

## مقایسه سطح سرمی میزان منیزیوم در بین مصدومان شیمیائی آسماتیک ناشی از سولفور مستارد با افراد آسماتیک غیر شیمیائی ایرانی

\* دکتر خسرو آگین<sup>۱</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** گاز سولفور مستارد بعنوان یک گاز جنگی در جنگ تحمیلی عراق علیه ایران به میزان بیش از ۱۰۰۰ تن بر علیه نیروهای ایرانی به کار رفته که بیش از ۵۰۰۰۰ مصدوم بر جای گذاشته است. سیستم تنفسی بیشترین میزان آسیب را تحمل نموده است و بیماری آسم نیز یکی از انواع بیماریهای ریوی ایجاد شده توسط سولفور مستارد می باشد. بروز هیپومنیزیومی در آسم گزارش شده است و یون منیزیوم بر روی بیماری آسم دارای نتایج درمانی و بهبود بخشی در شدت بیماری و کاهش میزان بستری در بیمارستان را دارا می باشد. اما تا کنون در مورد مصدومین شیمیائی مبتلا به آسم گزارشی در جهان و ایران وجود ندارد. **مواد و روشها:** این تحقیق مطالعه مقطعی و شاهد - مورد می باشد که به مقایسه سطح سرمی منیزیوم در دو گروه از بیماران آسماتیک و مصدومین شیمیائی مبتلا به آسم پرداخته است. بیماران در دو گروه داوطلب از جنس مرد شامل ۷۵ نفر مورد و ۴۲ نفر شاهد منطبق از نظر سن و جنس مبتلا به آسم بودند. معیار انتخاب شامل تماس شیمیائی با گاز خردل و تأییدیه همزمان آن و ابتلا به آسم بر اساس معیار جامعه انجمن قفسه سینه آمریکا با مدت بیش از سه سال و عدم ابتلا به بیماریهای فیروز منتشر ریه و برونشکتازی بوده است. سطح سرمی در دو گروه در یک آزمایشگاه واحد اندازه گیری شد.

**یافته ها:** سن متوسط در گروه پژوهش (  $10/15 \pm 46/78$  ) سال بود. سطح سرمی منیزیوم (  $0/19 \pm 796$  ) و هیپومنیزیومی در ۱۵٪ از افراد وجود داشت که اختلاف معنی داری در دو گروه با ارزش  $P < 0/05$  یافت شد.

**نتیجه گیری:** کاهش میزان منیزیوم سرم در افراد آسماتیک ناشی از تماس با گاز سولفور مستارد وجود دارد که نسبت به افراد شاهد کمتر می باشد. تشخیص و اصلاح هیپومنیزیومی در این گروه از افراد شیمیائی مبتلا به آسم ممکن است در کاهش عوارض بیماری آسم و ایجاد پاسخ درمانی مناسب موثر باشد.

**کلمات کلیدی:** آسم، سولفور مستارد، کمبود منیزیوم، گاز جنگی، هیپومنیزیومی

### مقدمه

آورد. نتایج بالینی شناخته شده طولانی مدت این مسمومیت شامل: ضایعات تنفسی ۴۲/۵٪، چشمی ۳۹/۳٪ و پوستی ۲۴/۵٪ می باشند (۴). آثار سمی گاز SM ناشی از حلقه ای شدن درون ملکولی با یک محصول واسطه الکتروفیل اتیلن اپی سولفونوم، الکیلزاسیون و آسیب DNA، تخلیه گلوکوتائون سلولی، نارسائی تنفس سلولی و ایجاد پاسخهای التهابی با واسطه سایتوکینها می باشد.

گاز خردل یا سولفور مستارد (SM=Sulfur Mustard) یک سلاح شیمیایی جنگی است که به نام Vesicant (دانه زا) و یا Blistering (تاو لزا) طبقه بندی می شود. این گاز در جنگ ایران و عراق در بین سالهای ۱۹۸۸-۱۹۸۰ مورد استفاده قرار گرفته است (۱، ۲). گاز SM در جنگ بر علیه نیروهای ایرانی بیش از ۱۰۰۰ تن بکار گرفته شد (۳) و بیش از ۵۰۰۰۰ قربانی با مواد شیمیایی به خصوص با گاز SM را بوجود

عفونت در طی یک ماه اخیر می باشد. بیماران به طور منظم ویزیت شده و اطلاعات توسط پرسشگر جمع آوری می گردید. این اطلاعات شامل اطلاعات فردی مصدوم و نوع گاز شیمیائی در معرض، زمان و مدت برخورد، مدت ابتلا به آسم و نوع درمان دارویی جهت کنترل بیماری آسم، استفاده از دخانیات، استفاده از الکل و عدم وجود سابقه بستری شدن در بیمارستان در طی ۶ ماه اخیر مطالعه بود. سپس رادیوگرافی استاندارد قفسه سینه و در صورت نیاز سی تی اسکن با قابلیت تفکیک بالا و آزمایشات اسپیرومتري در مورد همه بیماران انجام می گرفت. نوع داروهای مصرفی مبتلایان به آسم شیمیائی در طی ۳ سال گذشته شامل داروهای استنشاقی فلوتیکازون (۷۵-۵۶٪)، بکلومتازون (۷۵-۵۶٪)، سالبوتامول (۹۲-۶۹٪)، سالمترول (۶۴-۴۸٪) و قرص پردینزولون خوراکی (۵۵-۴۱٪) و قرص تتوفیلین (۵۶-۴۲٪) بوده است.

۴۲ نفر بیمار آسماتیک مشابه (از نظر جنس و سن) به عنوان گروه کنترل (شاهد) انتخاب شدند. در این مورد سابقه های از برخورد شیمیائی وجود نداشت و بررسیهای بالینی مشابه گروه مورد انجام شد. رضایتمندی از تمامی بیماران گرفته شد. تستهای عملکردی (PTF) توسط دستگاه اندازه گیری حداکثر جریان رایت (Flow meter Wright's Peak) یا (Ferraris Medical Pocket Peak) ساخت انگلستان انجام شد. نمونه خون وریدی بدون بستن تورنیکه از ورید بیماران در وضعیت نشسته و در شرایط ناشتا گرفته شد. نمونه های خون به آزمایشگاه واحدی فرستاده شد. مقادیر طبیعی منیزیم سرم در مردان  $0.76-0.78$  mg/dL بود. اطلاعات جمع آوری شده توسط نرم افزار آماری SPSS نگارش ۱۷۵ تحلیل شد. تحلیل توصیفی بر روی اطلاعات انجام شده و آزمون T مستقل بر روی نمونه ها در دو گروه از نظر مقادیر منیزیم سرمی انجام گرفت. سطح معنی دار  $P < 0.05$  در بررسی آماری انتخاب شد.

#### یافته ها

۷۵ مصدوم آسماتیک در معرض تماس با گاز SM، با متوسط سن  $(10/15 \pm 46/78)$  سال در جامعه پژوهشی بودند. سطح متوسط سرمی منیزیم  $(19/19 \pm 17/96)$  میلی گرم بر دسی لیتر بود. هیپومنیزیمی در ۱۵٪ (۱۷۷۵) جمعیت مورد مطالعه یافت شد. مدت زمان متوسط ابتلا به آسم  $(790 \pm 6/57)$  (مقادیر متوسط جریان بازدمی (MEFR)  $(395/46 \pm 69/63)$ ) بود. ۴۲ نفر گروه شاهد، با متوسط سن  $(46/76 \pm 9/33)$  بودند. و مقادیر

یون منیزیم (Mg) اثرات شناخته شده متعددی بر روی دستگاه تنفسی بیماران مبتلا به آسم اعمال می کند که شامل: تثبیت سلولهای ماستسل (Mast cell) (۶)، شل شدن ماهیچه های صاف مجاری تنفسی (۷)، کاهش میزان افزایش پاسخ دهی برونشها در درخت تراکتوبرونشئال (۸)، بهبود عملکرد ریوی و ایجاد اثرات گشادکنندگی برونشها در درمان آسم حاد می باشد (۹). مطالعات اخیر نشان دهنده بروز بیماری آسم در میان قربانیان گاز SM میباشد (۱۰، ۱۱). مطالعات قبلی نیز معرف وجود کمبود یون منیزیم در بین بیماران مبتلا به آسم بود (۸، ۱۲). علت این امر میتواند ناشی از داروهای مورد استفاده در درمان بیماران آسماتیک از جمله آگونیستهای بتا (۲) و گلوکوکورتیکوئیدها باشد (۱۲، ۱۳). اما هنوز هیچ اطلاعاتی در مورد سطح سرمی منیزیم در بیماران آسمی مواجه شده با گاز SM موجود نمی باشد. هدف از این مطالعه مقایسه سطح سرمی منیزیم در میان مصدومین مبتلا به بیماری آسم که در معرض گاز SM قرار داشته اند با بیماران آسماتیک غیر شیمیائی و بررسی وضعیت منیزیم سرم در بین دو گروه اخیر می باشد. این بررسی برای اولین بار در دنیا و ایران انجام می شود.

#### مواد و روشها

پژوهش حاضر از نوع شاهد - موردی است که در سال ۲۰۰۳ در بیمارستان لقمان حکیم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران انجام شده است. ۷۵ بیمار آسماتیک داوطلب مرد که در تماس با گاز SM در طی جنگ ایران و عراق در بین سالهای ۱۹۸۸-۱۹۸۰ قرار گرفته بودند به صورت تصادفی و در طی معاینات دوره ای مصدومین شیمیائی انتخاب شدند. شرایط ورود به تحقیق شامل: احراز تماس با سولفورموستارد از طریق وجود تاریخچه برخورد با گاز SM، و داشتن تاییدیه رسمی آن که در زمان جنگ صادر شده است و همچنین داشتن حداقل یکی از ضایعات چشمی گاز SM (۷۸-۵۹٪)، و یا وجود صدمات پوستی شناخته شده ناشی از SM (۷۷-۵۰٪)، و ابتلاء به بیماری آسم براساس معیار جامعه قفسه سینه آمریکا (ATS) که با بازگشت پذیری FEV<sub>1</sub> (حجم بازدمی با فشار در دقیقه اول) و یا حداکثر جریان بازدمی PEF بیشتر از ۱۵٪ و تغییرات PEFR در طی شبانه روز بیشتر از ۲۰ بود. و همچنین وجود بیماری آسم با بیش از ۳ سال سابقه ابتلا، عدم وجود نئوپلازی (بدخیمی) و بیماری قلبی - عروقی، گوارشی، کلیوی و سابقه تشنج (۱۴، ۱۵). شرایط عدم ورود به تحقیق شامل: برونشکتازی، فیروز منتشر ریه و عدم وجود تاریخچه

نشانگر تفاوت قابل توجه در بین دو گروه مورد پژوهش می باشد ( $P < 0/05$ ). هیپومنیزیومی در هر دو گروه یافت گردید. گروه آسماتیک غیر شیمیایی دارای هیپومنیزیومی (۲۴٪) و گروه آسماتیک مواجه شده با گاز SM (۱۵٪) بود. کمبود منیزیوم در بیماری آسم در مطالعات پیشین نیز گزارش شده بود (۸، ۱۱). اما هنوز اطلاعاتی در مورد هیپومنیزیومی در بیماران آسماتیک شیمیایی شده با گاز SM گزارش نشده است. یون Mg چندین نقش از جمله بهبود عملکرد ریوی، کم کردن افزایش پاسخدهی برونشی (که مشخصه بیماری آسم است) و تثبیت سلولهای Mast Cell را در بیماران آسماتیک ایفا می کند (۶، ۷، ۸). و موجب کاهش میزان بستری شدن در بیمارستان و معلولیت ناشی از بیماری را کاهش میدهد (۸). نتیجه بررسی حاضر نیز کمبود منیزیوم در بیماران مبتلاء به آسم ناشی از تماس با گاز SM را نشان می دهد. در مجموع میتوان چندین علت احتمالی را در رابطه با کاهش میزان منیزیوم سرم در مصدومین شیمیایی مطرح کرد. داروهای دریافت شده در بیماران شیمیایی مشابه بیماران آسمی می باشد و داروهای مهمترین علل هیپومنیزیومی یافت شده در مطالعات قبلی است (۱۲، ۱۳) و نیز می تواند علت نتایج بدست آمده در این تحقیق باشد. فعال شدن گلوکوکورتیکوئیدها و مینرال کورتیکوئیدها باعث تعادل منفی منیزیوم در افراد داوطلب طبیعی میشود که بیشتر از طریق تداخل با جذب روده‌های منیزیوم اعمال اثر می کنند (۱۹). اختلالات استرسی به دنبال تروما (Post Traumatic Stress Disorders) نیز در مجروحین شیمیایی وجود دارد (۱۸) و شاید مکانیسمی توجیهی در وجود اختلال منیزیوم در مصدومین شیمیایی باشد. استرس چه بصورت هیجانی و یا فیزیکی یابروز تنگی نفس ناشی از آسم می تواند نیاز به Mg را افزایش دهد. استرس آزاد شدن کاتکولینها و کورتیکو سترئوئیدها را تشدید می کند و همچنین تحریک آدرنرژیک که موجب لیپولیز می گردند قادرند ترکیب شدن Mg با اسیدهای چرب آزاد را تشدید نمایند و سطح Mg را کاهش دهند. اپی نفرین بطور مشخص در افراد سالم منیزیوم پلاسما را کاهش میدهد. تمامی هورمونهای استرس با جذب Mg تداخل کرده و دفع ادراری آن را در جانوران مورد آزمایش افزایش می دهند (۲۰). میزان استرس قابل توجه در جمعیت شیمیایی ممکن است قسمتی از مکانیسم ایجاد شده در بروز هیپومنیزیومی باشد (۱۸-۲۰). واز علل دیگر می توان به هموستاز منیزیوم در رابطه با تنوع رژیم غذایی اشاره کرد. ۶ مطالعات نشان می دهد که وجود منیزیوم در رژیم غذایی

متوسط سطح سرمی منیزیوم ( $0/19 \pm 796$ ) میلی گرم بر دسی لیتر بود. هیپومنیزیومی در ۲۴٪ ( $0/42$ ) از موارد مشاهده شد. مقادیر متوسط جریان بازدمی ( $0/4 \pm 67/85$ ) بود. جدول ۱ معرف مشخصات هر دو گروه می باشد.

جدول ۱ - خصوصیات گروه مبتلایان به آسم ناشی از سولفور مستارد و گروه افراد آسماتیک غیر شیمیایی

| سطح معنی دار                  | گروه مبتلا به آسم غیر شیمیایی | گروه مبتلا به آسم ناشی از سولفور مستارد |
|-------------------------------|-------------------------------|---|
| تعداد بیماران/نفر             | ۴۲                            | ۷۵                                      |
| متوسط سن/سال                  | $46/76 \pm 9/33$ SD           | $46/78 \pm 10/15$ SD                    |
| متوسط میزان منیزیوم سرم mg/dl | $785 \pm 0/28$ SD             | $796 \pm 0/19$ SD                       |
| هیپومنیزیومی                  | ۲۴٪ $10/42$                   | ۱۵٪ $17/75$                             |
| مدت ابتلاء به آسم/سال         | $6/61 \pm 7/57$ SD            | $6/57 \pm 7/90$ SD                      |
| حد اکثر هوای بازدمی PEF       | $382/85 \pm 67/40$ SD         | $395/46 \pm 69/63$ SD                   |

بین میزان سطح سرمی منیزیوم در گروه مبتلایان به آسم ناشی از سولفور مستارد با آسم غیر شیمیایی تفاوت معنی دار قابل توجهی وجود داشت ( $P < 0/05$ ).

### بحث و نتیجه گیری

گاز SM یک سلاح شیمیایی جنگی است (۱، ۲، ۵). اثرات سمی این گاز مربوط به مقدار و مدت زمان مواجهه با آن می باشد. همچنین مقادیر اندک تماس با این گاز نیز باعث آسیب در ارگانهای هدف می گردد (۱۶). گاز SM بطور اولیه باعث ایتلیال سطح بدن را تحت تاثیر قرار می دهد و دستگاه تنفس، چشمها و پوست به ترتیب شیوع درگیر با اثرات سمی گاز SM می گردند و موجب بروز عوارض دیررس پس از گذشت زمان طولانی در ارگانهای هدف می شود (۲، ۴، ۱۱). مطالعات اخیر انجام شده توسط ایرانیان وجود بیماریهای آسم (۱۰، ۱۱)، برونشکتازی (۱۷)، بیماری مزمن انسدادی ریوی و بیماری فیروز منتشر ریوی را در قربانیان مواجه شده با این گاز نشان داده اند (۱۰، ۱۱). گلوکوکورتیکوئیدها و برونکودیلاتورها (آگونیستهای بتا۲) داروهای اصلی در درمان بیماری آسم می باشند. و اخیراً مواردی مبنی بر ایجاد هیپومنیزیومی پس از تجویز آگونیستهای بتا ۲ در بیماران آسماتیک گزارش شده است (۱۳). هدف از این مطالعه مقایسه مقادیر سطح سرمی منیزیوم در میان بیماران آسماتیک شیمیایی شده با گاز SM و بیماران آسماتیک غیر شیمیایی می باشد. نتایج بررسی حاضر

آسماتیک شیمیائی گردد. بطور خلاصه هیپومنیزی می در هر دو گروه مورد پژوهش یافت گردید. اما میزان در صد کمتر آن در افراد آسماتیک شیمیائی نسبت به آسماتیک غیر شیمیائی قابل تفسیر نمی باشد. و نیازمند به مطالعات آتی است.

### تشکر و قدردانی

مؤلف تشکر فراوان از قربانیان شیمیایی (جانبازان) و نیز آزمایشگاه پارسیان آرام را دارد.

باعث بهبود عملکرد ریوی و کاهش تحریک پذیری مجاری تنفسی می گردد (۲۱). عدم تعادل در رژیم غذایی، مانند بالا بودن چربی یا کلسیم میتواند کمبود Mg را تشدید نماید. وجود تفاوت‌های ژنتیکی افراد نیز میتواند بر مقادیر منیزیم سرمی تاثیر گذار باشد (۲۰). نتایج تحقیقات حاضر پیشنهادکننده نقش کمبود منیزیم در بیماران آسماتیک به خصوص در بیماران شیمیایی مبتلا به آسم می باشد تشخیص و درمان کمبود منیزیم می تواند باعث کاهش عوارض در گروه بیماران

## References

1. Mustard Agents. An overview of the sulfur and nitrogen mustard agents. [online]. <http://www.opcw.org/resp/html/mustard.html> . Accessed online from 26 June 2006.
2. Daniel J Dier, CBRNE - Vesicants, Mustard: Biologic warfare agents. <http://www.emedicine.com/emerg/topic853.html>. Accessed online from 26 June 2006.
3. Robert D. Iraq against the United Nations. wl.htm.
4. 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(11):1136-43.
5. Greenfield RA, Brown BR, Hutchins JB, Iandolo JJ, Jackson R, Slater LN, Bronze MS. Microbiological, biological, and chemical weapons of warfare and terrorism [SYMPOSIUM: BIOTERRORISM]. 2002; 323(6): 326-40.
6. Michael J, Dacey MJ. Hypomagnesemic disorders. *Crit Care Clin.* 2001; 17(1): 155-73.
7. Gourgoulanis KI, Chtziparaidis G, Chatzieftimiou A, Molyvdas PA. Magnesium as a relaxing factor of airway smooth muscles. *J Aerosol Med.* 2001; 14(3): 301 -7.
8. Alamoudi OS. Hypomagneseamia in chronic, stable asthmatics. Prevalance, Correlation with severity and hospitalization. *Eur Respir J.* 2000; 16(3): 427 -31.
9. Schenk P, Vonbank K, Schnack B, Haber P, Lehr S, Smertana R. Intravenous magnesium sulfate for bronchial hyperreactivity: a randomized, controlled, double - blind study. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69(5): 365 - 71.
10. Hussein k, Alavi S, Abdi AR. Reversibility of airflow obstruction in chronic obstructive pulmonary disease secondary to sulfur mustard gas injury. [online]. <http://www.pearl.sums.ac.ir/AIM/9924/hosseini9924.html>. Accessed online from 26 June 2006.
11. Emad A, Rezaian GR. The diversity of the effects. of sulfur mustard gas inhalation on respiratory system 10 years after a single, heavy exposure. Analysis of 197 cases. *Chest.* 1997; 112(3): 734-38
12. Alamoudi OS, Electrolyte disturbances in patients with chronic, stable asthma: effect of therapy. *Chest.* 2001; 120(2): 431-6.
13. KhinInani G, Parchani H, Toshniwal G. Hypomagnesaemia due to Beta 2- agonist use in bronchial asthma. *J Assoc Physicians India.* 1992; 40(5): 346-9.
14. Bethesda MD. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma [Publication No.92-3091]. New York: National Heart, Lung and Blood Institute, National Institute of Health, 1992

15. American Thoracic Society. Standard for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease(COPD) and asthma. Am Rev Respi Dis. 1987; 139:225-44.
16. Satu M, Somani James A, Romano J. Chemical Warfare Agents: Toxicity at Low Level, New York: Boca Raton, P: 245-60.
17. Hoseini K, Bagheri MH, Alavi S, Mostafavi H. Development of bronchectasis; Late sequela of mustard gas exposure. Imn J Med Sci. 1998; 23(3&4): 81-4.
18. Friedman MJ, Schnurr PP, McDonagh-Coyle A. Post- traumatic stress disorder in the Military veteran. Pschiatr Clin North Am.1994; 17(2): 265-77.
19. Lutwak L, Hurt C, Reid JM. Effect of corticoids on magnesium metabolism in man. Cli Re. 1961; 9:184-9.
20. Midred S. Consequences of magnesium deficiency on the enhancement of stress reaction: preventive and therapeutic implications. J Americ Colle Nutrition .1999; 13(5): 429-46.
21. Weiss S. Dietry magnesium, lung function, wheezing, and airway hyperreactivity in a random adult population sample. Lancet. 1994; 344 (8919): 357-62.

## Comparison of serum magnesium values among sulfur mustard induced asthma with non- chemical asthmatic in Iranian war victims

\*Agin K ; MD<sup>1</sup>

### Abstract

**Background:** Sulfur mustard as a chemical weapon was used during imposed war against I.R. Iran. We investigate the comparison serum magnesium values between sulfur mustard asthmatic victims and non-chemical asthmatic patients and magnesium status evaluates between two groups.

**Materials and methods:** Seventy-five consecutive and volunteers Patients with sulfur mustard –induced asthma were enrolled in the study. Confirmations of chemical exposure with sulfur mustard and involvement to asthma were documented by a definite criterion. Normal serum Mg value was 1.8-2.6 mg/dl.

**Results:** seventy- five patients as mustard exposure were selected with mean age (46.78±10.15). Mean Mg value was (1/96±0.19 ). Magnesium deficiency was found in 15% of the patients. The significant difference was found between two groups. (P<0.05).

**Conclusions:** Mg ion has significant roll in management and therapeutic of asthma disease. Reducing Mg level may be increased rate of hospitalization and morbidity. Considering Mg deficiency and diagnosis in MS induced asthma conduct to better results from management.

**Key words:** Asthma, Iranian, Hypomagnesaemia, Magnesium, Magnesium deficiency, Sulfur Mustard.

1- (\*Corresponding author) Assistant professor, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of lung diseases, Loghman Hakim hospital