

## Effect of Mustard Gas Exposure on Lid Margin Flora in Chronic Blepharitis: A Case Control Study

Karimian F, MD<sup>1\*</sup>; Baradaran-Rafie AR, MD<sup>1</sup>; Zarei-Ghanavati S, MD<sup>2</sup>; Jadidi K, MD<sup>3</sup>; Doozande A, MD<sup>1</sup>; Lotfi-Kian AR, PhD

<sup>1</sup>Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; <sup>2</sup>Mashad University of Medical Sciences, Mashad, Iran; <sup>3</sup>Baghiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

\*Corresponding author: karimianf@yahoo.com

**Purpose:** To evaluate the microbiological characteristics of lid margin flora in chronic blepharitis in individuals exposed to mustard gas in comparison to nonexposed patients.

**Methods:** In this case-control study, among 289 patients with documented ocular manifestations of mustard gas, 150 patients with clinical signs of blepharitis served as the case group. Microbiologic evaluation was conducted in these patients and compared to that of 100 unexposed patients with chronic blepharitis.

**Results:** In 150 patients with mustard gas exposure and chronic blepharitis, staphylococcus epidermidis (78%) and staphylococcus aureus (57%) were significantly higher than control group ( $P < 0.01$ ). Moreover, staphylococcus aureus had more resistance to common antibiotics in the case group. Fungi were isolated more frequently in cases compared with controls (30% vs. 4%,  $P < 0.01$ ). Cladosporium and Candida were the most common species.

**Conclusion:** Microbiological evaluation in patients with chronic blepharitis associated with mustard gas is significantly different from other patients. Staphylococcus spp, including strains resistant to Methicillin, and fungi were more frequently isolated in exposed patients. The relationship between microbial culture and the severity of ocular manifestations in mustard gas exposed cases warrants further investigation.

**Key words:** Mustard Gas, Chronic Blepharitis, Chemical Warfare Agent, Microbiological Study

• Bina J Ophthalmol 2011; 16 (3): 196-201.

Received: 28 December 2009

Accepted: 22 February 2010

### بررسی اثر گاز خردل بر فلور میکروبی لبه پلک جانبازان شیمیایی مبتلا به بلفاریت مزمن: مطالعه مورد شاهدهی

دکتر فرید کریمیان<sup>۱</sup>، دکتر علیرضا برادران رفیعی<sup>۲</sup>، دکتر سیامک زارعی قنواتی<sup>۳</sup>، دکتر خسرو جدیدی<sup>۴</sup>، دکتر مصطفی نادری<sup>۵</sup>، دکتر آزاده دوزنده<sup>۵</sup> و دکتر علیرضا لطفی کیان<sup>۱</sup>

**هدف:** بررسی فلور میکروبی لبه پلک جانبازان شیمیایی گاز خردل مبتلا به بلفاریت مزمن و مقایسه آن با سایر بیماران. **روش پژوهش:** در این مطالعه مورد شاهدهی، ۲۸۹ بیمار با تظاهرات چشمی مواجهه با گاز خردل معاینه شدند و افرادی که مبتلا به بلفاریت مزمن بودند مورد بررسی میکروبیولوژی قرار گرفتند. تعداد ۱۰۰ بیمار مبتلا به بلفاریت مزمن بدون سابقه مواجهه با گاز خردل نیز به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند.

**یافته‌ها:** تعداد ۱۵۰ نفر (۵۲ درصد) از مصدومین گاز خردل مبتلا به بلفاریت مزمن وارد مطالعه شدند. در بررسی میکروبیولوژی، فراوانی استاف اپیدرمیدیس (۷۸ درصد) و استاف اورئوس (۵۷ درصد) در گروه مورد به طور مشخص بیش‌تر از گروه کنترل بود ( $P < 0.01$ ). هم‌چنین نمونه کشت استاف اورئوس در گروه مورد از مقاومت بیش‌تری نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج برخوردار بود. در محیط کشت گروه مورد، انواع قارچ بیش از گروه کنترل کشت یافت (۳۰ درصد در مقابل ۴ درصد،  $P < 0.01$ ) و گونه‌های کلادوسپوریوم و کاندیدا شایع‌ترین انواع قارچ جدا شده بودند.

**نتیجه‌گیری:** فلور میکروبی لبه پلک جانبازان شیمیایی گاز خردل مبتلا به بلفاریت مزمن، با سایر بیماران متفاوت است و

گونه‌های مقاوم استافیلوکوک و قارچ در این گروه بیش‌تر یافت می‌شود. تعیین ارتباط بین نتایج کشت میکروبی و شدت تظاهرات چشمی نیازمند مطالعات بیش‌تر می‌باشد.

• مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۰؛ دوره ۱۶، شماره ۳: ۲۰۱-۱۹۶.

• پاسخ‌گو: دکتر فرید کریمیان (e-mail: karimianf@yahoo.com)

دریافت مقاله: ۷ دی ۱۳۸۸

تایید مقاله: ۳ اسفند ۱۳۸۸

۱- استاد - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۲- دانشیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- استادیار - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی مشهد

۴- استادیار - چشم‌پزشک - بخش چشم بیمارستان بقیه‌اله الاعظم

۵- چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی بهشتی

۶- دکترای علوم آزمایشگاهی - میکروبیولوژیست

تهران - پاسداران - بوستان نهم - خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی) - پلاک ۲۳ - مرکز تحقیقات چشم

## روش پژوهش

در این مطالعه مورد-شاهدی، فلور میکروبی لبه پلک بیماران مبتلا به بلفاریت مزمن با سابقه مصدومیت گاز خردل با سایر افراد مبتلا به بلفاریت مزمن و عدم تماس با گاز خردل مقایسه شد. فرم رضایت‌نامه توسط همه شرکت‌کنندگان تکمیل گردید.

## انتخاب بیمار

همه افراد گروه مورد در جنگ تحمیلی ایران و عراق بین سال‌های ۱۳۶۱ و ۱۳۶۶ دچار مواجهه با گاز خردل شده و مصدومیت آنان با مدارک مستدل توسط بنیاد جانبازان تایید شده بود.

معیار خروج شامل استفاده از هر نوع داروی آنتی‌بیوتیکی یا درمان بلفاریت در طی ۳ ماه قبل از نمونه‌برداری، استفاده از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی، دیابت یا هر نوع بیماری ناتوان‌کننده دیگر و استفاده از عدسی تماسی در سه ماه اخیر بود. به علت شیوع بالای خشکی چشم در جانبازان شیمیایی، ابتدا پانکتوم بسته و تارسورافی جانبی انجام شد؛ هم‌چنین اشک مصنوعی فاقد مواد نگه‌دارنده (Artelac, Bausch & Lomb) به عنوان جایگزین لایه اشکی تجویز گردید<sup>۴</sup>. از بین ۲۸۹ مصدوم با تظاهرات واضح چشمی، ۱۵۰ بیمار دچار علایم و نشانه‌های بلفاریت مزمن وارد مطالعه شدند. صد فرد ۳۰ تا ۵۰ ساله که با تشخیص بالینی بلفاریت مزمن به بیمارستان لبافی‌نژاد مراجعه نموده بودند نیز به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند.

## مقدمه

گاز خردل یک ماده شیمیایی سمی است که به منظور مقاصد نظامی اولین بار در تابستان سال ۱۹۱۷ میلادی طی جنگ جهانی اول مورد استفاده قرار گرفت. در سال‌های اخیر نیز در جنگ تحمیلی عراق بر علیه ایران، بیش از صد هزار ایرانی تحت تاثیر این ماده شیمیایی قرار گرفتند که یک سوم این افراد هم‌چنان از عوارض دراز مدت آن رنج می‌برند<sup>۱</sup>.

یکی از مهم‌ترین عوارض گاز خردل، درگیری چشمی است که در ۹۰-۷۵ درصد قربانیان بروز می‌کند<sup>۲</sup>. علایم چشمی به دو دسته حاد و مزمن تقسیم می‌شوند. نوع تاخیری شامل عوارض دیررس به صورت التهاب مزمن و مداوم می‌باشد که پس از یک دوره نهفته تظاهر می‌کند<sup>۳</sup>. بلفاریت مزمن و خشکی چشم اغلب در نوع دیررس مشاهده می‌گردند و تقریباً همه قربانیان به آن مبتلا هستند<sup>۴</sup>. اگرچه بلفاریت مزمن به عنوان عارضه خفیف گاز خردل شناخته می‌شود، اما گاهی به آزاردهنده‌ترین مشکل بیمار تبدیل می‌شود.

با توجه به عدم اطلاع کافی در مورد علت بروز این عارضه، نتیجه درمان نیز معمولاً ناامیدکننده است. عفونت‌های میکروبی می‌توانند به عنوان علت زمینه‌ای یا عامل همراه، نقش مهمی در بلفاریت مزمن داشته باشند. تشخیص و تعیین حساسیت عوامل میکروبی بلفاریت‌های مزمن منجر به تجویز رژیم‌های درمانی موثر خواهد گردید. براساس اطلاعات موجود، این اولین گزارش یافته‌های میکروبیولوژی بلفاریت مزمن در مصدومین گاز خردل می‌باشد.

## بررسی‌های بالینی

در همه مصدومین، معاینات چشم‌پزشکی توسط یک چشم‌پزشک با توجه خاص به علایم مواجهه با گاز خردل و بلفاریت مزمن انجام شد.

گاز خردل ملتحمه، لیمبوس و قرنیه را درگیر می‌نماید. ضایعات ملتحمه و لیمبوس شامل عروق غیرطبیعی (مارپیچ و یا تلانژکتاتیک)، نواحی ایسکمی لیمبوس و اسکار و درگیری قرنیه شامل اسکارهای سطحی و عمقی، نازکی قرنیه و عروق نابجای محیطی و رسوب شبه لیپید و هیالین درون استرومای قرنیه می‌باشد<sup>۴-۶</sup>. در این بررسی، در همه بیماران، تظاهرات مشخص آسیب ناشی از گاز خردل و نیز بلفاریت مزمن مشاهده گردید.

نشانه‌های بالینی که به عنوان معیار تشخیص بلفاریت مزمن در نظر گرفته شد عبارت بودند از: افزایش ضخامت پلک، رگ‌زایی و هیپرکراتینه شدن لبه پلک، فرورفتگی و شکاف لبه پلک، پرخونی و انسداد مجرای خروجی غدد میبومین، ترشحات صابونی غدد، پوسته‌پوسته شدن لبه پلک، تغییرات مزه (ریزش، تریکیازیس و مزه‌های شکسته و سفیدرنگ)، احتقان عروق ملتحمه و درگیری قرنیه (زخم‌های تحتانی نقطه‌ای، پانوس و اسکار). بیماران گروه مواجهه، علاوه بر بلفاریت خلفی (میبومینیت مزمن) دارای تظاهرات خفیف‌تر بلفاریت قدامی نیز بودند. در صورت وجود تغییرات آناتومیک و تغییر شکل لبه پلک، بیمار وارد مطالعه نمی‌شد.

## ارزیابی میکروبیولوژی

از لبه پلک فوقانی و تحتانی هر دو چشم به وسیله سوآپ استریل مرطوب با محلول سالین (BSS) بدون استفاده از بی‌حسی موضعی نمونه کشت تهیه شد. سوآپ دو نوبت از کانتوس داخلی به کانتوس خارجی به لبه پلک کشیده شد. در این حرکت سوآپ با مجرای اشکی برخورد نمی‌کرد تا فلور مجرا و کیسه اشکی اختلالی در نتایج کشت ایجاد ننماید. نمونه‌ها بلافاصله در محیط کشت خون و آگار شکلاتی جهت کشت هوازی و محیط خون بی‌هوازی و محیط آگار دکستروز سابوراد آغشته به کلرامفنیکل مخصوص کشت قارچ قرار گرفتند؛ سپس سوآپ‌ها درون محلول تیوگلیکولات گذاشته شدند. از آگار Corn meal با Tween ۸۰ به منظور تشخیص بهتر گونه‌های کاندیدا استفاده شد. جهت بررسی مستقیم باکتری‌ها، بر روی اسمیر رنگ‌آمیزی گرم انجام شد. علاوه بر آن، جهت مشاهده مستقیم قارچ‌ها، لام‌ها با محلول KOH و لاکتوفنول آماده شده و به وسیله میکروسکوپ بررسی گردید. محیط کشت

دکستروز آگار سابوراد در دمای ۲۵ تا ۳۰ درجه سانتیگراد (دمای اتاق) به مدت ۴ هفته نگهداری شد. سایر محیط‌های کشت در دمای ۳۵ درجه سانتی‌گراد قرار گرفتند. محیط‌های هوازی در محفظه‌های حاوی ۳ تا ۱۰ درصد دی‌اکسیدکربن نگهداری و در روزهای دوم، پنجم و هفتم بررسی شدند. محیط‌های بی‌هوازی نیز درون محفظه‌های مخصوص قرار گرفتند. محیط‌های تیوگلیکولات روزانه بررسی و پس از گذشت هفت روز یا در صورت بروز هر نوع کدورت، کشت دوم از آن‌ها تهیه شد.

کلونی‌های باکتری با آزمون‌های استاندارد آزمایشگاهی تشخیص داده شدند. حساسیت استافیلوکوک اورئوس نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های رایج توسط روش Bauer-Kerby disc در محیط آگار مولر هینتون تعیین گردید.

## روش‌های آماری

میزان کشت مثبت در هر گروه جداگانه بررسی و توسط آزمون کای مربع یا دقیق فیشر مقایسه گردید. میزان معنی‌دار آماری کم‌تر از ۵ درصد ( $P < 0.05$ ) در نظر گرفته شد.

## یافته‌ها

تعداد ۲۸۹ مرد با سابقه مصدومیت با گاز خردل معاینه شدند و ۱۵۰ نفر (۵۲ درصد) مبتلا به بلفاریت مزمن وارد مطالعه گردیدند. گروه کنترل شامل ۱۰۰ فرد با بیماری مشابه پلک و هماهنگ از نظر سن و جنس بودند. میانگین سن در گروه مواجهه ۴۱/۳ سال و در گروه کنترل ۴۰ سال و فاقد تفاوت آماری بود. همه بیماران دو گروه مرد بودند.

در گروه مواجهه، استاف اپیدرمیس در ۱۱۷ نفر (۷۸ درصد)، پروپیونه باکتریوم در ۹۶ نفر (۶۴ درصد)، استاف اورئوس در ۴۵ نفر (۳۰ درصد)، کورینه باکتریوم در ۴۲ نفر (۲۸ درصد) و استاف ساپروفیتیکوس در ۱۴ نفر (۹/۳ درصد) و سایر گونه‌های استاف در ۲۲ نفر (۱۴/۶ درصد) و میکروکوکوس در ۸ نفر (۵/۳ درصد) مشاهده شد.

شایع‌ترین گونه‌های باکتریایی که از گروه مورد و کنترل به دست آمد به ترتیب شیوع عبارت بودند از استاف اپیدرمیدیس، پروپیونه باکتریوم، کورینه باکتریوم، استاف ساپروفیتیکوس، استاف اورئوس، سایر گونه‌های استافیکوکوس و استاف ویریدنس (جدول ۱). در برخی بیماران، بیش از یک نوع ارگانسیم یافت شد. بنابراین مجموع موارد کشت مثبت بیش از تعداد بیماران و مجموع درصدها بیش از صد گردید. نتیجه کشت در ۵ مورد (۳/۳ درصد)

از گروه مبتلا و ۱۱ نفر (۱۱ درصد) از گروه کنترل منفی بود. مواجهه به طور معنی داری ( $P < 0.001$ ) بیش تر از گروه کنترل بود. میزان کشت مثبت استاف اورئوس و استاف اپیدرمیدیس در گروه

جدول ۱- مقایسه فلور میکروبی پلک بیماران مبتلا به بلفاریت مزمن در بیماران مبتلا به کراتوپاتی گاز خردل و گروه کنترل

میکروارگانیزم	گروه مواجهه با گاز خردل تعداد (درصد)	گروه کنترل تعداد (درصد)	میزان *P
استافیلوکوک اپیدرمیس	۱۱۷ (۷۸)	۵۷ (۵۷)	۰/۰۱
پروپیونه باکتریوم	۹۶ (۶۴)	۵۱ (۵۱)	۰/۵
استافیلوکوک اورئوس	۴۵ (۳۰)	۳ (۳)	۰/۰۰۱
کورینه باکتریوم	۴۲ (۲۸)	۳۲ (۳۲)	۰/۵
سایر گونه‌های استافیلوکوک	۲۲ (۱۴/۶)	۱۰ (۱۰)	۰/۵
استافیلوکوک ساپروفیتیکوس	۱۴ (۹/۳)	۱۵ (۱۵)	۰/۵
میکروکوکوس	۸ (۵/۳)	۰	۰/۵
قارچ	۴۵ (۳۰)	۴ (۴)	۰/۰۱

\* آزمون کای مربع

### بحث

سولفور خردل [Bis (2-Chlorethyl) Sulfide] یک ماده بسیار سمی است که به سرعت به درون سلول‌ها نفوذ می‌کند و باعث آلکلیله شدن اجزای سلولی به ویژه DNA، RNA، پروتئین‌ها و غشاهای لیپیدی می‌شود.<sup>۷</sup> این ترکیب با ایجاد رادیکال‌های آزاد، آسیب‌های وسیع تری نیز ایجاد می‌کند<sup>۸،۹</sup> و حتی موجب تخریب نوکلئوتیدها می‌شود.<sup>۱۰</sup> به علاوه، گاز خردل سبب آزاد شدن میانجی‌های التهابی می‌شود که مسوول ایجاد عوارض مزمن می‌باشند<sup>۱۱-۱۳</sup>. با این وجود بیماری‌زایی دقیق اثرات سمی این گاز به طور کامل مشخص نشده است.

گرچه گاز خردل به صورت حاد خاصیت کشندگی بالایی ندارد، اما با ایجاد عوارض شدید در طولانی مدت با افزایش مرگ و میر و کاهش کیفیت زندگی فرد مصدوم همراه است. این گاز بیش تر بر چشم، پوست و سیستم تنفس اثر می‌گذارد. چشم، حساس ترین عضو درگیر است و درگیری آن در ۷۵ تا ۹۰ درصد مصدومین دیده می‌شود<sup>۱۴</sup>. حساسیت چشم به اثرات سمی گاز خردل، به تمایل این گاز به حلالیت در لایه چربی اشک و تکثیر سریع سلول‌های اپی‌تلیوم قرنیه مربوط می‌باشد<sup>۱۴،۱۶</sup>.

بررسی حساسیت استاف اورئوس به آنتی‌بیوتیک‌ها در گروه مواجهه نشان داد که اکثر گونه‌ها به آمینوگلیکوزیدها (جتامایسین، آمیکاسین) (۹۷ درصد)، کلرامفنیکل (۹۱ درصد)، اریترومایسین (۸۶ درصد) و تتراسایکلین (۷۵ درصد) حساس هستند. در این گروه، کم‌ترین حساسیت نسبت به آگراسیلین دیده شد (۴۸ درصد) که مطرح‌کننده درجاتی از مقاومت نسبت به متی‌سیلین در این گونه‌ها می‌باشد. در گروه کنترل استاف اورئوس نسبت به همه آنتی‌بیوتیک‌های فوق حساسیت نشان داد.

در گروه مواجهه کشت مثبت قارچ نسبت به گروه کنترل [۴۵ نفر (۳۰ درصد) در مقابل ۴ نفر (۴ درصد)] بیش تر بود و بررسی مستقیم میکروسکوپی با نتایج کشت مطابقت داشت. براساس طبقه‌بندی قارچ‌ها، کلادوسپوریم‌ها شایع‌ترین قارچ به دست آمده از هر دو گروه مواجهه و کنترل بودند (به ترتیب ۸ درصد در مقابل ۲ درصد) ( $P < 0.005$ ). گونه کاندیدا (به غیر از کاندیدا آلبیکانس) بیش تر در افراد آسیب دیده با گاز خردل یافت شد (۶ درصد) ( $P < 0.005$ ). کاندیدا آلبیکانس از سه بیمار در گروه مواجهه به دست آمد ولی در هیچ کدام از نمونه‌های گروه کنترل یافت نشد (جدول ۲). در مجموع دو گروه، کاندیدا و کلادوسپوریوم از شیوع یکسانی برخوردار بودند.

جدول ۲- قارچ‌های به دست آمده از کشت لبه پلک گروه مواجهه با گاز خردل و سایر بیماران مبتلا به بلفاریت مزمن

گونه قارچ	گروه مواجهه	گروه کنترل	میزان P*
کلرادوسپوریوم	۱۲ (۸)	۲ (۲)	۰/۰۵
کاندیدا	۱۲ (۸)	۱ (۱)	۰/۰۵
آکرومونیوم	۶ (۴)	۰	۰/۵
آلترناریا	۳ (۲)	۰	۰/۵
استمفیلیوم	۳ (۲)	۰	۰/۵
پنسیلیوم	۳ (۲)	۰	۰/۵
نیگروسپورا	۳ (۲)	۰	۰/۵
آسپرژیلوس	۳ (۲)	۱ (۱)	۰/۵
کل	۴۵ (۳۰)	۴ (۴)	۰/۰۱

\* مقدار P براساس آزمون کای مربع

نمود. در مطالعه ما، نتایج کشت لبه پلک بیماران مبتلا به بلفاریت مزمن، در افرادی که با گاز خردل مواجهه داشتند در مقایسه با گروه عدم مواجهه کاملاً متفاوت بود.

استاف اپیدرمیدیس، پروپیونه آکنه و کورینه باکتریوم، شایع‌ترین جرم‌های میکروبی هستند که بر اساس مطالعات قبلی و هم‌چنین مطالعه ما، از لبه پلک بیماران مبتلا به بلفاریت مزمن (گروه عدم مواجهه با گاز خردل) به دست می‌آیند<sup>۱۶ و ۱۷</sup>. در گروه مصدومین با گاز خردل، نسبت به گروه شاهد، گونه‌های استاف با شیوع بیشتری در محیط کشت رشد کردند. سم این باکتری خاصیت لیپازی دارد<sup>۱۸ و ۱۹</sup>، که ممکن است در ایجاد تظاهرات چشمی آسیب‌دیدگان گاز خردل نقش داشته باشد. به علاوه این سموم با ایجاد هیدرولیز، موجب تحریک تکثیر گونه‌های استاف می‌شوند<sup>۲۰</sup>.

در این مطالعه، تفاوت قابل ملاحظه‌ای در میزان رشد قارچ‌ها به ویژه گونه کاندیدا، در نمونه‌های به دست آمده از جانبازان شیمیایی نسبت به گروه شاهد مشاهده گردید. در مطالعه Huber-Spitzy و همکاران<sup>۲۱</sup> بر روی بیماران مبتلا به درماتیت آتوپیک و بلفاریت مزمن، کشت مثبت گونه کاندیدا تنها در بیماران مبتلا به نوع زخم‌شونده (ulcerative) بلفاریت دیده شد. به نظر آنان، کاندیدا، تنها زمانی که با التهاب شدید همراه باشد، موجب این نوع بلفاریت می‌شود. از آنجایی که التهاب مزمن در جریان مواجهه با گاز خردل رخ می‌دهد، ممکن است گونه‌های کاندیدا عامل بلفاریت مزمن شدیدتر و مقاوم به درمان باشند.

تظاهرات چشمی را به سه گروه حاد، مزمن و تاخیری تقسیم می‌کنند<sup>۲</sup>. علائم تاخیری شامل تظاهرات پلکی- ملتحمه‌ای، لیمبال و قرنیه‌ای می‌باشد. بلفاریت مزمن، شکایت شایع قربانیان گاز خردل است. جوادی و همکارانش<sup>۴</sup> تظاهرات شایع مراحل نهایی آسیب با گاز خردل را به صورت اختلال عملکرد غدد میومین، خشکی چشم، ایسکمی لیمبوس، کاهش سلول‌های بنیادی و تغییرات قرنیه‌ای تشریح کردند. ایشان بلفاریت مزمن و خشکی چشم را در همه بیماران مشاهده نمودند. در مطالعه حاضر، بلفاریت مزمن در ۵۲/۹ درصد از بیماران مشاهده شد که این تفاوت میزان شیوع، احتمالاً به علت تفاوت در روش انتخاب بیمار می‌باشد. مطالعه جوادی<sup>۴</sup>، بر روی موارد شدید انجام شد به نحوی که اسکار و کدورت قرنیه در ۸۷/۵ درصد از بیماران مشاهده شد. برخلاف آن، در مطالعه حاضر کلیه مصدومین با علائم چشمی خفیف تا شدید بررسی شدند. در ضمن، این بیماران دارای تغییرات آتومیک ناشی از گاز خردل نبودند و تغییر فلور میکروبی لبه پلک آنان را نمی‌توان به اختلالات آتومیک ارتباط داد.

گرچه بلفاریت مزمن یکی از رایج‌ترین بیماری‌هایی است که چشم‌پزشکان با آن مواجه می‌شوند، تشخیص و درمان آن هم‌چنان نامشخص می‌باشد. بر اساس تجربه نویسندگان، درمان بلفاریت در قربانیان گاز خردل دشوارتر است که بخشی از آن مربوط به عدم اطلاع از علت اصلی بلفاریت مزمن در این بیماران می‌باشد. اولین بار Thygeson<sup>۱۵</sup>، کلونیزاسیون باکتری را به عنوان عامل بیماری‌زای بلفاریت مطرح و استفاده از آنتی‌بیوتیک‌ها را پیشنهاد

بر اساس نتایج مطالعه حاضر، مزمن بودن بلفاریت در مصدومین شیمیایی گاز خردل و مقاومت آنان نسبت به درمان می‌تواند به علت تغییر فلور میکروبی ایجاد گردد. شیوع بالاتر قارچ‌ها در این نوع بلفاریت مزمن، ممکن است موجب شکست درمان گردد. عامل دیگر عدم موفقیت درمان، مقاومت نسبی بیش‌تر گونه‌های استاف مربوط به مصدومین بوده که تعدادی از این گونه‌ها را می‌توان به عنوان استاف اورئوس مقاوم به متی‌سیلین (MRSA) در نظر گرفت. درمان بلفاریت در این موارد باید جدی‌تر تلقی شده و مدت بیش‌تری نیز ادامه یابد تا نتیجه مطلوب حاصل گردد. در زمینه استفاده از داروهای ضد قارچ در این بیماران شواهد کافی در دست نیست و مستلزم مطالعات بیش‌تر می‌باشد. پیشنهاد می‌گردد ارتباط بین شدت بلفاریت، نتایج کشت و تظاهرات بالینی سطح چشم، در مطالعات آتی مورد بررسی قرار گیرد.

تغییر محیط میکروبی و وجود میکروب‌های بیماری‌زا در فلور لبه پلک مصدومین گاز خردل را می‌توان به اثرات این گاز بر سیستم ایمنی موضعی و لایه اشکی نسبت داد<sup>۱۱-۱۳</sup>. تا زمانی که جزئیات بیش‌تری در مورد تغییرات سطح چشم بر اثر مواجهه با گاز خردل روشن نشود، این توجیه به صورت یک فرضیه باقی خواهد ماند. گاز خردل می‌تواند بر DNA باکتری یا قارچ اثرات جهش‌زا داشته و سبب فعال شدن آن‌ها شود که خود موجب تغییرات قابل توجه در فلور میکروبی و حساسیت نسبت به آنتی‌بیوتیک‌های مختلف می‌گردد. اثرات گاز خردل ممکن است ناشی از مواد حاصل از هیدرولیز باشد و مسبب تغییر نحوه رشد باکتری‌ها و قارچ‌ها و نیز تغییر در خصوصیات رشد و ساختار آنان شود. در قارچ‌هایی که در معرض گاز خردل قرار گرفته‌اند، افزایش فعالیت دهیدروژناز موجب افزایش تعداد و اندازه میتوکندری گردیده است.<sup>۲۲</sup>

#### منابع

1. United Nations Security Council. Report of the Mission Dispatched by the Secretary General to Investigate Allegations of the Use of Chemical Weapons in the Conflict Between the Islamic Republic of Iran and Iraq. April 25, 1988. S/19823 and S/19823/Addendum 1. New York: United Nations; 1988.
2. Hughes WF. Mustard gas injuries to the eyes. *Arch Ophthalmol* 1942;582-601.
3. Mann I. Delayed mustard gas-keratitis: a study of eighty-four cases of delayed mustard gas keratitis fitted with contact lenses. *Br J Ophthalmol* 1944;28:441-447.
4. Javadi MA, Yazdani S, Sajjadi H, Jadidi K, Karimian F, Einollahi B, et al. Chronic and delayed-onset mustard gas keratitis: report of 48 patients and review of literature. *Ophthalmology* 2005;112:617-625.
5. Etehad-Razavi M, Mahmoudi M, Hefazi M, Balali-Mood M. Delayed ocular complications of mustard gas poisoning and the relationship with respiratory and cutaneous complications. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34:342-346.
6. Solberg Y, Alcalay M, Belkin M. Ocular injury by mustard gas. *Surv Ophthalmol* 1997;41:461-466.
7. Papirmeister B, Gross CL, Meier HL, Petrali JP, Johnson JB. Molecular basis for mustard-induced vesication. *Fundam Appl Toxicol* 1985;5(6 Pt 2):S134-149.
8. Borak J, Sidell FR. Agents of chemical warfare: sulfur mustard. *Ann Emerg Med* 1992;21:303-308.
9. Banin E, Morad Y, Berenshtein E, Obolensky A, Yahalom C, Goldich J, et al. Injury induced by chemical warfare agents: characterization and treatment of ocular tissues exposed to nitrogen mustard. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:2966-2972.
10. Fox M, Scott D. The genetic toxicity of nitrogen and sulfur mustard. *Mutat Res* 1980;75:131-168.
11. Kurt EM, Schafer RJ, Broomfield CA, Kahler DW, Arroyo CM. Immunologic cytokine expression in human keratinocytes after exposure to sulfur mustard. *Int J Toxicol* 1996;12 Suppl2:32-33.
12. Kadar T, Turetz J, Fishbine E, Sahar R, Chapman S, Amir A. Characterization of acute and delayed ocular lesions induced by sulfur mustard in rabbits. *Curr Eye Res* 2001;22:42-53.
13. Kebriyaezadeha A, Mazaheria F, Keshavarsa M, Akhgaria M. The involvement of chemical mediators; substance-p and prostaglandins in ophthalmic effects of mustards. *Toxicology Letters* 1998;95:150-151.
14. Safarinejad MR, Moosavi SA, Montazeri B. Ocular injuries caused by mustard gas: diagnosis, treatment, and medical defense. *Mil Med* 2001;166:67-70.
15. Thygeson P. The etiology and treatment of blepharitis: a study in military personnel. *Arch Ophthalmol* 1946;36:445-477.
16. Groden LR, Murphy B, Rodnite J, Genvert GI. Lid flora in blepharitis. *Cornea* 1991;10:50-53.
17. Dougherty JM, McCulley JP. Comparative bacteriology of chronic blepharitis. *Br J Ophthalmol* 1984;68:524-528.
18. Dougherty JM, McCulley JP. Bacterial lipases and chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:486-491.
19. Shine WE, McCulley JP. Role of wax ester fatty alcohols in chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:3515-3521.
20. Shine WE, Silvany R, McCulley JP. Relation of cholesterol stimulated staphylococcus aureus growth to chronic blepharitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:2291-2296.
21. Huber-Spitzy V, Böhler-Sommeregger K, Arocke-Mettinger E, Grabner G. Ulcerative blepharitis in atopic patients. Is Candida Species the causative agent? *Br J Ophthalmol* 1992;76:272-274.