

مقایسه اندازه گیری تراکم معدنی استخوان در افراد مواجهه شده با گاز سولفور موستارد و افراد نرمال

غلامحسین علیشیری^{۱*} M.D.، مصطفی قانع^{۲*} M.D.، لیلا زاهدی شولامی^{۳***} M.D.،
نوشین بیات^{۴*} M.D.، محمد مهدی امام^{۵****} M.D.، امیر مسعود جعفری^{۶*****} M.D.

آدرس مکاتبه: * دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج) - دانشکده پزشکی - گروه روماتولوژی - تهران - ایران

** دانشگاه علوم پزشکی بقیه اله (عج) - مرکز تحقیقات آسیبهای شیمیایی -

*** انستیتو محققان سلامت نیکان **** دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - دانشکده پزشکی - گروه روماتولوژی

***** دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج) - دانشکده پزشکی - گروه داخلی و مرکز تحقیقات بهداشت نظامی

تاریخ اعلام وصول: ۱۳۸۵/۶/۲۸ تاریخ دریافت مقاله اصلاح شده: ۱۳۸۶/۲/۱۷ تاریخ اعلام قبولی مقاله: ۱۳۸۶/۲/۲۰

خلاصه

هدف: سولفور موستارد که به عنوان گاز خردل (MSG) شناخته می‌شود و در جنگ ایران - عراق استفاده شد مسئول آسیب شیمیایی حدود ۱ میلیون بیمار ایرانی است. به نظر می‌رسد که این بیماران در خطر بیشتری برای ابتلا به استئوپروز به دلیل استفاده از کورتیکواستروئیدها جهت درمان عوارض مزمن و در پاره‌ای موارد به علت هایپوگونادیسیم باشند.

مواد و روش کار: این مطالعه یک مطالعه مقطعی ست که بر روی ۵۶ مجروح شیمیایی مورد مواجهه با گاز خردل (ارجاع داده شده به بیمارستان بقیه‌الله (عج)) و ۲۹ مرد سالم انجام شد. اندازه‌گیری تراکم معدنی استخوان (BMD) در استخوان فمور و ستون مهره‌ها با استفاده از تکنیک (DEXA) dual energy x-ray absorptiometry انجام شد. اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نگارش 13 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج: اختلاف میانگین تراکم استخوانی در میان بیماران با سابقه تماس با گاز خردل و افراد سالم معنی‌دار بود ($P = 0/00$). به طور کلی با ارزیابی‌های کمی $39/5$ درصد استئوپروز، $46/5$ درصد استئوپنی و 14 درصد تراکم معدنی نرمال در بین بیماران شیمیایی مواجهه یافته به دست آمد. یک رابطه معنی‌دار بین تماس با گاز خردل و استئوپروز وجود داشت ($P = 0/00$). بین شاخص توده بدنی (BMI) و تراکم معدنی استخوانهای ستون مهره‌ها و فمورال ارتباط معنی‌داری پیدا نشد ($P = 0/05$).

بحث: یک کاهش مشخص در میزان تراکم استخوانهای فمورال و ستون مهره‌ها در بین بیماران مواجهه شده با گاز خردل وجود داشت. نتایج نشان دهنده افزایش خطر شکستگی در این بیماران است که می‌تواند شرایط آنها را بدتر کند. تجویز عوامل محافظت کننده استخوان می‌تواند برای این بیماران سودمند باشد.

واژه‌گان کلیدی: تراکم معدنی، استخوان، گاز سولفور موستارد.

۱- استادیار - دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج) - نویسنده مسئول

۲- پزشک عمومی - انستیتو محققان سلامت نیکان

۳- استادیار - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۴- استادیار - دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج)

۵- استادیار - دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج)

۶- پزشک عمومی - دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج)

مقدمه

در طول جنگ ایران و عراق، از سال ۱۹۸۰ گاز خردل به طور وسیع بر علیه نیروهای نظامی ایرانی استفاده شد [۱،۲]. گاز خردل یا سولفور موستارد و بیس (۲- کلرواتیل) سولفید یک عامل واکنش دهنده شدید است که محتویات سلولی را آکیل می‌کند. گاز خردل به طور اولیه روی چشم‌ها، پوست و مجاری تنفسی اثر می‌گذارد. شروع علائم بعد از تماس، فاصله زمانی بین ۱ تا ۱۲ ماه دارد [۳]. تظاهرات تنفسی دیگر می‌تواند از برونکواسپاسم و انسداد برونکیال تا ادم ریوی هموراژیک متغیر باشد. تماس‌های شدید باعث مرگ در اثر نارسایی تنفسی، پنومونی ثانویه و ادم ریوی هموراژیک می‌شوند [۴].

امروزه استفاده از کورتیکواستروئیدها نقش مهمی را در کنترل عوارض و علائم این بیماران دارد. اگرچه استفاده از استروئید سودمند است، خود می‌تواند علت عوارض مختلف باشد که استئوپروز در این میان یکی از شایعترین آنهاست.

استئوپروز به عنوان کاهش تراکم یا توده استخوانی یا وجود حالت شکنندگی استخوان تعریف می‌شود. کاهش توده استخوانی با به هم ریختن شکل‌گیری اسکلت همراه است که منجر به افزایش قابل توجه خطر شکستگی می‌شود. استئوپروز با T-score کمتر از -۲/۵- انحراف معیار توصیف می‌شود. T-score بیشتر از -۱- انحراف معیار نرمال در نظر گرفته شده و طیف T-score بین -۱- و -۲/۵- انحراف معیار استئوپنیک است [۵].

در ایالات متحده بیش از ۱۰ میلیون نفر تحت تاثیر استئوپروز قرار دارند اما تنها ۱۰ تا ۲۰ درصد آنها تشخیص داده شده و درمان می‌شوند [۶]. اگرچه استئوپروز عموماً در زنان شایعتر است، تا ۳۰٪ از موارد شکستگی‌های هیپ و ۲۰٪ از شکستگی‌های ستون مهره‌ها در مردان اتفاق می‌افتد.

عوامل خطر ساز برای شکستگی‌های استئوپروتیک در مردان شامل BMI پایین، کشیدن سیگار، مصرف بالای الکل، درمان با کورتیکواستروئید، عدم فعالیت فیزیکی، بیماری‌های مستعد کننده کاهش تراکم استخوان و بیماری‌های مزمنی که ریسک افتادن فرد یا شکنندگی استخوان را افزایش می‌دهند مانند دمانس، بیماری

پارکینسون و مولتیپل اسکلروز می‌باشد. بسیاری از داروها به طور بالقوه اثرات مستعد کننده کاهش تراکم استخوان دارند. کورتیکواستروئیدها یکی از شایعترین علل استئوپروز ناشی از دارو هستند.

اندیکاسیون آزمایش BMD، بیمارانی هستند که تحت درمان بیشتر یا مساوی ۷/۵ میلی‌گرم پردنیزولون بیش از ۳ ماه می‌باشند. بیمارانی که درمان طولانی مدت استروئید دریافت می‌کنند تحت خطر استئوپروز هستند. درمان یک روز در میان استروئید به عنوان درمانی منقطع، از خطر عوارض جلوگیری نمی‌کند.

درمان‌های کمکی با عوامل ضد استئوپروز مثل بیسفسونات‌ها، در درمان استئوپروز موثرند. اندازه‌گیری تراکم استخوانی باید به طور دوره‌ای با اسکن DEXA انجام شود [۷].

با توجه به عوارض ذکر شده در بالا، مطالعه‌ای برای ارزیابی فراوانی استئوپروز در مواجهه شدگان با گاز خردل طراحی و تراکم استخوانی آنها با افراد نرمال مقایسه گردید.

مواد و روش کار

این مطالعه یک مطالعه مقطعی می‌باشد که روی ۵۶ مجروح شیمیایی و ۲۹ مرد سالم همسان شده انجام شد.

افراد سالم به روش تصادفی در ۵ لایه در شهر تهران (شمال، جنوب، شرق، غرب و مرکز) انتخاب شدند. سابقه کشیدن سیگار یا استفاده از سایر داروها، بیماری‌های مزمن، شکستگی‌های استئوپروتیک فامیلی و داشتن رادیوگرافی با مواد رادیولوسنت در عرض ۱۰ سال گذشته معیارهای ورود به مطالعه بودند.

مجروحان شیمیایی از میان بیماران ارجاع شده به بیمارستان بقیه‌اله (عج) که با گاز خردل تماس داشته و عوارضی چون فیبروز ریه، عوارض چشمی یا اسکارهای پوستی در مناطق آناتومیک در نتیجه تماس‌های شیمیایی را داشتند، انتخاب شدند.

بیماران با عوارض شدید و آنهایی که بستری بودند و به طور دائم از استروئیدها استفاده می‌کردند از مطالعه خارج شدند.

بعد از آزمایشات فیزیکی ابتدایی و پرکردن یک پرسشنامه در مورد اطلاعات شخصی، سابقه دارویی، سابقه پزشکی گذشته و فعالیت

جدول ۱: مقایسه تراکم استخوانهای فمورال و ستون مهره‌ها در افراد مواجهه یافته با گاز خردل

BMD Indices	افراد مواجهه یافته با گاز خردل (۵۹ نفر)	افراد نرمال (۲۹ نفر)	P Value
Femoral T Score	-2.3±0.17	-0.6 ± 0.25	0.00*
Femoral Z Score	-1.3±0.2	-0.1 ± 0.08	0.00*
Femoral BMD	865.2±31.7	1020.7±134	0.00*
Spinal T Score	-1.5±0.13	-0.2 ± 0.05	0.00*
Spinal Z Score	-1±0.15	0.12 ± 0.03	0.00*
Spinal BMD	954.4±42.9	1157.8±155.7	0.00*

اختلاف معنی دار*

جدول ۲: فراوانی نسبی استئوپروز در افراد مواجهه یافته با گاز خردل و افراد نرمال

BMD Indices	افراد مواجهه یافته با گاز خردل (۵۹ نفر)	افراد نرمال (۲۹ نفر)	P Value
استئوپروز	39.5%	2%	0.00*
استئوپنی	46.5%	17%	0.00*
BMD نرمال	14%	91%	0.00*

ارتباط معنی دار*

نتایج

۵۹ بیمار مرد مواجهه یافته با گاز خردل با میانگین سنی ۴۱/۸±۸/۸ سال (گروه A) با ۲۹ فرد سالم با میانگین سنی ۳۹/۸±۶/۲ سال (گروه B) مقایسه شدند. بیماران در گروه اول سابقه‌ای از هایپوتیروئیدی، هایپرپاراتیروئیدی، هایپوگونادیسیم استئومالاسی یا بیماریهای آندوکراین دیگر را نداشتند. آنها همچنین سابقه‌ای از استفاده داروهای ضد تشنج، تثبیت کننده‌های خلق و هپارین یا رادیوتراپی با مواد رادیولوسنت در عرض ۱۰ سال گذشته را نداشتند. اندازه‌گیری تراکم استخوانی مهره‌های کمری (L₂-L₄) و گردن فمور با استفاده از تکنیک DEXA ارزیابی شد. نتایج به صورت گرم بر سانتی‌متر مکعب ارائه شد.

فیزیکی ثبت گردید و سپس، اندازه‌گیری تراکم استخوان (BMD) از استخوان فمورال و ستون مهره‌ها برای بیماران با استفاده از تکنیک DEXA با استفاده از یک دستگاه Nor land – ZR-b5; Atkinson, WI, USA انجام شد. طبق تعریف WHO, T-score تراکم استخوان فرد نسبت به فردی جوان با حداکثر تراکم استخوان تعریف می‌شود. T-score کمتر از -۲/۵- انحراف معیار به عنوان استئوپروز در نظر گرفته شد، T-score کمتر از -۱- و بیشتر از -۲/۵- انحراف معیار استئوپروتیک و T-score بیشتر از -۱- انحراف معیار نرمال در نظر گرفته شد. آنالیز آماری داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS Ver.13 استفاده از آزمون‌های t-test و Chi-square و تست آنالیز واریانس یکطرفه انجام شد. سطح معنی‌دار آماری ۰/۰۵ تعیین شد.

استئوپروز وابسته به کورتیکواستروئید علت اصلی استئوپروز ثانویه و یک علت مشخص ایجاد ناتوانی در مردان و زنان می‌باشد. استفاده طولانی مدت حتی در دوز کم استروئید با افزایش خطر کاهش توده استخوان همراه بوده است. کارآزمایی‌های کنترل شده اخیر دانش جدیدی را در استراتژی درمانی بیماران مبتلا به استئوپروز وابسته به کورتیکواستروئید بوجود آورده‌اند [۱۵].

نتایج مطالعه ما کاهش مشخص را در تراکم استخوانی فمورال و ستون مهره‌ها در میان بیماران مواجهه شده با گاز خردل نشان داد. نتایج نشان دهنده احتمال شکستگی در این افراد است که می‌تواند وضعیت این بیماران را تضعیف کند.

به عبارت دیگر، به موجب عوارض دیررس گاز خردل قطع درمان با کورتیکواستروئیدها می‌تواند غیرممکن باشد، بنابراین تجویز عوامل محافظت کننده از استخوان برای این بیماران مفید است. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که میزان تجویز داروهای محافظ استخوان، هنگامی که کورتیکواستروئیدها استفاده می‌شوند براساس مراقبت‌های ویژه پزشکی، از ۴ تا ۶۹ درصد، متفاوت است [۱۱]. درمان جایگزینی با هورمون یا درمان با تستوسترون برای افرادی که تحت درمان طولانی مدت با کورتیکواستروئید بوده و هاپیو گونادیسیم دارند می‌تواند مفید باشد. تری‌پاراتید (هورمون پاراتیروئید نوترکیب انسانی) به عنوان یک عامل آنابولیک در آینده برای جلوگیری و درمان بیمارانی که استئوپروز وابسته به کورتیکواستروئید دارند، نویدبخش است [۱۵]. با توجه به نتایج این مطالعه، انجام اندازه‌گیری تراکم استخوان (BMD) در همه افراد مواجهه شده با گاز خردل که تحت درمان با کورتیکواستروئید می‌باشند توصیه می‌شود. جلوگیری و درمان استئوپروز اهمیت زیادی دارد و زندگی بیماران را تحت تاثیر قرار می‌دهد. برای تعیین اثر خالص گاز خردل به عنوان مسبب استئوپروز، انجام مطالعه‌ای در بیمارانی که در آنها همسان‌سازی از نظر همه فاکتورهای مداخله‌گر مورد نظر قرار گرفته است، پیشنهاد می‌شود.

منابع

1- Ghanei M, Harandi AA. Long term consequences from exposure to sulfur mustard: a review Inhal

در مواجهه شدگان با گاز خردل میانگین T-score، Z-، BMD، score فمورال 1.17 ± 0.23 ، 0.2 ± 0.13 و 0.7 ± 0.31 بدست آمد.

متوسط T-score، Z-score، BMD در ستون مهره‌ها 1.13 ± 0.51 و 0.15 ± 0.1 و 0.4 ± 0.92 بود.

اختلاف میانگین تراکم استخوانی فمورال در میان بیماران با سابقه تماس با گاز خردل و افراد سالم معنی‌دار بود. 0.7 ± 0.31 و 0.7 ± 0.31 مقابل 1.34 ± 0.20 و $0.00 = P$. همچنین یک اختلاف معنی‌دار بین تراکم استخوانی در ستون مهره‌ها میان دو گروه $A = 0.4 \pm 0.92$ در برابر $B = 0.4 \pm 0.92$ وجود داشت (جدول ۱). ارزیابی کلی $0.5/39$ درصد استئوپروز، $0.5/46$ درصد استئوپنی و 0.14 درصد تراکم استخوانی نرمال را در بین گروه اول نشان داد (گروه A).

در افراد سالم، استئوپروز ۲ درصد، استئوپنی ۱۷ درصد و تراکم استخوانی نرمال ۹۱ درصد وجود داشت. با استفاده از تست Chi-square یک اختلاف معنی‌دار بین افراد مواجهه یافته با گاز خردل و و گروه دوم از نظر استئوپروز نشان داده شد $0.00 = P$. میانگین شاخص توده بدنی (BMI) در بین دو گروه به طور معنی‌دار اختلاف نداشت. 0.4 ± 0.28 در برابر 0.9 ± 0.52 و $0.2 = P$. بین BMI و تراکم استخوانی ستون مهره‌ها و فمورال ارتباطی یافت نشد $0.5 > P$ (جدول ۲).

بحث

سولفور موستارد که به عنوان گاز خردل شناخته می‌شود و در جنگ ایران و عراق استفاده شد مسئول آسیب حدود ۱ میلیون بیمار شیمیایی است [۸،۲]. این بیماران، به علت معلولیت‌های دیررسی که می‌توانند به عدم فعالیت فیزیکی منجر شوند [۹] و همچنین استفاده از کورتیکواستروئیدها به عنوان درمان، عوارضی چون فیبروز ریه، آسم و عوارض چشمی، در معرض خطر بالاتری برای استئوپروز می‌باشند [۱۰-۱۳].

مطالعات قبلی نشان داده‌اند ۱۳ درصد از افرادی که کورتیکواستروئید دریافت می‌کنند در خطر استئوپروز می‌باشند [۱۴].

Toxicol 2007; 19(5): 451-6.

2- United Nations Security Council. Report of the Specialists appointed by the Secretary-General to investigate allegations by the Islamic Republic of Iran concerning the use of chemical weapons. Arch Belg 1984; 302-310.

3- Sohrabpour H. Observation and clinical manifestations of patients injured with mustard gas. Med J Islam Repub Iran 1987; 1408: 32-37.

4- Rosemond ZA, Beblo DA, Amata R. Toxicological profile for sulphur mustard. Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Dept of Health and Human Services, Public Health Service; September 2003; p.2.

5- Eastell R, Boyle IT, Compston J, Cooper C, Fogelman I, Francis RM, et al. Management of male osteoporosis: Report of the UK Consensus Group. Q J Med 1998; 91: 71-92.

6- Kasper, Dennis L, Braunwald, Eugene, Fauci, Hauser A, et al. Harrison's Principles of internal medicine. 16th ed. Vol. 1. Mc Graw-Hill 2005.

7- Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. J Bone Miner Res 1992; 7: 221-7.

8- Eisenmenger W, Drasch G, Von Clarmann M, Kretschmer E, Roeder G. Clinical and morphological findings on mustard gas poisoning. J Forensic Sci 1991; 36(6): 1688-98.

9- Robert AA, Holly LF, Valentina IP, Belinda LE, Patricia SV, Cynthia TM, Tilahun A. Osteoporosis in pulmonary clinic patients. Does point of care screening predict central Dual Energy X-ray Absorptiometry? Chest 2003; 123: 2012-2018.

10- Bagheri MH, Hosseini Sk, Mostafavi SH, Alavi SA. High resolution CT in chronic pulmonary changes after mustard gas exposure. Acta Radiol 2003; 44(3): 241-56.

11- Hosseini K, Bagheri MH, Alavi SA, Mostafavi H. Development of bronchiectasis; A late sequela of mustard gas exposure. Irn j Med Sci. 1998; 23 (3&4): 81-4.

12- Emad A, Rezaian GR. The diversity of the effects of Sulfur Mustard Gas inhalation on respiratory systems, 10 years after a single, heavy exposure, analysis 197 cases. Chest 1997 September; 112(3): 734-43.

13- Smith BJ, Phillips PJ, Heller RF. Asthma and chronic airway disease are associated with osteoporosis and fractures. Respirology 1999; 4(2): 101-9.

14- Ryan JG, Morgan RK, Lavin PJ, Murray FE, O'Connell PG. Current management of corticosteroid induces osteoporosis: variations in awareness and management. Ir J Med Sci. 2004; 173(1): 20-2.

15- Cranney A, Adachi JD. Corticosteroid induced osteoporosis: a guide to optimum management. Treat Endocrinol 2002; 1(5): 271-9.