمله شغل افراد و نوع درمان مدنظر قرار گیرند.

#### منابع

- 1- Khateri S, Ghanei M, Keshavarz S, Soroush M, Haines D. Incidence of lung, eye, and skin lesions as late complications in 34,000 Iranians with wartime exposure to mustard agent, *J Occup Environ Med* 2003; 45: 1136-43.
- 2- Vijayaraghavan R, Kulkarni A, Pant SC, Kumar P, Rao PV, Gupta N, et al. Differential toxicity of sulfur mustard administered through percutaneous, subcutaneous, and oral routes, *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 202: 180-8.
- 3- Mahmoudi M, Hefazi M, Rastin M, Balali-Mood M. Long-term hematological and immunological

دست راست ( $r = 0/276$  و  $p = 0/010$ ) به صورت معنی‌داری افزایش پیدا می‌کرد، لیکن اریتم و ملانین سایر نواحی ارتباط معنی‌داری با سن افراد نداشتند. در گروه ۲ میزان ملانین سوپرا استرنال ( $r = -0/269$  و  $p = 0/023$ )، اریتم کف دست چپ ( $r = -0/255$  و  $p = 0/032$ ) و اریتم کف دست راست ( $r = -0/283$  و  $p = 0/017$ ) با افزایش سن ارتباط معنی‌داری داشت و در سایر موارد ارتباط معنی‌دار نبود. در گروه ۳ افزایش سن میزان ملانین سوپرا استرنال ( $r = -0/269$  و  $p = 0/023$ )، اریتم کف دست چپ ( $r = -0/255$  و  $p = 0/032$ ) و اریتم کف دست راست ( $r = -0/283$  و  $p = 0/017$ )، به صورت معنی‌داری کاهش پیدا می‌کرد، اما سایر موارد با سن افراد مرتبط نبودند. در گروه ۴ هیچ‌گونه ارتباط معنی‌داری بین سن افراد و میزان اریتم و ملانین پوست در نواحی مورد اندازه‌گیری وجود نداشت.

#### بحث و نتیجه‌گیری:

سولفور موستارد یکی از عوامل شیمیایی است که دارای تأثیرات مخرب بر روی ارگان‌های مختلف بدن است که مهمترین آنها شامل پوست، چشم و ریه‌ها می‌باشد. (۷، ۱۰ و ۱۱) تغییرات پوستی ایجاد شده توسط سولفور موستارد بصورت بالینی مورد مطالعات متعدد قرار گرفته است. (۵، ۷ و ۱۰) در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۵ در ایران انجام شده، ضایعات پوستی دیررس مواجهه با گاز خردل، هایپریپیگمانتاسیون، خشکی پوست، آتروفی و هایپوپپیگمانتاسیون گزارش شده است. (۱۰) همچنین در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۶ در ایران انجام گردیده است، هایپریپیگمانتاسیون، خشکی پوست، آتروفی و هایپوپپیگمانتاسیون، به ترتیب با شیوع ۵۵٪، ۴۰٪، ۲۷٫۵٪ و ۲۵٪ شایعترین عوارض پوستی مواجهه با گاز خردل بوده اند. (۷) تاکنون از دستگاه Mexameter در چندین مطالعه برای بررسی ملاسما، اریتم و ملانین پوست در گروه‌های مختلف استفاده شده است، (۱۶-۱۲) اما تا کنون مطالعه‌ای به منظور تعیین میزان اریتم و ملانین پوست در مصدومین شیمیایی در دنیا صورت نگرفته است و نتایج این مطالعه در نوع خود منحصر به فرد می‌باشد. با توجه به نتایج ذکر شده، در حال حاضر نمی‌توان یک معیار

- AG. Efficacy of glycolic acid peels in the treatment of melasma. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1578-82.
- 13- Guevara IL, Pandya AG. Safety and efficacy of 4% hydroquinone combined with 10% glycolic acid, antioxidants, and sunscreen in the treatment of melasma. *Int J Dermatol* 2003; 42: 966-72.
- 14- Clarys P, Alewaeters K, Lambrecht R, Barel AO. Skin color measurements: comparison between three instruments: the Chromameter (R), the DermaSpectrometer (R) and the Mexameter (R), *Skin Res Technol* 2000; 6: 230-8.
- 15- Yoshimura K, Harii K, Masuda Y, Takahashi M, Aoyama T, Iga T. Usefulness of a narrow-band reflectance spectrophotometer in evaluating effects of depigmenting treatment, *Aesthetic Plast Surg* 2001; 25: 129-33.
- 16- Hermanns JF, Petit L, Hermanns-Lê T, Piérard GE. Analytic quantification of phototype-related regional skin complexion. *Skin Res Technol* 2001; 7: 168-71.
- complications of sulfur mustard poisoning in Iranian veterans. *Int Immunopharmacol* 2005; 5: 1479-85.
- 4- Dacre JC, Goldman M. Toxicology and pharmacology of the chemical warfare agent sulfur mustard. *Pharmacol Rev* 1996; 48: 289-326.
- 5- Naraghi ZS, Mansouri P, Mortazavi M. A clinicopathological study on acute cutaneous lesions induced by sulfur mustard gas (yperite), *Eur J Dermatol* 2005; 15: 140-5.
- 6- Rice P. Sulphur mustard injuries of the skin. Pathophysiology and management. *Toxicol Rev* 2003; 22:111-8.
- 7- Hefazi M, Maleki M, Mahmoudi M, Tabatabaee A, Balali-Mood M. Delayed complications of sulfur mustard poisoning in the skin and the immune system of Iranian veterans 16-20 years after exposure, *Int J Dermatol*. 2006; 45: 1025-31.
- 8- Momeni AZ, Enshaeih S, Meghdadi M, Amindjavaheri M. Skin manifestations of mustard gas. A clinical study of 535 patients exposed to mustard gas, *Arch Dermatol* 1992; 128: 775-80.
- 9- Balali-Mood M, Hefazi M, Mahmoudi M, Jalali E, Attaran D, Maleki M, et al. *Fundam Clin Pharmacol* 2005; 19: 713-21.
- 10- Balali-Mood M, Hafezi M. Comparison of Early and Late Toxic Effects of Sulfur Mustard in Iranian Veterans. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 1999; 273-82.
- 11- Simbulan-Rosenthal CM, Ray R, Benton B, Soeda E, Daher A, Anderson D, et al. Calmodulin mediates sulfur mustard toxicity in human keratinocytes, *Toxicol* 2006; 227: 21-35.
- 12- Hurley ME, Guevara IL, Gonzales RM, Pandya