



جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی
معاونت درمان
دفتر ارتباطی فناوری، استاندارد سازی و تعریف سلامت
اداره استاندارد سازی و تدوین راهنمای سلامت

راهنمای بالینی

“پیشگیری، تشخیص و درمان آسیب های چشمی زودرس و تاخیری ناشی از تماس با گاز خردل”

“Clinical Practice Guidelines for Prevention, Diagnosis and Management of Early and Delayed-onset Ocular Complications Following Exposure to Mustard Gas”

واحد مدیریت دانش بالینی چشم

مرکز تحقیقات چشم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

مجری/مجریان طرح

دکتر محمدرضا جعفری نسب – دکتر سپهر فیضی

تاریخ ارائه: مهرماه ۱۳۹۴

پیشگفتار:

با توجه به سرعت حیرت‌انگیز پیشرفت علوم و تحقیقات پزشکی و فن‌آوری‌های جدید در جهان امروز و عدم امکان دسترسی و مطالعه معتبرترین و جدیدترین شواهد آن‌ها با توجه به محدودیت زمانی پزشکان، لزوم گردآوری، تألیف، بومی‌سازی و به‌روز رسانی راهنماهای بالینی برای تحقق دسترسی آسان و سریع فارغ‌التحصیلان به آخرین روش‌های درمانی تأیید شده توسط اساتید صاحب نظر بیش از پیش احساس می‌گردد.

راهنماهای بالینی، جدیدترین توصیه‌های عملیاتی استاندارد با پشتوانه مستند پژوهشی نقد شده (Critically Appraised Topic) می‌باشند، بدین معنی که مطالب آن در پس خود حداقل یک یا چند کار تحقیقاتی نقد شده را دارد و به سؤالات بالینی مشخص و شفاف از یک بیماری خاص به طور نظام‌مند پاسخ می‌دهند.

گاز خردل نخستین بار در جنگ جهانی اول مورد استفاده قرار گرفت. اما بیشترین مورد مصرف گاز خردل در سالهای اخیر به استفاده نیروهای نظامی عراق در جنگ عراق و ایران و مردم کرد عراق ما بین سال‌های ۱۹۸۳ و ۱۹۸۸ برمی‌گردد و یکی از تاسف‌بارترین فجایع آن کشته شدن حدود ۵ هزار نفر از مردم کرد، در روستای حلبچه می‌باشد. جذب گاز خردل از طریق سطح پوست، چشم، دستگاه تنفسی و بلعیدن می‌تواند آسیب در ارگانهای مختلف بدن را به همراه داشته باشد. به همین دلیل مواجهه با این ماده ممکن است منجر به عوارض متعددی در سیستم‌های مختلف بدن منجمله ریه، چشم و پوست گردد. اثرات تخریب‌کنندگی آن محدود به محل تماس نمی‌باشد و سلول‌ها و بافت‌های دورتر از آن ناحیه را نیز درگیر می‌نماید. به دلیل وجود سطح قابل دسترس مرطوب و موکوسی قرنیه و ملتحمه، همچنین حجم بالای فعل و انفعالات و فعالیت‌های متابولیکی فشرده سلول‌های اپیتلیال قرنیه، چشم حساسترین عضو به این گاز می‌باشد. با توجه به عوارض بالینی گاز خردل به سه فرم حاد، مزمن و تاخیری و تجربه منحصر بفرد کشور ایران در این زمینه و از طرف دیگر احتمال استفاده از گاز خردل در آینده، لزوم تدوین راهنمای بالینی در این زمینه که جنبه‌های پیشگیری، تشخیص، درمان و پیگیری بیماران در معرض را دربرگیرد، ضروری بنظر می‌رسید. در این راستا روند تدوین این راهنمای بالینی به سفارش مرکز مصدومین شیمیایی بنیاد شهید و امور ایثارگران و با نظارت اداره استانداردسازی و تدوین راهنماهای سلامت معاونت درمان وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی توسط واحد مدیریت دانش بالینی چشم مرکز تحقیقات چشم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در سال ۱۳۹۳ آغاز گردید.

خلاصه ای از روش کار:

ابتدا جهت یافتن راهنمای بالینی مورد استناد و همچنین طراحی سوالات بالینی پایگاههای اطلاعاتی و وب گاههای مرتبط مورد جستجو قرار گرفتند. اما راهنمای بالینی در این زمینه یافت نشد. سپس سوالات بالینی توسط اساتید (مجریان و همکاران) مطرح گردید و اجزای هر سوال بالینی [PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome)] مشخص و در جدول شماره ۱ وارد شد. در مرحله بعد برای یافتن شواهد لازم برای پاسخ دادن به هر سوال، واژه های کلیدی مرتبط در پایگاههای اطلاعاتی جستجو شدند و شواهد موجود استخراج گردیدند. در این راستا جستجوی جامع شامل مقالات با زبان انگلیسی و فارسی انجام شد. در عین حال مقالات مرتبط که در بنیاد شهید و امور ایثارگران ذخیره گردیده بودند نیز استخراج شدند. بنابراین بانکی از مقالات ایجاد گردید و جزییات مربوط به هر مقاله در جلسات متعدد، مورد نقد و بررسی قرار گرفت. در این مرحله سوالات مطرح شده در پروپوزال مجددا بررسی و در صورت لزوم یک سوال در قالب چند سوال جزئی تر مطرح شد. در مرحله بعد اطلاعات مربوط به هر مقاله در جدول شماره ۲ وارد شد.

سپس پاسخ سوالات براساس شواهد موجود و با در نظر گرفتن معیارهای مزیت بالینی شامل هزینه، منافع و عوارض جانبی و اثربخشی در قالب توصیه های بالینی تدوین و در جدول شماره ۳ درج گردیدند. برای بومی سازی هر یک از توصیه ها براساس سه معیار ۱- قابلیت به کارگیری (وجود تجهیزات مورد لزوم ، مهارت استفاده از این تجهیزات و Affordability بیمار برای تهیه آنها) ۲- تعمیم پذیری (میزان تشابه خصوصیات بیماران و نوع بیماری و مداخله آنها با شواهد مطالعه شده) و ۳- قابلیت پذیرش (ترجیح بیمار، قبول عرف و فرهنگ جامعه و تحمل پروتکل درمانی توسط بیمار) مجددا مورد بررسی و بازبینی قرار گرفته و در صورت لزوم متن توصیه اصلاح و در جدول شماره ۴ وارد شد.

نهایتا پس از طی مراحل مذکور، توصیه های گروه بومی سازی راهنمای بالینی تدوین گردیدند.

سپس توصیه های راهنمای بالینی به همراه یک راهنما و جداول مربوط به هر توصیه (شواهد پشتیبان) جهت نمره دهی و ارائه شواهد پشتیبان تکمیلی، برای اساتید صاحب نظر در زمینه ضایعات چشمی در جانبازان شیمیایی کل کشور ارسال شد. از اساتید محترم خواسته شد با عنایت به معیارهای مزیت بالینی و بومی سازی، میزان مناسب بودن هر توصیه را با نمره ۹-۱ مشخص نمایند و اگر شواهدی بیشتر از آنچه ضمیمه شده است می شناسند که می تواند باعث تغییر مضمون توصیه گروه شود، آن را در صفحه ملاحظات با ذکر شماره توصیه و همچنین خلاصه مقاله ارائه فرمایند. (Consensus)

اساتید صاحب نظر در این زمینه در کل کشور، طبق مدل Rand نمره دهی را انجام دادند. سپس نمره ها آنالیز و میزان توافق برای هر توصیه مشخص گردید.

اساتید اجماع در مورد کلیه توصیه ها توافق داشتند اما پیشنهاداتی برای اصلاح و ویرایش توصیه ها توسط اساتید مطرح شده بود. بنابراین کلیه توصیه ها مجددا بررسی و براساس پیشنهادات مذکور ویرایش و بازبینی شدند. نهایتا راهنمای بالینی "پیشگیری، تشخیص و درمان آسیب های چشمی زودرس و تاخیری ناشی از تماس با گاز خردل" در سه بخش اصلی "پیشگیری، صدمات چشمی مرحله حاد تماس با گاز خردل و صدمات چشمی مرحله مزمن و تاخیری تماس با گاز خردل" در قالب ۹۸ توصیه تدوین گردید.

اسامی گروه تدوین کننده:

نام و نام خانوادگی	شغل	درجه علمی	نوع همکاری
دکتر محمد علی جوادی	رئیس واحد مدیریت دانش بالینی (چشم پزشکی – فلوشیپ قرنیه)	استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	همکار
دکتر ژاله رجوی	معاون علمی و پژوهشی واحد مدیریت دانش بالینی (چشم پزشکی – فلوشیپ استراییسم)	استاد دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	همکار
دکتر محمد رضا صدیقی مقدم	رئیس مرکز مصدومین شیمیایی بنیاد شهید و امور ایثارگران	- دکتری پزشکی عمومی - دوره مدیریت عالی بهداشت عمومی (MPH)	همکار
دکتر محمدرضا جعفری نسب	چشم پزشکی – فلوشیپ قرنیه	دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	مجری
دکتر سپهر فیضی	چشم پزشکی – فلوشیپ قرنیه	استادیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	مجری
دکتر خسرو جدیدی	چشم پزشکی – فلوشیپ قرنیه	دانشیار دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله	همکار
دکتر محمود بابایی	چشم پزشکی	استادیار دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله	همکار
خانم ساره صافی	مدیر اجرایی (کارشناسی ارشد بینایی سنجی- دانشجوی دکتری تخصصی پژوهش)	کارشناس ارشد اپتومتری (دانشجوی دکتری تخصصی پژوهش) دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	همکار و مدیر اجرایی
دکتر آرمین شیروانی	مشاور اداره استاندارد سازی و تدوین راهنماهای سلامت وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی	دکتری پزشکی عمومی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	همکار
دکتر حسین ضیایی	معاون اجرایی (چشم پزشکی – فلوشیپ اکولوپلاستیک و استراییسم)	دانشیار دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	معاون اجرایی
خانم بهاره خیری	کارشناس ارشد آمار زیستی	دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	همکار
خانم مژگان پاک بین	کارشناس ارشد بینایی سنجی	کارشناس ارشد بینایی سنجی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی	همکار
خانم شیرین محبی خو	کارشناس جستجوی مقالات	کارشناس روانشناسی دانشگاه آزاد اسلامی	همکار
خانم سهیلا خوش نشین	تایپیست	کاردانی تکنولوژی آموزشی	همکار

اساتیدی که در اجماع (Consensus) شرکت نمودند، به شرح ذیل می باشند:

- بیمارستان امیرالمومنین (ع) اصفهان: دکتر شهریار هنجانی
- دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج): دکتر مصطفی نادری
- دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز: دکتر محمودرضا پناهی بزاز
- دانشگاه شاهد: دکتر حسن قاسمی
- دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی:
 - دکتر علیرضا برادران رفیعی
 - دکتر محمد قاسمی برومند
 - دکتر محمد علی جوادی
 - دکتر سیامک دلفزا
 - دکتر حسین محمد ربیع
 - دکتر فرید کریمیان
- دانشگاه علوم پزشکی شیراز: دکتر رامین صلوتی
- دانشگاه علوم پزشکی مشهد: دکتر سیامک زارعی قنواتی

■ خلاصه راهنمای بالینی



■ مقدمه

- تاریخچه گاز خردل

گاز خردل برای اولین بار در سال ۱۸۸۶ توسط Meyer تولید شد و برای نخستین بار در ۱۲ جولای سال ۱۹۱۷ در یک منطقه جنگی، نزدیک شهر Ypres در جنوب بلژیک و طی ۱۰ روز حمله نیروهای آلمانی حدود یک میلیون گلوله توپ حاوی سولفور موستارد به عنوان سلاح شیمیایی به سمت یگان‌های ارتش متفقین شلیک گردید.^{۱-۳} از آن زمان تاکنون بیشتر از ۸۰ درصد ضایعات شیمیایی ثبت شده در انسان مربوط به استفاده این ماده در جنگ بوده است. در عملیات نیروهای نظامی ایتالیا بر علیه مدافعان بی دفاع بومی کشور اتیوپی از سال ۱۹۳۵ تا ۱۹۳۶، ارتش این کشور به میزان گسترده‌ای از گاز خردل استفاده نمود. اما در جنگ جهانی دوم با وجود به کارگیری گسترده سلاح‌های شیمیایی از سولفور موستارد استفاده نشد.

در دسامبر سال ۱۹۴۳ یک کشتی حامل مقادیر فراوان گاز خردل متعلق به نیروهای متفقین در بندر شهرباری (Bari) ایتالیا منفجر گردید و در اثر انتشار ماده سمی به اطراف، بیش از ۶۰۰ نفر تلفات بر جای گذاشت. پس از جنگ جهانی دوم، گزارش‌هایی مبنی بر کاربرد گاز خردل منتشر شده است. استفاده نیروهای نظامی مصر از سولفور موستارد در یمن (۱۹۶۳-۱۹۶۷) از موثق‌ترین این موارد بوده است. بیشترین مورد مصرف سولفور موستارد در سالهای اخیر به استفاده نیروهای نظامی عراق در جنگ عراق و ایران و مردم کرد عراق ما بین سال‌های ۱۹۸۳ و ۱۹۸۸ برمی‌گردد.^۴ در یکی از تاسف‌بارترین آن‌ها حدود ۵ هزار نفر از مردم کرد، در روستای حلبچه کشته شدند.^{۵-۶}

- تعریف و مشخصات گاز خردل

گاز خردل ماده‌ای است تاول‌زا که به دو شکل سولفور موستارد، یعنی نوع تقطیر شده و نیتروژن موستارد (HN2) به عنوان عوامل شیمی درمانی در درمان انواع بیماری‌های پوستی مورد استفاده قرار گرفته است.^۱

در گذشته نوع رقیق شده در درمان موضعی پسوریازیس و مایکوزیس کاربرد داشته است، ولی به علت عوارض جانبی شدید، مصرف پزشکی آن کنار گذاشته شده است. امروزه با به کارگیری تجهیزات و روش های پزشکی جدید که عوارض کمتر و اثرات درمانی موثرتری دارند، استفاده از سولفور موستارد در درمان این گروه از بیماران منع شده است. اما گاهی از نیتروژن موستارد در شیمی درمانی برخی از سرطان ها مثل لنفوم جلدی استفاده می شود.^{۸-۷،۴} همچنین پژوهش هایی برای درمان آلوشیا آریتا، هیستوسیتوز سلولهای لانگرهانس پوست سر، پسوریازیس و مایکوزیس قارچی با استفاده از این ماده انجام گرفته است.

مشخصات دارو شناسی: ماده اولیه گاز خردل، کاهی رنگ، روغنی با بوی پیاز، سیر و خردل می باشد که نام آن نیز از همین رو انتخاب شده است.^۹ به سختی در آب حل می شود. (۰/۰۷ درصد در دمای ۱۰ درجه سانتیگراد) قابلیت حل شدن آن در حلال های آلی، مواد قابل اشتعال و روان کننده ها بسیار زیاد است. گستره رنگ آن از زرد روشن تا قهوه ای تیره است. فرآریت کم همراه با حلالیت پایین در آب، باعث پایداری طولانی مدت آن بر روی سطح زمین می شود. سطح زمین و کلیه اشیای مستقر بر روی آن از جمله مواد غذایی، مواد نفوذ پذیر، سطوح با پوشش رنگی یا لاکی که به سولفور موستارد آلوده شده اند، به ویژه اگر آب و هوای آن قسمت سرد و مرطوب باشد، برای مدت زمانی طولانی این آلودگی را در خود نگاه خواهند داشت. حل شدن آن در مواد نفوذ ناپذیر مثل بعضی از انواع پلاستیک و لاستیک غلظت این ماده شیمیایی را افزایش داده و باعث می شود که فرآیند رفع آلودگی آن دشوارتر شود. به دلیل باقی ماندن طولانی گاز خردل پس از انتشار در محیط. ارتش آمریکا آن را جزو مواد شیمیایی با ماندگاری طولانی طبقه بندی می کند.^۱

اساساً گاز خردل از دو نوع ماده شیمیایی تشکیل شده است:

۱. سولفور موستارد $[S(CH_2-CH_2-Cl)_2]$ یا $(2,2'-dichlorethyl sulphide; HD)$

۲. نیتروژن موستارد $(N-methyl-2,2'-dichlorodiethylamine; HN2)$

سولفور موستارد مدت طولانی‌تری به صورت فعال باقی می‌ماند و استفاده از آن به عنوان سلاح شیمیایی رایج‌تر است. نیتروژن موستارد که در جریان جنگ جهانی دوم تولید شد سمی‌تر است، اما برای استفاده به عنوان سلاح شیمیایی نامناسب است.^{۱۱-۱۰، ۶، ۳} نیتروژن موستارد از نظر شیمیایی و سم شناسی ارتباط نزدیکی با سولفور موستارد دارد و اخیراً با نام موستاژن (عامل بوجود آورنده موستارد) و به عنوان ماده‌ای با قابلیت کاربری در مقوله شیمی درمانی شناخته می‌شود.^۶ عبارت رایج «گاز خردل» در حقیقت به دلیل اینکه این ماده به شکل ریز قطره‌های روغنی شکل مشاهده می‌شود، اشتباهاً به کار برده می‌شود.^{۱۲}

با در نظر گرفتن معیار دوز کشندگی ۵۰ درصد جمعیت نمونه آزمایشگاهی (Lethal Dose, 50%; LD50)، سمیت گاز خردل به عنوان یک عامل ایجاد کننده ناتوانی و معلولیت نسبت به قابلیت کشندگی آن از درجه اهمیت بیشتری برخوردار است.^{۱۳-۱۲} دوز کشندگی ۵۰ درصد برای نمونه انسانی وقتی که بلعیده شود ۲۰۰ میلی گرم و وقتی که برای یک مدت زمان طولانی بر روی سطح پوست بدون پوشش قرار گیرد، ۵-۴ گرم و وقتی که از طریق تنفسی وارد شود ۱۵۰۰ میلی گرم در دقیقه به ازای هر متر مکعب، محاسبه شده است. گاز خردل در دمای پایین ترکیبی پایدار است که بر روی پارچه یا سطح زمین ماه‌ها می‌تواند باقی بماند. در تماس با پوست بدن ۸۰ درصد آن تبخیر شده و ۲۰ درصد آن جذب می‌شود، نیمی از این مقدار داخل پوست باقی مانده و مابقی آن به صورت سیستمیک در بدن جذب می‌شود.^۳ بنابراین در یک مواجهه طولانی مدت دوز بالایی از بخار سولفور موستارد به مقدار ۱۰۰۰-۱۰۰۰۰ میلی گرم در دقیقه بر هر متر مکعب یا اگر به صورت مایع باشد ۱۰۰-۴۰ میلی گرم در سانتیمتر مکعب مسمومیت‌های سیستمیک چشمگیری را ایجاد خواهد نمود. هرگونه افزایش درجه حرارت در دمای محیط باعث افزایش نفوذ آن خواهد شد. به علاوه به علت هیدرولیزاسیون که توسط ارگان‌های بدن بر روی سولفور موستارد انجام می‌گیرد این ماده تنها در دوزهای بسیار بالا می‌تواند عوارض سیستمیک بر جای بگذارد.^{۱۴}

اندازه‌گیری تغییرات بیوشیمیایی موجود در مایعات بدن (همانند اشک و زلالیه) ابزاری برای ارزیابی آسیب‌های ایجاد شده توسط سولفور موستارد حتی قبل از بروز علائم بالینی می‌باشد. تجمع پروتئین در

مایعات بدن ۴-۶ ساعت پس از مواجهه افزایش می‌یابد و پس از ۲۸ ساعت شروع به کاهش می‌کند. این افزایش به همراه ارتشاح لنفوسیت‌ها نشانگر واکنش‌های التهابی است. گلوکاتیون موجود در مایعات بدن (در اشک و زلالیه) در ابتدای مراحل مواجهه با سولفور موستارد با الگوی مشابه‌ای تغییر می‌یابد.^{۱۵-۱۶} سولفور موستارد توسط پایه نیتروژنی خود باعث ایجاد پیوندهای متقاطع مابین دو رشته DNA و ایجاد آلکیلاسیون می‌شود. قسمت اصلی آلکیلاسیون شونده، مربوط به نیتروژن آزاد گوانین است.^{۱۷} این واکنش باعث ناهنجاری کروماتیدی، بازدارندگی عملکرد DNA و RNA، سنتز پروتئین و متوقف شدن چرخه سلولی شده و در نهایت منجر به مرگ سلولی می‌شود.^{۲۲-۲۳، ۱۸}

محصولات آلکیله شده سولفور موستارد با DNA، پروتئین‌ها (برای مثال هموگلوبین و آلبومین) و متابولیت‌های موجود در ادرار به عنوان اهدافی مناسب برای تشخیص مواجهه انسان با سولفور موستارد به تایید رسیده‌اند.^{۲۳-۲۷} متابولیت‌های ادراری به آسانی قابل دستیابی می‌باشند، اگرچه سرعت بالای از بین رفتن آنها، کاربرد آنها را در مطالعات گذشته‌نگر محدود می‌نماید. اتصال خردل به ماکرومولکول‌هایی مثل پروتئین‌ها، علائم بیولوژیک مربوط به مواجهه قدیمی‌تر (حتی تا چند ماه قبل) را می‌تواند نشان دهد.^{۲۸-۲۹} اتصال آن به DNA را می‌توان در ادرار، نمونه‌های پوست و خون تشخیص داد.^{۳۰-۳۴}

پاتوفیزیولوژی: گاز خردل فقط بافت‌های زنده را تخریب می‌کند و مکانیسم دقیق آن نیز هنوز مشخص نشده است. نظریه‌هایی که برای توضیح این موضوع بیان شده است شامل رهاسدن هیدروکلریک اسید داخل سلولی، شکل‌گیری ترکیبات جدید که به مانند عوامل آلکیله‌کننده عمل می‌نمایند و در نهایت مشتقات اکسیدکننده می‌باشد که در مجموع باعث ایجاد آسیب‌های سلولی خواهد شد.^{۳۵-۳۸، ۹، ۷}

جذب گاز خردل از طریق سطح پوست، چشم، دستگاه تنفسی و بلعیدن می‌تواند آسیب در ارگان‌های مختلف بدن را به همراه داشته باشد. به همین دلیل مواجهه با این ماده ممکن است منجر به بروز عوارض

متعدد در سیستم‌های مختلف بدن منجمله ریه، چشم و پوست گردد. از این رو اثرات تخریب‌کنندگی آن محدود به محل تماس نمی‌باشد و سلول‌ها و بافت‌های دورتر از آن ناحیه را نیز درگیر می‌نماید.

اثرات مخرب پیشرونده مربوط به استفاده از این ماده شیمیایی با یک فاصله زمانی ۱۵ الی ۲۰ ساله پس از آلودگی افراد تشخیص داده می‌شود.^{۳۹-۴۰} سولفور موستارد ماده‌ای تاول‌زا با اثرات التهابی شدید بر روی بافت‌های زنده از قبیل پوست، مخاط غشایی، چشم‌ها و راه‌های تنفسی می‌باشد. تولید ارزان قیمت و آسان، نگهداری آسان و ماهیت سمی این ماده آن را به یک تهدید جهانی تبدیل کرده است. به دلیل ماهیت مخرب به همراه کمیاب بودن پادزهر موثر بر آن، گروهی از متخصصین این ماده شیمیایی را جزو مخربترین سلاح‌های شیمیایی طبقه بندی می‌نمایند.^{۳۹-۴۰}

فرم‌های بالینی: به دلیل وجود سطح قابل دسترس مرطوب و موکوسی قرنیه و ملتحمه، همچنین حجم بالای فعل و انفعالات و فعالیت‌های متابولیکی فشرده سلول‌های اپیتلیال قرنیه، چشم حساسترین عضو به سولفور موستارد می‌باشد.^{۴۱}

پس از مرحله حاد سه سیر متفاوت ممکن است ایجاد شود که عبارتند از:^۵

الف) بهبودی کامل

ب) ادامه روند ضایعه به صورت التهاب مزمن (Chronic course)

ج) ظهور مجدد ضایعات پس از یک دوره نهفته متغیر "نوع تاخیری" (Delayed type)

برخلاف ضایعات در مرحله حاد، ضایعات نوع مزمن و تاخیری باعث کاهش پیشرونده دید در مصدومین شیمیایی شده و حتی می‌تواند منجر به نابینایی شود.^{۴۲-۴۵} در نوع مزمن مصدوم از علائمی چون فتوفوبی، احساس خشکی چشم و جسم خارجی شکایت می‌کند و در معاینه خراش‌های میکروسکوپی در سطح قرنیه، ایسکمی ناحیه لیمبوس و گاهی عروق نابجا در محیط قرنیه مشاهده می‌شود.^{۴۷-۴۹} نفوذ عروق غیر طبیعی به محیط قرنیه منجر به آگزودای لیپیدی و رسوب آمیلوئید در قرنیه می‌شود. کاهش حس قرنیه،

صدمه عروق ناحیه لیمبوس و خراش های راجعه قرنیه منجر به نامنظمی سطح قرنیه توام با نازک شدگی استروما می گردد.^{۴۹-۴۵، ۴۸} آسیب ناحیه لیمبوس منجر به کاهش سلولهای بنیادی ناحیه لیمبوس می شود و همچنین صدمه سلولهای ترشح کننده موسین اشک (goblet cells) منجر به کاهش ترشح اشک می شود که عمده ترین شکایت مصدوم در مرحله مزمن و نوع تاخیری می باشد.^{۵۰} تظاهرات دیررس پس از یک دوره نهفته بین یک تا ۴۰ سال بعد از تماس اولیه ایجاد می شود و علیرغم گذشت ۲۷ سال از پایان جنگ عراق و ایران همچنان شاهد بروز موارد جدید از ضایعات تاخیری هستیم.^۹

عوارض ناشی از نوع تاخیری تقریباً در ۰/۵ درصد افرادی که در زمان اولین مواجهه دچار آسیب شدید شده اند، دیده می شود.^۹

- اپیدمیولوژی و شیوع

برطبق آمار ارایه شده توسط مرکز مصدومین شیمیایی بنیاد شهید و امور ایثارگران، در حال حاضر ۴۶۸۴۵ جانباز شیمیایی چشمی در کشور ثبت شده است و برطبق پروتکل درجه بندی شدت صدمات چشمی که چند سال پیش تهیه شده است، حدود ۹۹/۳۵ درصد (۴۶۵۴۱ نفر) مبتلا به صدمات شیمیایی چشمی خفیف، ۰/۳۹ درصد (۱۸۶ نفر) مبتلا به صدمات شیمیایی چشمی متوسط و ۰/۲۵ درصد (۱۱۸ نفر) مبتلا به صدمات شیمیایی چشمی شدید می باشند. تعداد جانبازان شیمیایی چشمی به تفکیک استانها به شرح زیر می باشد:

تعداد جانبازان شیمیایی چشم				نام استان
تعداد کل	شدید	متوسط	خفیف	
۶۱۶	۳	۳	۶۱۰	اردبیل
۵۲۳۸	۲۲	۳۰	۵۱۸۶	اصفهان
۸۳۰	۱	۴	۸۲۵	البرز
۶۸۳	۱	۲	۶۸۰	ایلام
۱۳۲۴	۵	۱۲	۱۳۰۷	آذربایجان شرقی
۱۳۷۷	۲	۱۲	۱۳۶۳	آذربایجان غربی
۶۵۵	۰	۲	۶۵۳	بوشهر
۳۳۲۰	۱۶	۱۰	۳۲۹۴	تهران بزرگ
۸۱۷	۵	۲	۸۱۰	چهار محال و بختیاری
۳۰۸	۰	۱	۳۰۷	خراسان جنوبی
۳۳۱۶	۴	۲۴	۳۲۸۸	خراسان رضوی
۵۸۱	۰	۳	۵۷۸	خراسان شمالی
۲۴۲۳	۵	۲	۲۴۱۶	خوزستان
۳۷۲	۱	۱	۳۷۰	زنجان
۸۴۰	۲	۱	۸۳۷	سمنان
۳۸۲	۰	۳	۳۷۹	سیستان و بلوچستان
۱۴۵۳	۲	۴	۱۴۴۷	شهرستانهای استان تهران
۳۱۸۶	۱۵	۹	۳۱۶۲	فارس
۴۵۱	۰	۰	۴۵۱	قزوین
۱۴۰۶	۵	۵	۱۳۹۶	قم
۶۲۷	۳	۴	۶۲۰	کردستان
۳۰۷۷	۶	۱۸	۳۰۵۳	کرمان
۱۳۱۰	۱	۶	۱۳۰۳	کرمانشاه
۱۷۰۵	۵	۵	۱۶۹۵	کهگیلویه و بویر احمد
۱۱۶۶	۰	۵	۱۱۶۱	گلستان
۱۰۴۴	۰	۳	۱۰۴۱	گیلان
۸۱۸	۱	۰	۸۱۷	لرستان
۳۲۹۷	۶	۵	۳۲۸۶	مازندران
۱۶۶۹	۳	۳	۱۶۶۳	مرکزی
۱۸۷	۱	۲	۱۸۴	هرمزگان
۱۷۴۲	۲	۴	۱۷۳۶	همدان
۷۲۵	۱	۱	۷۲۳	یزد

– اهمیت موضوع

متأسفانه در حال حاضر درمان قطعی برای کراتیت مزمن و تاخیری ناشی از گاز خردل وجود ندارد.

درمان هایی که در حال حاضر استفاده می شوند، بیشتر جنبه بهبود علائم دارند.^{۴۸،۵۱}

از آنجایی که با گذشت سالهای زیاد از زمان جنگ هنوز شاهد موارد جدیدی از کراتیت تاخیری ناشی از تماس با گاز خردل هستیم و همچنین نبود یک پروتکل درمانی واحد و عدم آشنایی اکثر چشم پزشکان با تظاهرات بالینی و درمان این ضایعات و از طرف دیگر احتمال استفاده از گاز خردل در آینده، این ضرورت احساس می شد که راهنمای بالینی با رویکرد پیشگیری، تشخیص، درمان و پیگیری صدمات چشمی ناشی از گاز خردل تدوین و در اختیار مراکز درمانی قرار گیرد. امید است با بکارگیری توصیه های این راهنمای بالینی پیشگیری، تشخیص، درمان و پیگیری صدمات چشمی ناشی از گاز خردل براساس بالاترین شواهد موجود که به تایید اساتید صاحب نظر رسیده است، به بهترین نحو انجام گیرد.

– سوالات بالینی

- نحوه پیشگیری از ضایعات چشمی در زمان تماس با گاز خردل چگونه می باشد؟
- علائم آسیب چشمی حاد تماس با گاز خردل کدام است؟
- درمان ضایعات مرحله حاد چگونه است؟
- علائم آسیب چشمی مزمن تماس با گاز خردل کدام است؟
- درمان ضایعات مرحله مزمن چگونه است؟
- علائم بیماران مرحله تاخیری کدام است؟
- درمان ضایعات مرحله تاخیری چگونه است؟

■ منابع بخش مقدمه

1. Baradaran-Rafii A, Eslani M, Tseng SC. Sulfur Mustard-Induced Ocular Surface Disorders. *Ocul Surf* 2011;9:163-78.
2. Blodi FC. Mustard gas keratopathy. *Int Ophthalmol Clin* 1971;11:1-13.
3. Solberg Y, Alcalay M, Belkin M. Ocular injury by mustard gas. *Surv Ophthalmol* 1997;41:461-6.
4. Namazi S, Niknahad H, Razmkhah H. Long-term complications of sulphur mustard poisoning in intoxicated Iranian veterans. *J Med Toxicol* 2009;5:191-5.
5. 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;112:617-25.
6. Safarinejad MR, Moosavi SA, Montazeri B. Ocular injuries caused by mustard gas: diagnosis, treatment, and medical defense. *Mil Med* 2001;166:67-70.
7. Laskin JD, Black AT, Jan YH, Sinko PJ, Heindel ND, Sunil V. et al. Oxidants and antioxidants in sulfur mustard-induced injury. *Ann N Y AcadSci* 2010;1203:92-100.
8. Rowell M, Kehe K, Balszuweit F, Thiermann H. The chronic effects of sulfur mustard exposure. *Toxicology* 2009;263:9-11.
9. Dahl H, Gluud B, Vangsted P, Norn M. Eye lesions induced by mustard gas. *ActaOphthalmolSuppl* 1985;173:30-1.
10. Mann I. A Study of Eighty-Four Cases of Delayed Mustard Gas Keratitis Fitted with Contact Lenses. *Br J Ophthalmol* 1944;28:441-7.
11. Aasted A, Darre E, Wulf HC. Mustard gas: clinical, toxicological, and mutagenic aspects based on modern experience. *Ann PlastSurg* 1987;19:330-3.
12. Balali-Mood M, Hefazi M. The pharmacology, toxicology, and medical treatment of sulphur mustard poisoning. *FundamClinPharmacol* 2005;19:297-315.
13. Balali-Mood M, Hefazi M, Mahmoudi M, Jalali E, Attaran D, Maleki M, et al. Long-term complications of sulphur mustard poisoning in severely intoxicated Iranian veterans. *FundamClinPharmacol* 2005;19:713-21.
14. Smith KJ, Hurst CG, Moeller RB, Skelton HG, Sidell FR. Sulfur mustard: its continuing threat as a chemical warfare agent, the cutaneous lesions induced, progress in

understanding its mechanism of action, its long-term health effects, and new developments for protection and therapy. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:765-76.

15. Riley MV, Meyer RF, Yates EM. Glutathione in the aqueous humor of human and other species. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1980;19:94-6.
16. 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.
17. Wheeler GP. Studies related to the mechanisms of action of cytotoxic alkylating agents: a review. *Cancer Res* 1962;22:651-88.
18. Graham JS, Schomacker KT, Glatter RD, Briscoe CM, Braue EH, Jr., Squibb KS. Efficacy of laser debridement with autologous split-thickness skin grafting in promoting improved healing of deep cutaneous sulfur mustard burns. *Burns* 2002;28:719-30.
19. Requena L, Requena C, Sánchez M, Jaqueti G, Aguilar A, Sánchez-Yus E, et al. Chemical warfare. Cutaneous lesions from mustard gas. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:529-36.
20. Ruhl CM, Park SJ, Danisa O, Morgan RF, Papirmeister B, Sidell FR, et al. A serious skin sulfur mustard burn from an artillery shell. *J Emerg Med* 1994;12:159-66.
21. Savage JR, Breckon G. Differential effects of sulphur mustard on S-phase cells of primary fibroblast cultures from Syrian hamsters. *Mutat Res* 1981;84:375-87.
22. Gilman A, Philips FS. The Biological Actions and Therapeutic Applications of the B-Chloroethyl Amines and Sulfides. *Science* 1946;103:409-36.
23. Black RM, Brewster K, Clarke RJ, Hambrook JL, Harrison JM, Howells DJ. Biological fate of sulphur mustard, 1,1'-thiobis(2-chloroethane): isolation and identification of urinary metabolites following intraperitoneal administration to rat. *Xenobiotica* 1992;22:405-18.
24. Black RM, Read RW. Detection of trace levels of thiodiglycol in blood, plasma and urine using gas chromatography-electron-capture negative-ion chemical ionisation mass spectrometry. *J Chromatogr* 1988;449:261-70.
25. Black RM, Read RW. Biological fate of sulphur mustard, 1,1'-thiobis(2-chloroethane): identification of beta-lyase metabolites and hydrolysis products in human urine. *Xenobiotica* 1995;25:167-73.
26. Wils ER, Hulst AG, de Jong AL, Verweij A, Boter HL. Analysis of thiodiglycol in urine of victims of an alleged attack with mustard gas. *J Anal Toxicol* 1985;9:254-7.

27. Wils ER, Hulst AG, van Laar J. Analysis of thiodiglycol in urine of victims of an alleged attack with mustard gas, Part II. *J Anal Toxicol* 1988;12:15-9.
28. Black RM, Clarke RJ, Harrison JM, Read RW. Biological fate of sulphur mustard: identification of valine and histidine adducts in haemoglobin from casualties of sulphur mustard poisoning. *Xenobiotica* 1997;27:499-512.
29. Noort D, Benschop HP, Black RM. Biomonitoring of exposure to chemical warfare agents: a review. *ToxicolApplPharmacol* 2002;184:116-26.
30. Benschop HP, van der Schans GP, Noort D, Fidder A, Mars-Groenendijk RH, de Jong LP. Verification of exposure to sulfur mustard in two casualties of the Iran-Iraq conflict. *J Anal Toxicol* 1997;21:249-51.
31. Fidder A, Moes GW, Scheffer AG, van der Schans GP, Baan RA, de Jong LP, et al. Synthesis, characterization, and quantitation of the major adducts formed between sulfur mustard and DNA of calf thymus and human blood. *Chem Res Toxicol* 1994;7:199-204.
32. Fidder A, Noort D, de Jong LP, Benschop HP, Hulst AG. N7-(2-hydroxyethylthioethyl)-guanine: a novel urinary metabolite following exposure to sulphur mustard. *Arch Toxicol* 1996;70:854-5.
33. Langenberg JP1, van der Schans GP, Spruit HE, Kuijpers WC, Mars-Groenendijk RH, van Dijk-Knijnenburg HC, et al. Toxicokinetics of sulfur mustard and its DNA-adducts in the hairless guinea pig. *Drug ChemToxicol* 1998;21Suppl 1:131-47.
34. van der Schans GP, Scheffer AG, Mars-Groenendijk RH, Fidder A, Benschop HP, Baan RA. Immunochemical detection of adducts of sulfur mustard to DNA of calf thymus and human white blood cells. *Chem Res Toxicol* 1994;7:408-13.
35. Livingston PC, Walker HM. A Study of the Effects of Liquid Mustard Gas Upon the Eyes of Rabbits and of Certain Methods of Treatment. *Br J Ophthalmol* 1940;24:67-97.
36. Gould NS, White CW, Day BJ. A role for mitochondrial oxidative stress in sulfur mustard analog 2-chloroethyl ethyl sulfide-induced lung cell injury and antioxidant protection. *J PharmacolExpTher* 2009;328:732-9.
37. Jampol LM, Axelrod A, Tessler H. Pathways of the eye's response to topical nitrogen mustard. *Invest Ophthalmol* 1976;15:486-9.
38. Borak J, Sidell FR. Agents of chemical warfare: sulfur mustard. *Ann Emerg Med* 1992;21:303-8.

39. Saladi RN, Smith E, Persaud AN. Mustard: a potential agent of chemical warfare and terrorism. *ClinExpDermatol* 2006;31:1-5.
40. Smith KJ, Skelton H. Chemical warfare agents: their past and continuing threat and evolving therapies. Part I of II. *Skinmed* 2003;2:215-21.
41. Etezzad-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;34:342-6.
42. Kehe K, Thiermann H, Balszuweit F, Eyer F, Steinritz D, Zilker T. Acute effects of sulfur mustard injury: Munich experiences. *Toxicology* 2009;263:3– 8.
43. Lagali N, Fagerholm P. Delayed mustard gas keratitis: clinical course and in vivo confocal microscopy findings. *Cornea* 2009;28:458–462.
44. Pleyer U, Sherif Z, Baatz H, Hartmann C. Delayed mustard gas keratopathy: clinical findings and confocal microscopy. *Am J Ophthalmol* 1999;128:506 –507.
45. Javadi MA, Jafarinasab MR, Feizi S, Karimian F, Negahban k. Management of mustard gas-induced limbal stem cell deficiency and keratitis. *Ophthalmology* 2011;118:1272-1281.
46. Safarinejad MR, Moosavi SA, Montazeri B. Ocular injuries caused by mustard gas: diagnosis, treatment and medical defense. *Mil Med* 2001;166:67–70.
47. Solberg Y, Alcalay M, Belkin M. Ocular injury by mustard gas. *Surv Ophthalmol* 1997;41:461– 466.
48. Javadi MA, Yazdani S, Kanavi MR, Mohammadpour M, Baradaran-Rafiee A, Jafarinasab MR, et al. Long-term outcomes of penetrating keratoplasty in chronic and delayed mustard gas keratitis. *Cornea* 2007;26:1074 –1078.
49. Feizi S, Javadi MA, Jafarinasab MR, Karimian F. Penetrating keratoplasty versus lamellar keratoplasty for mustard gas-induced keratitis. *Cornea* 2013;32:396-400.
50. Jafarinasab MR, Feizi S, Javadi MA, Karimian F, Soroush MR. Lamellar keratoplasty and keratolimbal allograft for mustard gas keratitis. *Am J Ophthalmol* 2011;152:925-932.

▪ متدولوژی

- گروه هدف

- کلیه افرادی که در معرض گاز خردل قرار گرفته اند مانند جانبازان شیمیایی
- کلیه افرادی که ممکن است در معرض گاز خردل قرار گیرند (واحدهای نظامی - شهروندان در معرض خطر)
- شاغلین حوزه سلامت
- چشم پزشکان، سایر پزشکان و پرستارانی که در مواجهه با این بیماران قرار می گیرند (خدمه بیمارستان - پشتیبانی و انتقال مجروحین)

- پایگاه های اطلاعاتی مورد جستجو

- National Guidelines Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (G-I-N)
- National Institute for Clinical Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- New Zealand Guidelines Group
- National Health and Medical Research Council (NHMRC)
- Cochrane
- Bandolier
- CADTH
- Tripdatabase
- Pubmed (Clinical queries)
- Google scholar
- SID
- Medlib
- Magiran

-راهنماهای بالینی مورد استفاده

راهنمای بالینی در این زمینه یافت نشد و از مقالات متعدد در این زمینه استفاده شد.

-روش غربالگری و ارزیابی راهنماهای بالینی

ابتدا برای یافتن راهنمای بالینی مورد استناد و همچنین طراحی سوالات بالینی، پایگاههای اطلاعاتی و وب گاههای مرتبط مورد جستجو قرار گرفتند. اما راهنمای بالینی در این زمینه یافت نشد. سپس سوالات بالینی توسط اساتید (مجریان و همکاران) مطرح گردید و اجزای هر سوال بالینی [Patient, Intervention, Comparison, Outcome) PICO] مشخص و در جدول شماره ۱ وارد شد.

جدول ۱- ارزیابی رواج و همخوانی توصیه ها									
Code:									
سوال	P	I	C	O	نوع سوال	PMO	Phase of Recommendation	Level of Evidence	Formal is level of Recommendation Tech Break through New Systematic Review

در مرحله بعد برای یافتن شواهد لازم برای پاسخ دادن به هر سوال، واژه های کلیدی مرتبط در پایگاههای اطلاعاتی جستجو شدند و شواهد موجود استخراج گردیدند. در این راستا جستجوی جامع شامل

مقالات با زبان انگلیسی و فارسی انجام شد. در عین حال مقالات مرتبط که در بنیاد شهید و امور ایثارگران ذخیره گردیده بودند نیز استخراج شدند. بنابراین بانکی از مقالات ایجاد گردید و جزییات مربوط به هر مقاله در جلسات متعدد، مورد نقد و بررسی قرار گرفت. در این مرحله سوالات مطرح شده در پروپوزال مجدداً بررسی و در صورت لزوم یک سوال در قالب چند سوال جزئی تر مطرح شد. در مرحله بعد اطلاعات مربوط به هر مقاله در جدول شماره ۲ وارد شد.

جدول شماره ۳: اطلاعات شواهد پشتیبان توصیه							
کد مقاله	چمیت	منابعه	نوع مدخله مقابله	پیشگیری اولیه	لذره کفر	وقت زمان	بطلش شواهد مهاله

سطح بندی شواهد (Level of evidence) بر اساس تقسیم بندی زیر انجام شد:

سطح شواهد	نوع شواهد
Level I	Meta-analysis (MA)
	Systematic Reviews (SR)
	Randomized clinical trials (RCTs)
Level II	Randomization بدون Controlled study یک حداقل
	و یا Well-designed cohort study
	و یا Well-designed case control
	و یا Cross sectional study
Level III	Surveys , descriptive, case series studies
Level IV	نظریات، تجربیات و گزارشات اجماع افراد با تجربه و شناخته شده در رشته چشم پزشکی

☆البته سطح شواهد توصیه بر حسب نوع مطالعه [درمانی (RX)، تشخیصی (DX)، اتیولوژیک و عوامل خطر و پیش آگهی (PX)] ممکن است تفاوت‌هایی پیدا کند مثلاً در تحقیقات Diagnostic مطالعه به روش Cross-sectional از درجه بالاتری برخوردار است و بجای Level II که بطور معمول است، به Level I ارتقا پیدا می‌کند. در زیر درجات توصیه بر حسب نوع مطالعه آورده شده است.

Therapy (درمانی RX)

I	SR, RCT
II	CT, Cohort
III	Case Control, Cross sectional, Case series
IV	Opinion

Etiology/ Harm (Risk factor)

I	RCT, Cohort
II	Case Control
III	Description Studies, Survey
IV	Opinion

Diagnosis (تشخیصی DX)

I	SR CPR*, Cross-sectional
II	Cohort
III	Case Control
IV	Opinion

Prognosis (پیش آگهی PX)

I	Inception Cohort**
II	Prospective Cohort
III	Historical Cohort, Case Control
IV	Opinion

Clinical Prediction Rule. CPR* = این مطالعات شامل دو مرحله می‌باشد. در مرحله اول که به روش مقطعی و یا Cohort انجام می‌گیرد، نقش عوامل مختلف از طریق یک روش رگرسیون لجستیک بصورت ضرایبی که در واقع همان ضرایب رگرسیونی هستند استخراج می‌شود. برای این کار بیماری به عنوان متغیر پاسخ و ریز فاکتورهای مورد بررسی به عنوان متغیرهای مستقل به طور همزمان وارد مدل رگرسیونی می‌شوند. و با استفاده از این ضرایب نمره‌ای برای شانس بروز بیماری به هر فرد داده می‌شود. سپس حد آستانه این نمره پیدا می‌شود و مقادیر خارج از آن بعنوان بروز بیماری در نظر گرفته می‌شود. در مرحله دوم که به صورت مطالعه Cohort انجام می‌شود، روایی ارتباط احتمالات در تشخیص بیماری قبل از اتفاق افتادن آن ارزیابی می‌شود.

Inception cohort*: مطالعات Cohort هستند که زمان آغاز مواجهه یا عامل خطر در بررسی میزان ارتباط عوامل خطر با پیامدهای نهایی تعیین کننده است. این مطالعات به صورت تحلیل بقا (Survival Analysis) انجام می‌گیرد.

نهایتاً پس از طی مراحل مذکور، توصیه های گروه بومی سازی راهنمای بالینی تدوین گردیدند.

فرایند اجماع (Consensus):

توصیه های راهنمای بالینی به همراه یک راهنما و جداول مربوط به هر توصیه (شواهد پشتیبان) جهت نمره دهی و ارائه شواهد پشتیبان تکمیلی، برای اساتید صاحب نظر در زمینه ضایعات چشمی در جانبازان شیمیایی کل کشور (صفحه ۶) ارسال شد. از اساتید محترم خواسته شد با عنایت به معیارهای مزیت بالینی و بومی سازی، میزان مناسب بودن هر توصیه را با نمره ۹-۱ مشخص نمایند و اگر شواهدی بیشتر از آنچه ضمیمه شده است می شناسند که می تواند باعث تغییر مضمون توصیه گروه شود، آن را در صفحه ملاحظات با ذکر شماره توصیه و همچنین خلاصه مقاله ارائه فرمایند.

بررسی میزان توافق و تدوین توصیه های نهایی:

اساتید مذکور طبق مدل Rand نمره دهی را انجام دادند. سپس نمره ها آنالیز و میزان توافق برای هر توصیه مشخص گردید.

اساتید اجماع در مورد کلیه توصیه ها توافق داشتند اما پیشنهاداتی برای اصلاح و ویرایش توصیه ها توسط اساتید مطرح شده بود. بنابراین کلیه توصیه ها مجدداً بررسی و براساس پیشنهادات مذکور ویرایش و بازبینی شدند.

نهایتاً، توصیه های نهایی راهنمای بالینی "پیشگیری، تشخیص و درمان آسیب های چشمی زودرس و تاخیری ناشی از تماس با گاز خردل" در سه بخش اصلی "پیشگیری (Code A)، صدمات چشمی مرحله حاد تماس با گاز خردل (Code B) و صدمات چشمی مرحله مزمن و تاخیری تماس با گاز خردل (Code C)" بصورت زیر ارائه شده اند.

در انتهای هر توصیه، شماره منابع مورد استناد و سطح شواهد آن برحسب جدول زیر مشخص شده است.

سطح شواهد	نوع شواهد
Level I	Meta-analysis (MA)
	Systematic Review _s (SR)
	Randomized clinical trials (RCTs)
Level II	Randomization بدون Controlled study یک حداقل
	و یا Well-designed cohort study
	و یا Well-designed case control
	و یا Cross sectional study
Level III	Surveys , descriptive, case series studies
Level IV	نظریات، تجربیات و گزارشات اجماع افراد با تجربه و شناخته شده در رشته چشم پزشکی

منابع (شواهد پشتیبان) هر یک از بخشها به تفکیک در قسمت "منابع توصیه های بالینی" درج گردیده است.

▪ توصیه های بالینی راهنمای بالینی به تفکیک موضوع

CodeA (پیشگیری)

A-1-1 در مواردی که احتمال استفاده از گاز خردل توسط دشمن وجود دارد، توصیه می شود برای پیشگیری از آسیب های چشمی به نکات زیر توجه شود:

A-1-1- توصیه می شود کلیه افراد، الزاماً تجهیزات محافظتی شامل ماسک های ویژه استاندارد، بادگیر (لباسهای محافظ) (Level III) (رفرنس ۵-۱) و مقداری آب قابل شرب به همراه داشته باشند. (Consensus)

A-1-2- توصیه می شود به تمامی افراد در معرض گاز خردل، آموزش های لازم در زمینه استفاده درست از تجهیزات و نحوه شستشوی سریع و مداوم چشمها داده شود.
Level: Consensus (IV)

A-1-3- توصیه می شود در صورت احتمال استفاده از گاز خردل، پیشاپیش تمهیداتی برای تخلیه کلیه افرادی که حضور آنها در منطقه ضروری نمی باشد، به عمل آمده باشد.
(رفرنس ۷-۶)
Level: Consensus (IV)

A-2-1 در مواردی که فرد با گاز خردل تماس پیدا می کند، توصیه می شود بلافاصله پس از تماس، موارد زیر برای کاستن از آسیب های چشمی انجام شود:

A-2-1- توصیه می شود کلیه افرادی که **علائم مصدومیت با گاز خردل دارند** حتی اگر علایم چشمی نداشته باشند، بلافاصله چشمها را به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه با آب قابل استحمام یا نرمال سالین شستشو دهند.
(رفرنس ۸)
Level: Consensus, (IV)

A-۲-۲- توصیه می شود در صورت عدم دسترسی به آب قابل استحمام، یک گاز یا حوله خیس بر روی چشم ها، دهان و بینی گذاشته شود. Level: Consensus (IV)
A-۳-۲- کلیه افرادی که علایم مسمومیت دارند باید بلافاصله از منطقه آلوده دور شوند و تمامی لباسها و تجهیزات آنها از بدن خارج گشته و کل بدن با چشمان بسته بمدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه با مقدار آب فراوان شستشو داده شود. Level: Consensus (IV)
A-۴-۲- بعد از شستشوی کل بدن، توصیه می شود مجددا چشمها بمدت ۵ دقیقه با آب قابل استحمام و یا نرمال سالین شستشو داده شوند. Level: Consensus (IV)
A-۵-۲- توصیه می شود کلیه افرادی که در منطقه حضور داشته اند ولی علائم مصدومیت ندارند نیز پس از اتمام مأموریت و خروج از منطقه آلوده، در اولین فرصت ضمن خارج نمودن تمام لباسها و تجهیزاتشان، کل بدن بویژه چشمها را به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه با مقدار فراوان آب قابل استحمام شستشو دهند. (رفرنس ۹-۱۰) Level: IV
A-۶-۲- به افرادی که در مناطق غیر نظامی (مسکونی، کارخانجات، زمین های کشاورزی و) در معرض گاز خردل قرار می گیرند و بدون علامت هستند، در صورتی که از تجهیزات محافظتی استفاده نکرده اند یا در دسترس آنها نمی باشد، توصیه می شود در اسرع وقت چشمهای خود را به مدت ۱۰ تا ۱۵ دقیقه با محلول نرمال سالین، محلول سدیم بی کربنات ۱/۵٪، دیکلورامین تی ۵/۰٪، سولفات سدیم یا منیزیم، روی یا اسید بوریک و یا با مقدار فراوان آب قابل شرب شستشو دهند. (رفرنس ۹، ۱۱-۱۲) Level: IV
A-۷-۲- به کلیه پرسنل خدماتی و بهداشتی و درمانی که با افراد آلوده به هر دلیل مواجه بوده اند، توصیه می شود پس از اتمام ماموریت در اولین فرصت لباسهای خود را خارج نموده و صورت و بدن بویژه چشمهای خود را با آب قابل استحمام شستشو دهند. Level: Consensus (IV)
A-۸-۲- توصیه می شود برای شستشوی چشمها از هیچگونه شامپویی حتی شامپو بچه رقیق شده استفاده نشود. Level: Consensus (IV)

A-۲-۹- توصیه می شود بعد از شستشو، چشمها باز بمانند و از گذاشتن پد چشمی و یا پانسمان چشمها خودداری شود. (رفرنس ۱۴-۱۲) Level: IV
A-۲-۱۰- توصیه می شود برای تسکین درد از قطره بی حسی موضعی (تتراکایین) یا پروپاکایین و هر گونه مسکن موضعی دیگر، مگر با تجویز و نظارت پزشک استفاده نشود. (رفرنس ۱۵) Level: IV
A-۲-۱۱- توصیه می شود در صورت به همراه داشتن قطره اشک مصنوعی، خود مصدوم قبل یا بعد از شستشوی چشم ها از آن بصورت مکرر استفاده کند. Level: Consensus (IV)
A-۲-۱۲- توصیه می شود کادر پزشکی به محض رسیدن فردی که در تماس با گاز خردل قرار گرفته است (اعم از این که قبلاً شستشوی چشمها انجام شده یا نه)، پس از چکاندن قطره بی حسی و کار گذاردن اسپکولوم، چشمهای وی را با محلول نرمالین سالین یا با آب قابل شرب برای ۱۰-۱۵ دقیقه شستشو دهند. Level: Consensus (IV)
A-۲-۱۳- در صورت درد چشم، توصیه می شود ضد دردهای سیستمیک تحت نظارت کادر پزشکی برای مصدوم تجویز گردد. (رفرنس ۶) Level: IV
A-۲-۱۴- برای پیشگیری از عفونت ثانویه، توصیه می شود قطره های آنتی بیوتیک (کلرامفینکل و یا سیپروفلوکساسین) هر ۶ ساعت بمدت یک هفته تحت نظارت کادر پزشکی تجویز گردند. (رفرنس ۶-۵) Level: IV

A-۲-۱۵- توصیه می شود کلیه لوازم و تجهیزات قابل شستشو موجود در مراکز بهداشتی و درمانی که در تماس با افراد آلوده بوده اند و یا با آنها مجاورت داشته اند، در پایان روز بصورت کامل شستشو داده شوند و در صورت عدم امکان شستشو، با پارچه خیس، تمیز شوند.

Level: Consensus (IV)

A-۲-۱۶- توصیه می شود جهت پیشگیری از تداوم آلودگی گاز خردل و پخش شدن آن در منطقه، تمام اشیاء آلوده در محفظه های پلی اتیلن با ضخامت ۶ میلیمتر که محکم و بادوام است، جمع آوری و معدوم شوند.

Level: Consensus (IV)

A-۲-۱۷- پایداری گاز خردل در مناطق سردسیر بیشتر است در حالیکه در مناطق گرمسیر از پایداری آن کاسته شده ولی بعثت تبخیر سریع میزان غلظت آن بیشتر می شود. توصیه می شود افراد در معرض حتی الامکان خود را به مناطق غیر آلوده برسانند.

Level: Consensus (IV)

Code B (صدمات چشمی مرحله حاد تماس با گاز خردل)

B-۱-۱- توصیه های مربوط به علائم و نشانه های مرحله حاد صدمات چشمی تماس با گاز خردل

B-۱-۱- براساس نظر اجماع داخلی، توصیه های مرتبط با علائم و نشانه های مرحله حاد صدمات چشمی به سه فرم خفیف، متوسط و شدید تقسیم شدند:

B-۱-۱- توصیه می شود بیماران با علائم و نشانه های زیر بعنوان فرم خفیف صدمات چشمی مرحله حاد تلقی شوند:

علائم:

- احساس جسم خارجی در چشم
- اشک ریزش

- ترس از نور (فتوفوبی)

- بلغارواسپاسم (اسپاسم پلک ها)

نشانه‌ها:

- پرخونی پلک

- اتساع عروق ملتحمه و پرخونی ملتحمه

- عدم درگیری واضح قرنیه

Level: (IV), Consensus

(رفرنس ۱-۳)

B-۱-۲- توصیه می شود بیماران با علائم و نشانه های زیر بعنوان فرم متوسط صدمات چشمی مرحله حاد تلقی شوند (موارد ستاره دار با علائم و نشانه های فرم خفیف مرحله حاد مشترک می باشد):

علائم:

- ترس از نور (فتوفوبی)*

- احساس خشکی چشم

- درد چشم

- بلغارواسپاسم (اسپاسم پلک ها)*

نشانه‌ها:

- پرخونی ملتحمه*
- ادم ملتحمه
- ادم اپی تلیوم قرنيه
- خراش های اپیتلیوم قرنيه (Corneal epithelial erosion)
- Superficial punctate keratopathy (بیشتر در ناحیه شکاف پلکی)

(رفرنس ۱، ۳، ۴)

Level: (IV), Consensus

B-۱-۳- توصیه می شود بیماران با علائم و نشانه های زیر بعنوان فرم شدید صدمات چشمی مرحله حاد تلقی شوند (موارد ستاره دار با علائم و نشانه های فرم خفیف و متوسط مرحله حاد مشترک می باشد):

علائم:

- احساس جسم خارجی در چشم*
- ترس از نور (فتوفوبی)*
- اشک ریزش*
- درد شدید چشم

- ورم ، قرمزی، زخم و اسپاسم* پلکها

- کاهش دید

نشانه ها:

- التهاب ، ادم* و در بعضی موارد عفونت ثانویه ملتحمه

- ایسکمی و نکروز ملتحمه

- ایسکمی و نکروز ناحیه لیمبوس

- نامنظمی و نقص اپی تلیوم قرنیه

- ادم استرومای قرنیه

- عفونت های احتمالی قرنیه

- التهاب اتاق قدامی (یوویت)

- سوراخ شدن قرنیه

(رفرنس ۵-۱)

Level: (IV), Consensus

توصیه مهم:

باید توجه داشت که علائم صدمات چشمی مرحله حاد از کمترین تا شدیدترین حالت ممکن است دیده شود:

پلک: تورم و قرمزی تا بلغارواسپاسم

ملتحمه: قرمزی و احساس جسم خارجی تا کموزیس شدید

قرنیه: احساس جسم خارجی تا کاهش دید شدید و درد شدید

باید توجه داشت که نشانه های صدمات چشمی مرحله حاد از کمترین تا شدیدترین حالت ممکن است دیده شود:

پلک: از پرخونی تا زخم و نکروز

ملتحمه: از پرخونی تا نکروز

لیمبوس: از پرخونی تا نکروز

قرنیه: از قرنیه نرمال تا سوراخ شدن قرنیه

B-۲- توصیه های مربوط به اقدامات تشخیصی صدمات چشمی مرحله حاد تماس با گاز خردل

B-۲- اقدامات تشخیصی صدمات چشمی مرحله حاد (فرم خفیف، متوسط و شدید):

B-۲-۱- توصیه می شود نیروهای نظامی، امدادی، درمانی یا تدارکات به محض مشکوک شدن به استفاده از گازهای شیمیایی، جهت تشخیص قطعی و رد تشخیص های افتراقی احتمالی از نشانگرهای مخصوص (Detector) گاز خردل در محیط استفاده کنند.

(رفرنس ۵-۸)

Level: (IV), Consensus

B-۲-۲- از آنجایی که تاکنون تست آزمایشگاهی برای تشخیص قطعی مرحله حاد بصورت اختصاصی شناخته نشده است، توصیه می شود برای تشخیص مرحله حاد و شدت آن، علائم و نشانه های بالینی بصورت دقیق مورد بررسی قرار گیرند.

(رفرنس ۵-۸)

Level: (IV), Consensus

B-۳- توصیه های مربوط به اقدامات درمانی صدمات چشمی مرحله حاد تماس با گاز خردل

B-۳-۱- توصیه می شود در صورت تماس با گاز خردل در فرم خفیف صدمات چشمی مرحله حاد، اقدامات درمانی زیر انجام شود:

B-۳-۱-۱- شستشوی چشمها با آب قابل شرب فراوان بلافاصله پس از تماس صورت گیرد (رفرنس ۹، level IV) و در صورت عدم دسترسی به آب قابل شرب، از هر آب قابل استحمام (مانند استخر، رودخانه) استفاده شود. (Level: Consensus)

B-۳-۱-۲- تجویز قطره آنتی بیوتیک موضعی (رفرنس ۸-۱۲، level IV) (بطور مثال کلرامفنیکل یا سیپروفلوکساسین هر ۶ ساعت در روز برای پیشگیری از عفونت میکروبی) (Level: Consensus)

B-۳-۱-۳- تجویز قطره کورتیکواستروئید (رفرنس ۸-۹، level IV) {هر ۸ تا ۱۲ ساعت بمدت یک هفته (Level: Consensus)}

B-۳-۱-۴- تجویز قطره مرطوب کننده ترجیحا فاقد مواد نگهدارنده (رفرنس ۸-۱۲، level IV) {اشک مصنوعی هر ۶ ساعت در روز (Level: Consensus)}

B-۳-۱-۵- استفاده از عینک آفتابی

B-۳-۲- توصیه می شود در صورت تماس با گاز خردل در فرم متوسط صدمات چشمی مرحله حاد، اقدامات درمانی زیر انجام شود (موارد ستاره دار با فرم خفیف صدمات چشمی مرحله حاد مشترک می باشد):

B-۳-۲-۱- شستشو با آب قابل شرب فراوان بلافاصله پس از تماس صورت گیرد (رفرنس ۹، level IV) و در صورت عدم دسترسی به آب قابل شرب، از هر آب قابل استحمام (مانند استخر، رودخانه) استفاده شود. (Level: Consensus)*

۲-۲-۳-B- تجویز قطره آنتی بیوتیک موضعی (رفرنس ۸-۱۲، level IV) (بطور مثال کلرامفنیکل یا سیپروفلوکساسین هر ۶ ساعت در روز برای پیشگیری از عفونت میکروبی) (Level: Consensus)*
۳-۲-۳-B- تجویز قطره کورتیکواستروئید (رفرنس ۸-۹، level IV) {هر ۶ تا ۸ ساعت بمدت یک هفته (Level: Consensus)}
۴-۲-۳-B- تجویز قطره مرطوب کننده فاقد مواد نگهدارنده (رفرنس ۸-۱۲، level IV) {اشک مصنوعی هر ۴ تا ۶ ساعت در روز (Level: Consensus)}
۵-۲-۳-B- در صورت احساس درد از ضد دردهای خوراکی تحت نظارت پزشک استفاده شود (Level: Consensus)
۶-۲-۳-B- استفاده از عینک آفتابی*
۳-۳-B- توصیه می شود در صورت تماس با گاز خردل در <u>فرم شدید صدمات چشمی مرحله حاد</u> ، اقدامات درمانی زیر انجام شود (موارد ستاره دار با علائم و نشانه های فرم خفیف و متوسط صدمات چشمی مرحله حاد مشترک می باشد):
۱-۳-۳-B- شستشوی چشمها با آب قابل شرب فراوان بلافاصله پس از تماس صورت گیرد (رفرنس ۹، level IV) و در صورت عدم دسترسی به آب قابل شرب، از هر آب قابل استحمام (مانند استخر، رودخانه) استفاده شود. (Level: Consensus)*
۲-۳-۳-B- تجویز قطره آنتی بیوتیک برای پیشگیری هر ۶ ساعت یک قطره (به مدت یک هفته) (Level: Consensus)

۳-۳-۳-B در صورت عدم وجود عفونت ملتحمه و قرنیه، تجویز قطره کورتیکواستروئید (رفرنس ۹، Level IV-Consensus) {هر ۴ تا ۶ ساعت یک قطره بمدت یک هفته و پس از آن بر حسب نیاز کاهش یابد (Level: Consensus)}
۳-۳-۴-B تجویز قطره مرطوب کننده فاقد مواد نگهدارنده (مقاله ۱۲-۸، level IV) {اشک مصنوعی هر ۲ تا ۴ ساعت در روز (Level: Consensus)}
۳-۳-۵-B Bandage contact lens (رفرنس ۹، level IV) (در صورت نقص وسیع اپی تلیوم قرنیه و عدم وجود خشکی و ایسکمی شدید و عفونت قرنیه یا ملتحمه)
۳-۳-۶-B داکسی سایکلین خوراکی (هر ۱۲ ساعت ۱۰۰ میلی گرم بمدت ۲ هفته و سپس بر حسب نیاز) (رفرنس ۸، level IV)
۳-۳-۷-B در صورت وجود درد چشم تجویز ضد درد های خوراکی تحت نظارت پزشک (Level: Consensus)*
۳-۳-۸-B استفاده از عینک آفتابی*
۳-۳-۹-B در صورت وجود هر گونه شک به عفونت ثانویه ملتحمه اعم از میکروبی یا قارچی، نمونه برداری از ملتحمه انجام و سپس آنتی بیوتیک های وسیع الطیف (مثل سیپروفلوکساسین) بصورت هر یکساعت شروع و بسته به پاسخ درمانی و جواب آزمایش، نوع آنتی بیوتیک و دوز آن برای ادامه درمان مشخص می گردد. (Level: Consensus)
۳-۳-۱۰-B در صورت وجود علائم و نشانه های عفونت قرنیه توصیه می شود، بلافاصله از قرنیه نمونه برداری انجام شده و بسته به شدت کراتیت، آنتی بیوتیک های وسیع الطیف و تغلیظ شده (fortified) بصورت یک یا چند دارویی مانند جنتافورت (قطره جنتامایسین) (۱۴ میلی گرم در هر سی سی)، کفzol (۵۰ میلی گرم در هر سی سی) و یا وانکومایسین و سفتازودیم هر ۵ تا ۱۵ دقیقه به مدت یکساعت و سپس هر نیم ساعت به مدت ۲۴ ساعت شروع شده و پس از آن بسته به پاسخ بیمار و جواب آزمایش، نوع دارو و دوز آن مشخص شود.

(Level: Consensus)

B-3-3-11- توصیه می شود در صورت عدم پاسخ به درمان و سوراخ شدن قرنیه اقدامات ذیل انجام شود:

B-3-3-11-1 در صورتی که قطر سوراخ مساوی یا کمتر از ۲ میلیمتر باشد و بدون همراهی با عفونت قرنیه و پرولاپس آیریس باشد، توصیه می شود ضایعه به کمک چسب صنعتی (سیانوآکریلیت) و لنز تماسی از نوع بانداز همراه با قطره های آنتی بیوتیک موضعی و آنتی بیوتیک بصورت وریدی درمان شود.

(Level: Consensus)

B-3-3-11-2 در صورتی که قطر سوراخ بیش از ۲ میلیمتر باشد یا همراه با پرولاپس آیریس باشد، پیوند نافذ قرنیه جهت محافظت از چشم انجام شود.

(Level: Consensus)

B-4- توصیه های مربوط به پیگیری بیمار در مرحله حاد تماس با گاز خردل

B-4-1- در فرم خفیف صدمات چشمی مرحله حاد، توصیه می شود معاینه بعدی یک هفته بعد از تشخیص انجام شود، مگر اینکه علائم و نشانه ها تشدید گردند.

(Level: Consensus)

B-4-2- در فرم متوسط صدمات چشمی مرحله حاد، توصیه می شود بیماران بصورت روزانه تا بهبودی (مقاله ۹، level IV) کامل علائم قرنیه معاینه شوند و پس از آن بصورت هفتگی تا بهبودی علائم پلک و ملتحمه پیگیری شوند.

(Level: Consensus)

B-۳-۴- در فرم شدید صدمات چشمی مرحله حاد، توصیه می شود در صورت امکان، بیماران جهت معاینات **روزانه بستری** شوند و در غیر این صورت بصورت سرپایی تا بهبودی کامل ضایعات فعال قرنیه،

بصورت **روزانه** مورد معاینه قرار گیرند. (Level: Consensus)

و (مقاله ۹، level IV)

B-۳-۴-۱- در صورت ایجاد عفونت یا سوراخ شدن قرنیه، توصیه می شود بیمار جهت اقدامات درمانی **حتما بستری** شود. (Level: Consensus)

Code C (صدمات چشمی مرحله مزمن و تاخیری تماس با گاز خردل)

C-۱- توصیه های مربوط به علائم و نشانه های مرحله مزمن و تاخیری صدمات چشمی تماس با گاز خردل

C-۱- براساس نظر اجماع داخلی، توصیه های مرتبط با علائم و نشانه های مرحله مزمن و تاخیری صدمات چشمی به سه فرم خفیف، متوسط و شدید تقسیم شدند.

C-۱-۱- توصیه می شود بیماران با علائم و نشانه های زیر بعنوان فرم خفیف صدمات چشمی مرحله مزمن و تاخیری تلقی شوند:

علائم:

- ترس از نور (فتوفوبی)

- سوزش

- احساس جسم خارجی در چشم

- احساس خشکی چشم

- اشک ریزش

- قرمزی خفیف چشم

(رفرنس ۱۴-۹، ۶-۷، ۴، ۱، ۲)

Level II, Consensus

نشانه‌ها:

- اختلال غدد میوبین

- بلفاریت مزمن

- کاهش لایه ی هلال اشکی (Tear meniscus)

- تلانژیکتازی عروق ملتحمه، پیچ خوردگی عروق بشکل ویرگول بیشتر در ناحیه شکاف پلکی (نازال و تمپورال)

- فیبروز زیر ملتحمه

- خونریزی زیر ملتحمه (Sub-conjunctival hemorrhage)

- اسکار ملتحمه

- خراش های اپیتلیال نقطه ای شکل قرنیه (Punctate epithelial erosion)

(رفرنس ۳، ۷، ۹-۱۵)

Level II, Consensus

C-۱-۲- توصیه می شود بیماران با علائم و نشانه های زیر بعنوان فرم متوسط صدمات چشمی مرحله مزمن و تاخیری تلقی شوند (موارد ستاره دار با علائم و نشانه های فرم خفیف صدمات چشمی مرحله مزمن و تاخیری مشترک می باشد):

علائم:

- کاهش دید
- ترس از نور (فتوفوبی)*
- احساس جسم خارجی در چشم*
- احساس خشکی چشم*
- سوزش*
- اشک ریزش*
- قرمزی مشخص چشم
- احتمال خارش چشم
- درد چشم

(رفرنس ۱، ۲، ۴، ۶، ۷، ۹، ۱۰، ۱۲، ۱۴)

Level II, Consensus

نشانه ها:

- آستیگماتیسم نامنظم قرنیه
- وجود دوره های عود و بهبودی
- بلفاریت مزمن*
- اختلال غدد میوبین*
- کاهش Tear meniscus*
- تلائزیکتازی عروق ملتحمه، پیچ خوردگی عروق بشکل ویرگول بیشتر در ناحیه شکاف پلکی (نازال و تمپورال) *
- فیبروز زیر ملتحمه*
- خونریزی زیر ملتحمه (Sub-conjunctival hemorrhage) *
- اسکار ملتحمه*
- درجاتی از ایسکمی ناحیه لیمبوس (خفیف تا متوسط)
- نامنظمی قرنیه
- نازک شدگی در محیط قرنیه
- خراش های اپیتلیال نقطه ای شکل قرنیه (Punctate epithelial erosions)
- شفاف بودن مرکز قرنیه
- کدورت و رسوب مواد لیپیدی و آمیلوئید در محیط قرنیه

- ایجاد عروق جدید در محیط قرنیه (Peripheral corneal neovascularization)

- اسکارهای استرومایی در محیط قرنیه

- خونریزی داخل قرنیه محیطی (Intra-corneal hemorrhage)

- کاهش حس قرنیه

(رفرنس ۱،۲،۳،۶،۷،۸،۹،۱۰،۱۱،۱۲،۱۴،۱۵)

Level II, Consensus

C-۱-۳- توصیه می شود بیماران با علائم و نشانه های زیر بعنوان فرم شدید صدمات چشمی مرحله مزمن و تاخیری تلقی شوند (موارد ستاره دار با علائم و نشانه های فرم خفیف و متوسط صدمات چشمی مرحله مزمن و تاخیری مشترک می باشد):

علائم:

- ترس از نور (فتوفوبی) شدید

- کاهش دید شدید

- درد شدید

- احساس جسم خارجی در چشم*

- احساس خشکی چشم*

- سوزش *

- اشک ریزش *

- قرمزی چشم *

- احتمال خارش چشم *

(رفرنس ۱،۲،۳،۱۳،۱۴،۱۵،۱۶)

Level II, Consensus

نشانه ها:

- آستیگماتیسم نامنظم قرنیه *

- وجود دوره های عود و بهبودی *

- بلفاریت مزمن *

- اختلال غدد میبوبین *

- کاهش Tear meniscus *

- تلانژیکتازی عروق ملتحمه، پیچ خوردگی عروق بشکل ویرگول بیشتر در ناحیه شکاف پلکی نازال و تمپورال *
- فیبروز زیر ملتحمه *
- خونریزی زیر ملتحمه (Sub-conjunctival hemorrhage) *
- اسکار ملتحمه *
- ایسکمی شدیدتر ناحیه لیمبوس
- کاهش سلولهای لیمبوس (Limbal cell deficiency)
- نامنظمی قرنیه *
- خراش اپیتلیال نقطه ای قرنیه (Punctate epithelial erosion) *
- کاهش حس قرنیه *
- نازک شدگی و کدورت در مرکز و محیط قرنیه
- کدورت و رسوب مواد لیپیدی و آمیلوئید در مرکز و محیط قرنیه
- نئوواسکولاریزاسیون مرکز و محیط قرنیه
- باند کراتوپاتی و اسکارهای استرومایی در مرکز و محیط قرنیه
- خونریزی داخل قرنیه ای مرکزی و یا محیطی (Intra-corneal hemorrhage)

- تغییر سطح طبیعی قرنیه به شکل ملتحمه (Corneal conjunctivalisation)
- دسماتوسل قرنیه (Corneal desmatocel)
- زخم عفونی قرنیه
- نرم شدن و ذوب شدن و سوراخ شدن قرنیه (Corneal melting & perforation)

🌈 سابقه جراحی لیمبوس و قرنیه (Level: Consensus)

🌈 تجربیات سالهای گذشته بیانگر آن است که ارتباطی بین مواجهه با گاز خردل و گلوکوم، کاتاراکت، بیماریهای ویتره و رتین و عصب بینایی در مرحله مزمن و تاخیری وجود ندارد.
(Level: Consensus)

توصیه مهم: هرچند گلوکوم، کاتاراکت و بیماریهای ویتره و رتین جز علائم اولیه صدمات چشمی گاز خردل نمی باشند اما بدلیل جراحی ها و تجویز داروهای استروئیدی، توصیه می شود تمام بیمارانی که تحت درمان طولانی مدت داروهای استروئیدی بوده اند و یا اعمال جراحی داخل چشمی انجام داده اند از لحاظ گلوکوم، کاتاراکت، و بیماریهای ویتره و رتین مورد ارزیابی قرار گیرند. (Level: Consensus)

(رفرنس ۲،۳،۶،۷،۱۳،۱۴،۱۵،۱۶،۱۷)

Level II, Consensus

C-۲- توصیه های مربوط به اقدامات تشخیصی صدمات چشمی مرحله مزمن و تاخیری تماس با گاز خردل

C-۲- اقدامات تشخیصی صدمات چشمی مرحله مزمن و تاخیری (فرم خفیف، متوسط و حاد):

C-۲-۱- با میکروسکوپ نوری، التهاب مزمن، پیشروی اپی تلیوم ملتحمه روی قرنیه، کاهش سلولهای گابلت ملتحمه و نازک شدن اپی تلیوم و در میکروسکوپ الکترونی، تخریب غشاء پایه قرنیه و واکوئلیزاسیون سیتوپلاسم در افراد در معرض گاز خردل دیده شده است و در میکروسکوپ فلورسنت یافته ها غیر اختصاصی هستند. بنابر این برای تشخیص معمول کراتوپاتی ناشی از گاز خردل انجام بیوپسی توصیه نمیشود مگر ضمن درمان جراحی

(رفرنس ۲۷، ۲۱)

Level III, Consensus

C-۲-۲- یافته های confocal microscopy شامل کاهش ضخامت قرنیه، کاهش و نامنظمی اپی تلیوم و لایه بازال و کاهش تعداد کراتوسیت های در استروما، وجود کراتوسیت های دوکی شکل، وجود رسوبات هیپررفلکتیو در استروما و کاهش سلولهای اندوتلیوم می باشد ولی تغییرات آندوتلیوم قابل توجه نیست.

(رفرنس ۳۴، ۲۵، ۲۲، ۲۱)

Level II

C-۲-۳- در کلیه بیماران مبتلا به کراتوپاتی ناشی از گاز خردل که دارای علائم بالینی هستند، در مرحله مزمن و تاخیری در Impression cytology درجاتی از نقص سلولهای لیمبال دیده می شود ولی شدت این یافته ها با شدت علائم بالینی مطابقت ندارد. (رفرنس ۳۵، ۲۴-۲۳) (level III) بنابراین انجام آن هم بطور معمول توصیه نمی شود مگر در مواردی که تشخیص بالینی کفایت نکند.

Level Consensus

C-۲-۴- روشهای آزمایشگاهی شامل اندازه گیری WBC, PMN, سطح پراکسید هیدروژن، سیتوکین های التهابی (IL 1a, IL 1B, IL 1Ra, TNF)، سطح سرمی RBC, SP-Selective, پلاکت،

CRP, RF, MMP-9, C3, C4, Natural Killer cell, IGF, IGM, IGE برای تشخیص عوارض چشمی تماس با گاز خردل در مرحله مزمن و تاخیری در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته

اند (رفرنس ۳۱، ۳۲، ۳۰، ۲۹، ۲۸، ۲۶، ۶) (level II) ولی هیچ کدام برای گاز خردل اختصاصی نمی باشند بنابراین انجام آنها بطور معمول توصیه نمیشود. (Level Consensus)

C-۲-۵- سطح سرمی سیتوکین ها در افرادی که در معرض گاز خردل قرار گرفته اند حتی پس از گذشت ۲۰ سال نسبت به گروه کنترل کمتر میباشد اما از آنجایی که این فاکتور ها در بیماریهای مزمن مختلف نیز

تغییر می یابند، لذا انجام این تست نیز بطور معمول توصیه نمی شود.

(رفرنس ۲۸)

Level II, consensus

بطور کلی: در مواردی که تشخیص بالینی عوارض چشمی گاز خردل مسلم باشد انجام این آزمایشات بطور معمول توصیه نمی شود. ولی در مواردی که علائم بالینی برای تشخیص کفایت نکند،

می توان از آنها استفاده کرد.

C-۳- توصیه های مربوط به اقدامات درمانی صدمات چشمی مرحله مزمن و تاخیری تماس با گاز خردل

C-۳-۱- توصیه می شود در صورت تماس با گاز خردل در فرم خفیف صدمات چشمی مرحله مزمن و تاخیری، اقدامات درمانی زیر انجام شود:

C-۳-۱-۱- استفاده از عینک آفتابی مناسب بویژه در افرادی که در محیط خشک و آفتابی زندگی می کنند.

Level: Consensus

C-۳-۱-۲- تامین رطوبت بیشتر در محیط زندگی و یا زندگی در مناطق با آب و هوای مرطوب

Level: Consensus

C-۳-۱-۳- تجویز اشک مصنوعی و مرطوب کننده های بدون نگهدارنده (رفرنس ۲۱، ۱۲، ۷) (level II) یا با نگهدارنده (Level: Consensus) (۱ تا ۴ بار در روز) (Level: Consensus)

C-۳-۱-۴- درمان موضعی بلفاریت (کمپرس گرم، شامپو scrub، تجویز آنتی بیوتیک موضعی) (رفرنس ۳۸) (Level II) و در موارد مقاوم به درمان موضعی، تجویز آنتی بیوتیک سیستمیک (تتراسایکلین،

آزیترومایسین، داکسی سایکلین) (Level: Consensus)

C-۳-۱-۵- بستن موقتی پانکتومها (punctual occlusion)

(رفرنس ۳۷، ۳۶، ۱۲، ۷، ۵)

Level II

C-۳-۲- توصیه می شود در صورت تماس با گاز خردل در فرم متوسط صدمات چشمی مرحله مزمن و تاخیری، اقدامات درمانی زیر انجام شود (موارد ستاره دار با فرم خفیف صدمات چشمی مرحله مزمن و تاخیری مشترک می باشد):
C-۳-۲-۱- استفاده از عینک آفتابی مناسب بویژه در افرادی که در محیط خشک و آفتابی زندگی می کنند* Level: Consensus
C-۳-۲-۲- تامین رطوبت بیشتر در محیط زندگی و یا زندگی در مناطق با آب و هوای مرطوب* Level: Consensus
C-۳-۲-۳- تجویز اشک مصنوعی و مرطوب کننده های بدون نگهدارنده (رفرنس ۲۱، ۱۲، ۷) (level II) (۱ تا ۴ بار در روز) (Level: Consensus)
C-۳-۲-۴- درمان موضعی بلفاریت (کمپرس گرم، شامپو scrub، تجویز آنتی بیوتیک موضعی) (رفرنس ۳۸) (Level II) و در موارد مقاوم به درمان به درمان موضعی، تجویز آنتی بیوتیک سیستمیک (تتراسایکلین، آزیترومایسین، داکسی سایکلین) (Level: Consensus)*
C-۳-۲-۵- بستن موقتی (رفرنس ۳۷، ۳۶، ۱۲، ۷، ۵) (Level II) و یا دائم پانکتومها (punctual plug)
C-۳-۲-۶- تارسورافی در صورت خشکی شدید (رفرنس ۱۲، ۷) (Level II)

C-۳-۲-۷- تجویز کورتیکواستروئید موضعی با کنترل عوارض احتمالی یا تجویز موضعی سیکلوسپورین A با غلظت ۰/۰۵ درصد (دو بار در روز) (رفرنس ۳۹، ۳۶، ۲۱، ۱۲، ۷، ۵) (Level II)
C-۳-۲-۸- در موارد نازکی قابل توجه محیط قرنیه که همراه با سمپتوم های قابل توجه مثل قرمزی، اشک ریزش، کاهش دید باشد و خطر سوراخ شدن قرنیه وجود داشته باشد عمل جراحی Keratolimbal Allograft توصیه می شود. (رفرنس ۳۷، level II)
C-۳-۲-۹- در مواردی که پاتولوژی در محیط قرنیه (نازکی و ایسکمی متوسط تا شدید ملتحمه) وجود دارد، انجام conj. Advancement توصیه نمی شود. (رفرنس ۲۱، level I V)
C-۳-۳- <u>توصیه می شود در صورت تماس با گاز خردل در فرم شدید صدمات چشمی مرحله مزمن و تاخیری، اقدامات درمانی زیر انجام شود (موارد ستاره دار با فرم خفیف و متوسط صدمات چشمی مرحله مزمن و تاخیری مشترک می باشد):</u>
C-۳-۳-۱- <u>درمانهای طبی:</u>
C-۳-۳-۱-۱- استفاده از عینک آفتابی مناسب* (Level: Consensus)

C-3-3-1-2- تامین رطوبت بیشتر در محیط زندگی و یا زندگی در مناطق با آب و هوای مرطوب*

(Level: Consensus)

C-3-3-1-3- تجویز اشک مصنوعی و مرطوب کننده های بدون نگهدارنده (رفرنس ۲۱، ۱۲، ۷) (Level II) (۱ تا ۴ بار در روز) (Level: Consensus)*

C-3-3-1-4- درمان موضعی بلفاریت (کمپرس گرم، شامپو scrub، تجویز آنتی بیوتیک موضعی)(رفرنس ۳۸) (Level II) و در موارد مقاوم به درمان به درمان موضعی، تجویز آنتی بیوتیک سیستمیک (تتراسایکلین، آزیترومایسین، داکسی سایکلین)*

(Level: Consensus)

C-3-3-1-5- بستن موقتی (رفرنس ۳۷، ۳۶، ۱۲، ۷، ۵) (Level II) و یا دائم پانکتومها (punctual plug)*

C-3-3-1-6- تجویز کورتیکواستروئید موضعی با کنترل عوارض احتمالی یا تجویز موضعی سیکلوسپورین با غلظت ۰/۰۵ درصد (دو بار در روز) (رفرنس ۳۹، ۳۶، ۲۱، ۱۲، ۷، ۵) (Level II)*

C-3-3-2- درمانهای جراحی:

C-3-3-2-1- تارسورافی در صورت خشکی شدید*

(رفرنس ۱۲، ۷) (Level II)

C-۳-۳-۲- در صورت نقص اپیتلیوم مقاوم به درمان طبی، علاوه بر تارسورافی، توصیه می شود پیوند پرده آمنیوتیک انجام شود. (رفرنس ۳۷، ۷) (Level II)
C-۳-۳-۲- در صورت ایسکمی و نازکی قرنیه مجاور و اسکرای آن، توصیه می شود از روش کراتولیمبال آلوگرافت استفاده شود. (رفرنس ۴۰، ۳۸، ۳۷) (Level II)
C-۳-۳-۴- در صورت نیاز به پیوند سلول های بنیادی ، روش کراتولیمبال نسبت به روش استفاده از سلولهای بنیادی بستگان درجه اول ارجحیت دارد. (رفرنس ۱۲) (Level II)
C-۳-۳-۵- در صورت توأم بودن ایسکیمی و نازکی لیبموس و قرنیه و اسکرای مجاور همراه با نقص سلول های اپیتلیوم مرکز قرنیه، توصیه می شود جراحی توأم سلول های بنیادی و پرده آمنیوتیک انجام شود. (رفرنس ۳۷) (Level II)
C-۳-۳-۶- در صورت نقص اپیتلیوم مقاوم به درمان طبی توصیه می شود ضمن انجام سایر اقدامات درمانی، لنز تماسی پانسمان تجویز شود. (Level: Consensus)
C-۳-۳-۷- در صورتی که کدورت قرنیه، مرکز قرنیه را درگیر کرده باشد و سلولهای اندوتلیوم طبیعی باشند، انجام پیوند لایه ای نسبت به پیوند نافذ ارجحیت دارد. (رفرنس ۳۶) (Level II)

C-۳-۳-۸- پیوند قرنیه عمیق قدامی به روش حباب بزرگ در این بیماران توصیه نمی‌شود و روش conventional ارجحیت دارد. (رفرنس ۳۷، ۱۲) (Level II)
C-۳-۳-۹- در صورت نیاز به هر دو پیوند لایه‌ای قرنیه و پیوند سلول‌های بنیادی لیمبوس، جراحی همزمان بر جراحی متوالی (بصورت جداگانه) ارجحیت دارد. (رفرنس ۳۷) (Level II)
C-۳-۳-۱۰- در صورت سوراخ شدن قرنیه و آسیب شدید سلول‌های اندوتلیوم، توصیه می‌شود پیوند نافذ قرنیه انجام شود. (رفرنس ۳۶) (Level II)
C-۳-۳-۱۱- در صورت نیاز به هر دو جراحی پیوند نافذ و سلول‌های بنیادی، توصیه می‌شود اول پیوند سلول‌های بنیادی انجام و پس از چند ماه، پیوند نافذ قرنیه انجام شود (عمل همزمان توصیه نمی‌شود). (رفرنس ۵) (Level III)
C-۴- توصیه‌های مربوط به <u>پیگیری</u> بیمار در مرحله مزمن و تاخیری تماس با گاز خردل
C-۴-۱- توصیه می‌شود در صورت تماس با گاز خردل در <u>مرحله مزمن و تاخیری</u>، <u>پیگیری بیماران</u> بصورت زیر انجام شود:
C-۴-۱-۱- <u>فرم خفیف</u> مرحله مزمن و تاخیری
C-۴-۱-۱-۱- در صورتی که علائم بیمار در سیر بیماری تغییری نکند، توصیه می‌شود بیمار بطور سالانه جهت معاینه مراجعه کند. (Level: Consensus)

C-۴-۱-۱-۲- در صورتی که تغییر در علائم و نشانه های بیماری توسط خود بیمار و یا پزشک احساس شود، توصیه می شود بیمار در فاصله زمانی لازم و مناسب (فوق العاده) تحت معاینه چشم قرار گیرد. (Level: Consensus)
C-۴-۱-۲- <u>فرم متوسط</u> مرحله مزمن و تاخیری (موارد ستاره دار با فرم خفیف مشابه می باشند)
C-۴-۱-۲-۱- در صورتی که درمان مدیکال برای بیماران کفایت کند و وضعیت بیمار ثابت باشد، توصیه می شود بیمار هر ۶ ماه یکبار پیگیری شود. (Level: Consensus)
C-۴-۲-۱-۲- در صورتی که تغییر در علائم و نشانه های بیماری توسط خود بیمار و یا پزشک احساس شود، توصیه می شود بیمار در فاصله زمانی لازم و مناسب (فوق العاده) تحت معاینه چشم قرار گیرد.* (Level: Consensus)
C-۴-۲-۱-۳- بیمارانی که تحت عمل جراحی کراتولیمبال قرار گرفته اند می بایست طبق پروتکل مربوط به جراحی کراتولیمبال پیگیری شوند (معاینات در روز اول، سوم، هفته اول، هفته دوم، ماه اول، ماه دوم ، ماه سوم و سپس هر ۳ ماه به مدت یکسال و بعد هر ۶ ماه انجام می شود) و در صورت هر گونه شکایت بیمار یا یافته های غیر عادی در معاینه بیمار باید بر حسب مورد، زمان پیگیری تغییر کند. (Level: Consensus)
C-۴-۲-۱-۴- توصیه می شود درمان دارویی، بویژه داروهای سیستمیک استروئیدی، تضعیف کننده یا تنظیم کننده سیستم ایمنی با همکاری پزشک جراح به همراه یک نفر متخصص نفرولوژی یا انکولوژی انجام شود. (Level: Consensus)

C-۴-۱-۳- فرم شدید مرحله مزمن و تاخیری (موارد ستاره دار با فرم خفیف و متوسط مشابه می باشند)

C-۴-۱-۳-۱- در صورتی که درمان مدیکال برای بیماران کفایت کند و وضعیت بیمار ثابت باشد، توصیه می شود بیمار هر ۳ ماه یکبار پیگیری شود.

(Level: Consensus)

C-۴-۱-۳-۲- در صورتی که تغییر در علائم و نشانه های بیماری توسط خود بیمار و یا پزشک احساس شود، توصیه می شود بیمار در فاصله زمانی لازم و مناسب (فوق العاده) تحت معاینه چشم قرار گیرد.*

(Level: Consensus)

C-۴-۱-۳-۳- بیمارانی که سابقه عمل جراحی دارند براساس نوع عمل جراحی می بایست جهت معاینه، پیگیری شوند.

(Level: Consensus)

▪ منابع توصیه های بالینی به تفکیک هر بخش

References (Code A):

- ۱- آگین خسرو، قاسمی برومند محمد. بررسی رابطه ضایعات دیررس چشمی با ناتوانی عملی ریه در مصدومین شیمیایی ایرانی مورد مواجهه با گاز سولفورموستارد. مجله دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران، ۱۳۸۲، دوره ۱، شماره ۳: ۱۶۱-۱۵۷
- 2- Hassan Ghasemi, Tooba Ghazanfari, Roya Yaraee, Mohammad Reza Soroush, Mohammad Ghassemi-Broumand, Shahriar Poorfarzam, Mahmoud Babaei, Mohammad Ali Javadi, Parviz Owlia, Sara Amiri, Zuhair Mohammad Hassan, Soghrat Faghihzadeh. Systemic and ocular complications of sulfur mustard: A panoramic review. Informa Health care 2009; 28:14-23
- 3- Baradaran-Rafii A, Eslani M, Tseng SC. Sulfur mustard-induced ocular surface disorders. Ocul Surf. 2011 Jul;9(3):163-78.
- 4- Saladi RN, Smith E, Persaud AN. Mustard: a potential agent of chemical warfare and terrorism. Clin Exp Dermatol. 2006 Jan;31(1):1-5.
- 5- Graham JS1, Schoneboom BA. Historical perspective on effects and treatment of sulfur mustard injuries. Chem Biol Interact. 2013 Dec 5;206(3):512-22.
- ۶- کاکا غلامرضا، نادری مصطفی، صدراپی سیدهمایون، جدیدی خسرو، بمان زارعی علی، پورحیدری غلامرضا و همکاران. بررسی اثرات درمانی بتامتازون و دیکلوفناک سدیم بر اپیتلیوم و سلولهای گابلت ملتحمه در چشم خرگوشهای آلوده به خردل در مرحله حاد. پژوهش در پزشکی ۱۳۸۷، دوره ۳۲، شماره ۲: ۱۲۷ - ۱۳۴.
- 7- Solberg Y, Alcalay M, Belkin M. Ocular injury by mustard gas. Surv Ophthalmol. 1997 May-Jun;41(6):461-6.
- 8- Balali-Mood M1, Hefazi M. Comparison of early and late toxic effects of sulfur mustard in Iranian veterans. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2006;99(4):273-82.

- 9- Balali-Mood M1, Hefazi M. The pharmacology, toxicology, and medical treatment of sulphur mustard poisoning. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005;19(3):297-315.
- 10- Safarinejad MR1, Moosavi SA, Montazeri B. Ocular injuries caused by mustard gas: diagnosis, treatment, and medical defense. *Mil Med*. 2001 Jan;166(1):67-70.
- 11- WILLIAM F. HUGHES Jr. MUSTARD GAS INJURIES TO THE EYES. *Arch Ophthalmol*. 1942;27(3):582-601.
- 12- Berens C, Hartmann E. The Effect of War Gases and Other Chemicals on the Eyes of the Civilian Population. *Bull N Y Acad Med*. 1943 May;19(5):356-67.
- 13- T. L. De Courcy. A CASE OF MUSTARD GAS KERATITIS UNDER CONSTANT OBSERVATION FOR A PERIOD OF TWENTY YEARS. *Br J Ophthalmol*. 1943 Feb; 27(2): 54–60.
- 14- Walter S. Atkinson. Delayed Mustard Gas Keratitis (Dichlorodiethyl Sulfide). A Report of Two Cases. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1947; 45: 81–92.
- 15- Rosenwasser GO. Complications of topical ocular anesthetics. 1989 Fall;29(3):153-8.
- 16- www.cdc.gov/niosh/ersbdb/EmergencyResponseCard 29750008.html

Rerenrences (Code B):

- 1- Ghasemi H, Owlia P, Jalali-Nadoushan MR, Pourfarzam S, Azimi G, Yarmohammadi ME, et al. A clinicopathological approach to sulfur mustard-induced organ complications: a major review. *Cutan Ocul Toxicol*. 2013 Oct;32(4):304-24.
- 2- Comparison of early and late toxic effects of sulfur mustard in Iranian veterans. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006
- 2- Balali-Mood M, Hefazi M. Oct;99(4):273-82.

- 3- Graham JS, Schoneboom BA. Historical perspective on effects and treatment of sulfur mustard injuries. *Chem Biol Interact*. 2013 Dec 5;206(3):512-22.
- 4- Rowell M, Kehe K, Balszuweit F, Thiermann H. The chronic effects of sulfur mustard exposure. *Toxicology*. 2009 Sep 1;263(1):9-11.
- 5- McNutt P, Hamilton T, Nelson M, Adkins A, Swartz A, Lawrence R, Milhorn D. Pathogenesis of acute and delayed corneal lesions after ocular exposure to sulfur mustard vapor. *Cornea*. 2012 Mar;31(3):280-90.
- 6- Kadar T, Dachir S, Cohen M, Gutman H, Cohen L, Brandeis R, Horwitz V, Amir A. Prolonged impairment of corneal innervation after exposure to sulfur mustard and its relation to the development of delayed limbal stem cell deficiency. *Cornea*. 2013 Apr;32(4):e44-50
- 7- McNutt P, Tuznik K, Nelson M, Adkins A, Lyman M, Glotfelty E, Hughes J, Hamilton T. Structural, morphological, and functional correlates of corneal endothelial toxicity following corneal exposure to sulfur mustard vapor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Oct 15;54(10):6735-44.
- 8- Kadar T, Dachir S, Cohen L, Sahar R, Fishbine E, Cohen M, Turetz J, Gutman H, Buch H, Brandeis R, Horwitz V, Solomon A, Amir A. Ocular injuries following sulfur mustard exposure--pathological mechanism and potential therapy. *Toxicology*. 2009 Sep 1;263(1):59-69.
- 9- Baradaran-Rafii A, Eslani M, Tseng SC. Sulfur mustard-induced ocular surface disorders. *Ocul Surf*. 2011 Jul;9(3):163-78.
- 10- Jampol LM, Axelrod A, Tessler H. Pathways of the eye's response to topical nitrogen mustard. *Invest Ophthalmol*. 1976 Jun;15(6):486-9.
- 11- Aasted A1, Darre E, Wulf HC. Mustard gas: clinical, toxicological, and mutagenic aspects based on modern experience. *Ann Plast Surg*. 1987 Oct;19(4):330-3.
- 12- Banin E, Morad Y, Berenshtein E, Obolensky A, Yahalom C, Goldich J, Adibelli FM, Zuniga G, DeAnda M, Pe'er J, Chevion M. Injury induced by chemical warfare agents: characterization and treatment of ocular tissues exposed to nitrogen mustard. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003 Jul;44(7):2966-72.

۱۳- حیدری پور غلامرضا، زارعی بمان علی، جدیدی خسرو، صدرایی همایون سید، نادری مصطفی، کاکا غلامرضا و همکاران. بررسی اثرات درمانی بتامتازون و دیکلوفناک سدیم بر اپیتلیوم و سلولهای گابلت ملتحمة در چشم خرگوشهای آلوده به خردل در مرحله حاد. پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، دوره ۳۲، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۷، صفحات ۱۲۷ تا ۱۳۴

۱۴- کاکا غلامرضا، نادری مصطفی، جدیدی خسرو، صدراپی سید همایون، اسدی محمد حسین و همکاران. اثرات محافظتی دیکلوفناک سدیم و بتامتازون در اپیتلیوم قرنیه چشم خرگوشهای آلوده به خردل در مرحله حاد. مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۷ / شماره ۴ / صص ۲۲۹-۲۳۵.

References (Code C):

- 1- Graham JS, Schoneboom BA. Historical perspective on effects and treatment of sulfur mustard injuries. *Chem Biol Interact*. 2013 Dec 5;206(3):512-22.
- 2- Ghasemi H, Owlia P, Jalali-Nadoushan MR, Pourfarzam S, Azimi G, Yarmohammadi ME, et al. A clinicopathological approach to sulfur mustard-induced organ complications: a major review. *Cutan Ocul Toxicol*. 2013 Oct;32(4):304-24.
- 3- Sedghipour MR, Shenasi A, Rahbani Nobar MB, Fouladi RF, Amini R. The ocular complications of mustard gas poisoning and their association with the respiratory system involvement: an experience in 112 Iranian veterans. *Cutan Ocul Toxicol*. 2012 Mar;31(1):48-52.
- 4- Ghasemi H, Ghazanfari T, Babaei M, Soroush MR, Yaraee R, Ghassemi-Broumand M, et al. Long-term ocular complications of sulfur mustard in the civilian victims of sardasht, iran. *Cutan Ocul Toxicol*. 2008;27(4):317-26.
- 5- Javadi MA, Yazdani S, Kanavi MR, Mohammadpour M, Baradaran-Rafiee A, Jafarinasab MR, et al. Long-term Outcomes of Penetrating Keratoplasty in Chronic and Delayed Mustard Gas Keratitis. *Cornea*. 2007 Oct;26(9):1074-8.
- 6- Balali-Mood M, Hefazi M. Comparison of Early and Late Toxic Effects of Sulfur Mustard in Iranian Veterans *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006 Oct;99(4):273-82.
- 7- 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 Apr;112(4):617-25.
- 8- De Courcy TL. A CASE OF MUSTARD GAS KERATITIS UNDER CONSTANT OBSERVATION FOR A PERIOD OF TWENTY YEARS. *Br J Ophthalmol*. 1943 Feb;27(2):54-60.

۹- قاسمی برومند محمد، اصلانی جعفر، عمادی سیدناصر، امیری زهره. فراوانی عوارض دیررس چشمی، ریوی و پوستی ناشی از تماس با گاز خردل در مصدومان بمباران شیمیایی ساکن شهرستان سردشت در سال ۱۳۸۳. نشریه پژوهنده. ۱۳۸۵؛ ۱۱ (۷): ۹-۱۵

۱۰- قاسمی برومند محمد، امیری زهره. عوارض چشمی دیررس گاز خردل در ۵۰۰ نفر از مجروحین شیمیایی جنگ تحمیلی. توانبخشی: زمستان ۱۳۸۶، دوره ۸، شماره ۴ (مسلسل ۳۲)؛ از صفحه ۶۷ تا صفحه ۷۴.

۱۱- آگین خسرو، قاسمی برومند محمد. بررسی رابطه یافته های اپیدمیولوژیک با عوارض دیررس بیماری های ناشی از گاز خردل گوگردی در ۵۰۰ مصدوم شیمیایی ایرانی (پس از ۱۵ سال)-۱۳۸۰. مجله دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران، ۱۳۸۳، دوره ۲، شماره ۱: ۲۶۹-۲۷۳.

12- Javadi MA, Jafarinasab MR, Feizi S, Karimian F, Negahban K. Management of Mustard Gas-Induced Limbal Stem Cell Deficiency and Keratitis. *Ophthalmology*. 2011 Jul;118(7):1272-81

13- Etezzad-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 May-Jun;34(4):342-6.

14- Ghasemi H, Ghazanfari T, Ghassemi-Broumand M, Javadi MA, Babaei M, Soroush MR, et al. Long-term ocular consequences of sulfur mustard in seriously eye-injured war veterans. *Cutan Ocul Toxicol*. 2009;28(2):71-7.

15- Ghasemi H, Ghazanfari T, Yaraee R, Soroush M. R, Ghassemi-Broumand M, Poorfarzam S, et al. Systemic and ocular complications of sulfur mustard: A panoramic review. *Toxin Reviews*, February 2009. 28. 1, 14-23.

16- Mansour Razavi S, Salamati P, Saghafeinia M, Abdollahi M. A review on delayed toxic effects of sulfur mustard in Iranian veterans. *Daru*. 2012 Oct 9;20(1):51.

۱۷- بلالی مود مهدی، حفاظی مهرداد. مروری بر عوارض دیررس مسمومیت با گاز خردل گوگردی. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. دوره ۱۲؛ شماره ۳ و ۴؛ سال ۱۳۸۴

18- Eslani M, Baradaran-Rafii A, Movahedan A, Djalilian AR. The ocular surface chemical burns. *J Ophthalmol*. 2014;2014:196827.

19- Panahi Y, Naderi M, Zare M. A, Poursaleh Z. Ocular Effects of Sulfur Mustard. *Iranian Journal of Ophthalmology* 2013;25(2):90-106.

20- McNutt P, Lyman M, Swartz A, Tuznik K, Kniffin D, Whitten K, Milhorn D, Hamilton T. PLoS One. Architectural and biochemical expressions of mustard gas keratopathy: preclinical indicators and pathogenic mechanisms. 2012;7(8):e42837.

21- Baradaran-Rafii A, Eslani M, Tseng SC. Sulfur Mustard-Induced Ocular Surface Disorders. *Ocul Surf*. 2011 Jul;9(3):163-78.

22- Lagali N, Fagerholm P. Delayed Mustard Gas Keratitis: Clinical Course and In Vivo Confocal Microscopy Findings. *Cornea*. 2009 May;28(4):458-62.

23- Kadar T, Dachir S, Cohen L, Sahar R, Fishbine E, Cohen M, Turetz J, Gutman H, Buch H, Brandeis R, Horwitz V, Solomon A, Amir A. Ocular injuries following sulfur mustard exposure — Pathological mechanism and potential therapy. *Toxicology*. 2009 Sep 1;263(1):59-69.

۲۶- جدیدی خسرو، میرخشتی نوشین، قسامی فاطمه، علوی سید علی، طالبی شیوا، هادیزاده فاطمه، سلیمانی ذوالفقار. نقش گونه های فعال اکسیژن در عوارض دیررس چشمی گاز خردل. مجله طب نظامی، سال هفتم، شماره ۱ (پیاپی ۲۳).

۲۷- جدیدی خسرو، صادقی پور علیرضا، نادری مصطفی، حقیقی مهران، رفیع زاده پرویز. مطالعه هیستوپاتولوژیک آثار تاخیری گاز خردل بر چشم. مجله ی طب نظامی. زمستان ۱۳۸۹. دوره ۱۲، شماره ۴ - ۱۹۱-۱۹۵.

28- Yaraee R, Ghazanfari T, Ebtekar M, Ardestani SK, Rezaei A, et al. Alterations in serum levels of inflammatory cytokines (TNF, IL-1alpha, IL-1beta and IL-1Ra) 20 years after sulfur mustard exposure: Sardasht-Iran cohort study. *Int Immunopharmacol*. 2009 Dec;9(13-14):1466-70.

29- Amiri S, Ghazanfari T, Yaraee R, Salimi H, Ebtekar M, Shams J, et al. Serum levels of GM-CSF 20 years after sulfur mustard exposure: Sardasht-Iran Cohort Study. *Int Immunopharmacol*. 2009 Dec;9(13-14):1499-503.

30- Ghasemi H, Yaraee R, Hassan ZM, Faghihzadeh S, Soroush MR, Pourfarzam S, et al. Association of ophthalmic complications in patients with sulfur mustard induced mild ocular complications and serum soluble adhesion molecules: Sardasht-Iran Cohort Study. *Int Immunopharmacol*. 2013 Nov;17(3):980-5.

۳۱- غضنفری طوبی، یارایی رویا، قاسمی حسن، مصدري زهرا، واعظ مهدوی محمد رضا، محمدحسن زهیر. بررسی سطح سرمی $mmp9$ و مشکلات دیررس چشمی در جانبازان شیمیایی مواجهه یافته با سولفور موستارد. طب جانباز. ۱۳۸۸؛ ۱ (۳): ۱-۱۶.

32- Ghasemi H, Ghazanfari T, Yaraee R, Ghassemi-Broumand M, Soroush MR, Pourfarzam S, et al. Evaluation of relationship between the serum levels of inflammatory mediators and ocular injuries induced by sulfur mustard: Sardasht-Iran Cohort Study. *Int Immunopharmacol*. 2009 Dec;9(13-14):1494-8.

- 33- Shams J, Ghazanfari T, Yaraee R, Vaez Mahdavi M. R, Soroush M. R, Hassan Z. M, Jalali Nadoushan M. R, Ghasemi H, Ebtekar M, Pourfarzam S, Moaiedmohseni S, Fallahi F, Owlia P, Shariat-Panahi S, Ardestani S. K, Naghizadeh M. M, Faghihzadeh S. Long-term hematological consequences of sulfur mustard on civilians of Sardasht 20 years after exposure. *Toxin Reviews*, February 2009. 28. 1 : 39-43.
- 34- Jafarinasab MR, Zarei-Ghanavati S, Kanavi MR, Karimian F, Soroush MR, Javadi MA. Confocal microscopy in chronic and delayed mustard gas keratopathy. *Cornea*. 2010 Aug;29(8):889-94.
- 35- Baradaran-Rafii A, Javadi MA, Rezaei Kanavi M, Eslani M, Jamali H, Karimian F. Limbal stem cell deficiency in chronic and delayed-onset mustard gas keratopathy. *Ophthalmology*. 2010 Feb;117(2):246-52.
- 36- Feizi S, Javadi MA, Jafarinasab MR, Karimian F. Penetrating Keratoplasty Versus Lamellar Keratoplasty for Mustard Gas-Induced Keratitis. *Cornea*. 2013 Apr;32(4):396-400.
- 37- Jafarinasab MR, Feizi S, Javadi MA, Karimian F, Soroush MR. Lamellar Keratoplasty and Keratolimbal Allograft for Mustard Gas Keratitis. *Am J Ophthalmol*. 2011 Dec;152(6):925-932.e2.
- 38- Karimian F1, Zarei-Ghanavati S, A BR, Jadidi K, Lotfi-Kian A. Microbiological evaluation of chronic blepharitis among Iranian veterans exposed to mustard gas: a case-controlled study. *Cornea*. 2011 Jun;30(6):620-3.
- 39- Jadidi K, Panahi Y, Ebrahimi A, Mafi M, Nejat F, Sahebkar A. Topical cyclosporine a for treatment of dry eye due to chronic mustard gas injury. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014 Oct-Dec;9(4):417-22.
- 40- Javadi MA1, Baradaran-Rafii A. Living-related conjunctival-limbal allograft for chronic or delayed-onset mustard gas keratopathy. *Cornea*. 2009 Jan;28(1):51-7.

▪ ضمائم (خلاصه راهنمای بالینی)

Code A (پیشگیری)

اقدامات قبل از تماس با گاز خردل

- همراه داشتن وسایل محافظتی (ماسک استاندارد- لباس محافظ)
- همراه داشتن مقداری آب قابل شرب
- دانستن چگونگی شستشوی مداوم و سریع چشم ها در صورت تماس با گاز خردل
- تخلیه افراد غیر عملیاتی از منطقه

اقدامات بلافاصله بعد از تماس با گاز خردل

- شستشوی سریع و مداوم چشم ها حتی امکان با آب قابل شرب (عدم استفاده از شامپو)
- استفاده از قطره های مرطوب کننده و اشک مصنوعی
- استفاده از قطره های آنتی بیوتیک
- عدم استفاده از پانسمان چشمی
- عدم استفاده از قطره های ضد درد
- خروج تمام لباس ها و استحمام کل بدن
- خروج سریع از منطقه آلوده در صورت امکان

Code B (مرحله حاد تماس با گاز خردل)

علائم: احساس جسم خارجی در چشم- اشک ریزش - فتوفوبی (ترس از نور)- بلغارواسپاسم نشانه ها: پرخونی پلک- اتساع عروقی و پرخونی ملتحمه - عدم علائم درگیری قرنیه درمان: شستشوی چشم -قطره آنتی بیوتیک - قطره مرطوب کننده - قطره کورتیکواستروئید- استفاده از عینک آفتابی پیگیری: یک هفته بعد از اولین معاینه	خفیف
علائم: علائم فرم خفیف به انضمام: احساس خشکی چشم- درد چشم نشانه ها: نشانه های فرم خفیف به انضمام: ادم ملتحمه - ادم اپی تلیوم قرنیه - آروزیون های سطحی قرنیه - superficial punctate keratopathy درمان: درمان فرم خفیف به انضمام: ضد دردهای خوراکی پیگیری: روزانه تا بهبودی علائم قرنیه ای	متوسط
علائم: علائم فرم خفیف و متوسط به انضمام: قرمزی، ورم، زخم □ اسپاسم پلک - کاهش دید نشانه ها: نشانه های فرم خفیف و متوسط به انضمام:	شدید

0 ملتحمه : عفونت ثانویه – ایسکمی – نکروز 0 لیمبوس: ایسکمی – نکروز 0 قرنیه: ادم استروما – عفونت ثانویه- سوراخ شدن 0 یووا: یوئیت درمان: <u>درمان فرم خفیف و متوسط به انضمام:</u> • Bandage cataract lens (BCL) در صورت نقص وسیع اپیتلیوم قرنیه و بدون همراهی خشکی شدید و عفونت قرنیه یا ملتحمه • داکسی سیکلین خوراکی - عفونت ملتحمه ← نمونه برداری ← آنتی بیوتیک وسیع الطیف - عفونت قرنیه ← نمونه برداری ← قطره های آنتی بیوتیک تغلیظ شده وسیع الطیف - سوراخ قرنیه کمتر از ۲ میلیمتر بدون پرولاپس ایریس ← چسب سیانوآکریلیت + BCL - سوراخ قرنیه بیشتر از ۲ میلیمتر همراه پرولاپس ایریس ← پیوند قرنیه پیگیری: * ضایعات فعال قرنیه ← ۱- حتی امکان بستری کردن مصدوم ۲- ویزیت روزانه * سوراخ قرنیه ← ۱- حتما مصدوم بستری شود ۲- ویزیت روزانه	
▪ استفاده از Detector گاز خردل در صورت شک به گازهای دیگر ▪ علائم و نشانه های بالینی برای تشخیص مرحله حاد و شدت ضایعه ❖ تاکید: انجام آزمایشات و اقدامات پاراکلینیکی در مرحله حاد ضرورت ندارد.	اقدامات تشخیصی هر سه مرحله

Code C (مرحله مزمن و تاخیری تماس با گاز خردل)

علائم: احساس جسم خارجی در چشم- احساس خشکی چشم - اشک ریزش - قرمزی خفیف چشم- فتوفوبی (ترس از نور)- سوزش چشم نشانه ها: 0 پلک: اختلال غدد میومین - بلفاریت 0 اشک: کاهش لایه Meniscus اشک 0 ملتحمه: تلائنژکتازی - پیچ خوردگی عروقی بیشتر در شکاف پلکی - خونریزی زیر ملتحمه - فیبروز - اسکار 0 قرنیه: اروزیون های سطحی نقطه ای (Epithelial Punctate Erosions) درمان: عینک آفتابی- محیط های مرطوب- قطره های اشک مصنوعی - درمان موضعی بلفاریت (کمپرس گرم—scrub با شامپو- آنتی بیوتیک موضعی و در موارد مقاوم آنتی بیوتیک های خوراکی (اریترومایسین - داکروسیکلین، بستن موقت پانکتومها پیگیری: ۱- در صورت تثبیت علائم ← پیگیری سالیانه ۲- در صورت هر گونه شکایت جدید ← معاینه در فواصل زمانی لازم (فوق العاده)	خفیف
علائم: علائم فرم خفیف به انضمام: کاهش دید - قرمزی مشخص چشم - خارش چشم - درد چشم نشانه ها: نشانه های فرم خفیف به انضمام: 0 لیمبوس: ایسکمی خفیف تا متوسط - کاهش سلول های لیمبوس	متوسط

0 قرنیه: نامنظمی اپیتلیوم قرنیه - آستیگماتیسم نامنظم قرنیه - نازکی محیط قرنیه - کدورت محیط قرنیه - رسوب لیپیدی و آمیلوئید-
نئوواسکولاریزاسیون محیطی- خونریزی محیط قرنیه - کم شدن حس قرنیه - شفافیت مرکز قرنیه- وجود دوره های عود و بهبودی علائم

درمان :

درمان فرم خفیف به انضمام:

- بستن موقت یا دائم پانکتومها
- تارسورافی
- تجویز قطره کورتن یا سیکلورسپورین A (۰/۰۵ درصد) دوبار در روز
- در صورت نازکی قابل توجه محیط قرنیه که همراه با علائمی مثل قرمزی، اشک ریزش باشد و خطر سوراخ شدن قرنیه باشد: Keratolimbal allograft
- عدم انجام Advancement ملتحمه در صورت پاتولوژی محیط قرنیه

پیگیری:

- ۱- در صورت تثبیت علائم ← هر ۶ ماه
- ۲- در صورت جراحی کراتولیمبال ← پی گیری طبق پروتوکل نوع جراحی
- ۳- تجویز و قطع داروها توسط جراح و با مشورت نفرولوژیست یا انکولوژیست
- ۴- در صورت هر گونه شکایت جدید ← معاینه در فواصل زمانی لازم (فوق العاده)

علائم:

علائم فرم خفیف و متوسط به انضمام:

کاهش دید شدید- فتوفوبی (ترس از نور) شدید- درد شدید

شدید

نشانه ها:

نشانه های فرم خفیف و متوسط به انضمام:

قرنیه: نازک شدگی مرکزی- کدورت مرکزی- رسوبات مرکزی- نئوواسکولاریزاسیون مرکزی- باندکراتوپاتی - خونریزی مرکزی قرنیه - زخم عفونی -

Melting- دسماتوسل – سوراخ شدن و conjunctivalization قرنیه

درمان :

درمان فرم خفیف و متوسط به انضمام:

 طبی : مانند فرم متوسط

 جراحی:

- تارسورافی
- در صورت نقص اپی تلیال مقاوم قرنیه: تارسورافی + پیوند پرده آمینوتیک
- در صورت نازکی محیط قرنیه و لیمبوس و اسکلا: Keratolimbal allograft
- در صورت نیاز به پیوند سلول های بنیادی : روش Keratolimbal بر روش استفاده از سلولهای بنیادی بستگان درجه اول ارجحیت دارد.
- در صورت نازکی و ایسکمی لیمبوس و قرنیه و اسکلا: مجاور همراه با نقص اپی تلیال قرنیه : جراحی توام سلولهای بنیادی و پرده آمینوتیک
- در صورت کدورت مرکز قرنیه بدون درگیری اندوتلیال: پیوند لایه ای بر پیوند نافذ (PK) ارجحیت دارد.
- در صورت کدورت مرکز قرنیه بدون درگیری اندوتلیال: پیوند لایه ای استاندارد بر روش حباب بزرگ ارجحیت دارد.
- اگر نیاز به پیوند لایه ای قرنیه با پیوند سلول های بنیادی باشد، انجام همزمان هر دو عمل بر عمل متوالی (بطور جداگانه) ارجحیت دارد
- اگر نیاز به پیوند نافذ و پیوند سلول های بنیادی باشد: اول پیوند سلول های بنیادی و پس از چند ماه پیوند نافذ

پیگیری:

- * در صورت پاسخ به درمان طبی و تثبیت علائم ← هر ۳ ماه
- * در صورت سابقه عمل جراحی ← پیگیری برحسب پروتکل آن جراحی
- * در صورت تغییر در علائم و نشانه ها ← معاینه در فواصل زمانی لازم (فوق العاده)

اقدامات تشخیصی تماس با گاز خردل
در مرحله مزمن و تاخیری (خفیف،
متوسط و شدید) اختصاصی نیست

- میکروسکوپ نوری: التهاب مزمن – کاهش گابلت سل – پیشروی ملتحمه روی قرنیه- نازک شدگی قرنیه
- میکروسکوپ الکترونی : تخریب غشای پایه سلول های قرنیه- واکوالیزاسیون سیتوپلاسم (غیر اختصاصی)
- میکروسکوپ فلورسنت: یافته های غیر اختصاصی
- **Confocal Microscopy**: کاهش ضخامت قرنیه- نامنظمی اپی تلیوم قرنیه- کاهش کراتوسیت های در استروما – کراتوسیت های دوکی شکل – وجود رسوبات غیر اختصاصی در قرنیه
- **Impression Cytology** : نقص سلول هال لیمبال ولی درجه آن با علائم بالینی مطابقت ندارد.
- روش های آزمایشگاهی: هیچکدام برای گاز خردل اختصاصی نیستند.