

بررسی میزانهای بروز عوارض ریوی و خطر نسبی عوامل موثر بر آن در مصدومین شیمیایی گاز خردل جنگ تحمیلی عراق علیه ایران

دکتر علی اکبر کریمی زارچی^۱ و دکتر کوروش ملاکویی نایینی^۲

چکیده:

سولفور موستارد فراواترین عامل شیمیایی بود که ارتش عراق در جنگ علیه ایران استفاده کرد. هدف از انجام این تحقیق تعیین میزانهای بروز عوارض ریوی و خطر نسبی عوامل موثر بر آن می باشد. به همین منظور یک مطالعه کوهورت تاریخی بر روی ۱۳۳۷ نفر از مصدومین شیمیایی که حداقل یکبار با گاز خردل مواجهه یافته بودند صورت گرفت. برای برآورد میزان بروز تجمعی، میزان بروز سالیانه، خطر نسبی به ترتیب از الگوی پیشنهادی زکلو (Szklo)، پرسلو (Breslow) و کاهن (Kahn) استفاده گردید.

میانگین سن مصدومین هنگام مواجهه ۲۵/۵ سال (۹/۱± سال) بود. ۱۲۶۴ نفر از مصدومین (۹۴/۵٪) یک نوبت با گاز شیمیایی مواجهه داشته و اکثر افراد مصدوم (۹۶/۲٪) از وسایل محافظتی استنشاقی جهت مقابله با حملات شیمیایی استفاده کرده بودند. از بین مصدومین ۱۵/۱٪ عادت به سیگار داشتند. میزان بروز تجمعی عوارض ریوی ۳۱/۶٪ بود. کمترین میزان بروز سالیانه عوارض ریوی در سال اول پیگیری (۷/۵ درده هزار) و بیشترین میزان بروز سالیانه در سال هفتم پیگیری (۷۶۹ در ده هزار) مشاهده گردید. خطر نسبی بروز عوارض ریوی با فاصله اطمینان ۹۵٪ در گروههای سنی ۲۵ تا ۳۰ سال، ۳۱ تا ۳۵ سال، ۳۶ سال و بالاتر نسبت به گروه سنی ۲۰ سال و پایین تر به ترتیب ۱/۱۲ (۸۸-/۴۶)، ۱/۴۹ (۱۰-/۱۰۱)، ۱/۷۰ (۲۰-/۴۰) و ۲/۰۹ (۵۷-/۷۷) محاسبه گردید. همچنین خطر نسبی با فاصله اطمینان ۹۵٪ مواجهه بیش از یک بار نسبت به یک بار، وسیله محافظتی استنشاقی و سیگار در بروز عوارض ریوی به ترتیب ۰/۶۹ (۴۲-/۱۲)، ۳/۰۴ (۲۰-/۲۰) و ۱/۰۸ (۸۰-/۴۵) تعیین گردید. این مطالعه نشان داد که گروههای سنی ۲۵ سال به بالا و همچنین عدم استفاده از وسایل محافظتی استنشاقی در افزایش خطر بروز عوارض ریوی نقش دارند. بنابراین توصیه می گردد، در مواقعی که احتمال به کارگیری سلاحهای شیمیایی می رود بایستی دستورالعمل به کارگیری وسایل محافظتی (بویژه وسایل محافظتی استنشاقی) مورد توجه کامل قرار گیرد. همچنین به گروه سنی رزمندگان در میدانهای رزم شیمیایی توجه شود.

واژگان کلیدی: مصدومین شیمیایی، گاز خردل، عوارض ریوی، مطالعه کوهورت تاریخی، میزان بروز، خطر نسبی

^۱ گروه آمار و اپیدمیولوژی دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی بقیه اعج.

^۲ گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران.

مقدمه:

سولفور موستارد فراوانترین عامل شیمیایی بود که در جنگ عراق علیه ایران استفاده شد (Forootan A. 1996). این عامل مایعی است با دمای جوش ۲۲۸ درجه سانتیگراد، دارای رنگ زرد مایل به قهوه ای و بوی سیر. تاریخ تولید این ماده دقیقاً مشخص نیست. سالهای ۱۸۲۰ ، ۱۸۲۲ و ۱۸۵۴ توسط نویسندگان مختلف ذکر شده است. (West C.J. 1920; Fredrick R. et al. 1996). اثرات این ماده بر روی ارگانهای بدن شامل عوارض پوستی، چشمی، گوارشی، سیستم اعصاب مرکزی و تنفس می باشد. (Willens J.L. 1989; Balali M. and Navaiean A. 1986; Asted A. et al. 1987) میزان بروز عوارض تنفسی بستگی به غلظت و زمان استنشاق هوای آلوده به گاز دارد. میزان مرگ و میر ناشی از مواجهه با سولفور موستارد کم و حدود ۲-۳٪ است (Gilchrist H.L. 1929).

در مقالاتی که تاکنون به چاپ رسیده است در زمینه میزان بروز تجمعی و بروز سالیانه عوارض ریوی و نیز خطر نسبی فاکتورهای سن، دفعات مواجهه، وسایل محافظتی استنشاقی و سیگار در بروز عوارض مطلبی مشاهده نشد. بنابراین مطالعه حاضر طراحی گردید تا موارد مذکور را بررسی نماید.

مواد و روش کار:

جامعه مورد مطالعه: شرکت کنندگان در این مطالعه از مرکز پزشکی کوثر وابسته به بنیاد جانبازان انتخاب شده اند. در این مرکز مدارک پزشکی مصدومین شیمیایی که به پشت میدان نبرد منتقل شده اند، نگهداری می شود. کل مصدومین شیمیایی ساکن شهر تهران انتخاب گردیدند. جمع آوری داده ها: داده های این مطالعه شامل معاینات بالینی، یافته های اسپرومتری و آسیب شناسی مصدومین شیمیایی می باشد.

نوع مطالعه: در تقسیم بندی مطالعات اپیدمیولوژیک این مطالعه از نوع کوهورت تاریخی است (Hully S.B. et al. 2001).

تجزیه و تحلیل داده ها: محاسبه میزان بروز تجمعی، بروز سالیانه و خطر نسبی به ترتیب با استفاده از فرمولهای (۱) و (۲) تعیین شده است.

فرمول (۱): تعداد بروز عوارض ریوی در حین مطالعه تقسیم بر تعداد مصدومین بدون عارضه ریوی ابتدای مطالعه. (Szklo M. et al. 2000; Rothman K.J. and Greenland S. 1998)

فرمول (۲): تعداد بروز عوارض ریوی مشاهده شده در یکسال تقسیم بر نفر سال مشاهده شده همان سال.

(Breslow N.E. and Day N.E. 1987)

فرمول (۳): میزان بروز عوارض ریوی در مصدومینی که نسبت به یک فاکتور مواجهه مثبت قلمداد می شوند تقسیم بر میزان بروز عوارض ریوی در مصدومینی که نسبت به همان فاکتور مواجهه منفی قلمداد می شوند. (Kahn H.A. and Sempos C.T. 1989)

جهت محاسبه فاصله اطمینان برای خطر نسبی از روش تخمینی استفاده شده است. (Armitage P. 1977) در این روش محاسبه حد پایین فاصله اطمینان از تقسیم خطر نسبی بر فاکتور خطا و حد بالای فاصله اطمینان از ضرب خطر نسبی در فاکتور خطا بدست آمده است و فاکتور خطا نیز با کمک معادله $\exp[1.96 \sqrt{1/d_0 + 1/d_1}]$ تعیین گردیده است.

ورود داده ها در برنامه Epi info (version 6.04) (CDC and WHO. 1994) و تجزیه و تحلیل آنها در برنامه های Stata (version 4) و SPSS (version 6.2) (Stata corporation. 1995) انجام پذیرفت.

نتایج:

در این تحقیق ۱۳۳۷ نفر مصدوم شیمیایی که همگی مرد بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. متغیرهای سن، اعتیاد به سیگار، وسیله محافظتی استنشاقی، و دفعات مواجهه با گاز خردل و ارتباط هر کدام از این متغیرها با عوارض ریوی نیز بررسی گردید.

۴۲۳ نفر از مصدومین دارای حداقل یک عارضه ریوی بودند که میزان بروز جمعی ۳۱/۶٪ درصد می باشد. میانگین سن مصدومین هنگام مواجهه ۲۵/۵ سال (۹/۱± سال) می باشد و توزیع فراوانی مصدومین بر حسب گروههای سنی در جدول شماره (۱) آمده است. همانطوری که ملاحظه می شود بیشترین و کمترین فراوانی نسبی مصدومین به ترتیب به گروههای سنی ۲۰ سال به پایین و ۳۵ تا ۳۹ سال تعلق دارد. ۲۶۴ نفر از مصدومین (۹۴/۵٪) یک نوبت با گاز شیمیایی مواجهه داشته و ۷۳ نفر (۵/۵٪) بیش از یک بار با گاز مواجهه یافته بودند. اکثر افراد مصدوم (۹۶/۲٪) از وسایل محافظتی استنشاقی جهت مقابله با حملات شیمیایی استفاده نموده اند، از بین مصدومین ۱۵/۱٪ عادت به سیگار داشتند. کمترین میزان بروز سالیانه عوارض ریوی در سال اول پیگیری (۷/۵ در ده هزار) و بیشترین میزان بروز در سال هفتم پیگیری (۷۶۹ در ده هزار) مشاهده گردید. (جدول شماره ۲) خطر نسبی بروز عوارض ریوی در گروههای سنی ۲۱ تا ۲۵ سال، ۲۶ تا ۳۰ سال، ۳۱ تا ۳۵ سال، ۳۶ سال و بالاتر نسبت به گروه سنی ۲۰ سال و پایین تر به ترتیب ۱/۱۳ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۸۸-۱/۴۶)، ۱/۴۹ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۱۰-۲/۰۱)، ۱/۷۰ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۲۰-۲/۴۰) و ۲/۰۹ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۵۷-۲/۷۷) محاسبه گردید. همچنین خطر نسبی بروز عوارض در مصدومینی که مواجهه بیش از یک بار داشتند نسبت به یک بار مواجهه ۰/۶۹ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۲-۱/۴۲) و در مصدومین سیگاری ۱/۰۸ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۱/۴۵-۰/۸۰) و خطر نسبی وسیله محافظتی استنشاقی ۳/۰۴ (فاصله اطمینان ۹۵٪: ۲/۲۰-۴/۲۰) تعیین گردید. جدول شماره (۳).

بحث و نتیجه گیری:

اثرات سولفورموستارد بر روی ریه بستگی به مدت مواجهه و غلظت گاز در هوا دارد. در شرایط محیط گرم عوارض ریوی بیشتر می شوند. به طور کلی چنانچه تماس محدود باشد دستگاه تنفسی فوقانی درگیر می شود ولی با مواجهه بیشتر دستگاه فوقانی و تحتانی درگیر می شوند. (Evaston D.F. 1988) سهراب پور و بلالی یافته های فیزیکی حاصل از معاینه مصدومان گاز خردل را به صورت بروز خس خس ریه، سرفه خلط دار و ندرتا سرفه های خونی گزارش نموده اند (Sohrabpour H.1984; Balali M. 1984).

همان گونه که در مقدمه اشاره شد میزان مرگ و میر ناشی از مواجهه با سولفورموستارد کم و در حدود ۳-۲٪ است به همین دلیل تقریباً همه افراد تا پایان مطالعه تحت بررسی بودند. در این مطالعه میزان بروز جمعی عوارض ریوی ۳۱/۶٪ تعیین گردید. به عبارت دیگر احتمال بروز یکی از عوارض ریوی در مصدومین مواجهه یافته با گاز خردل ۳۱/۶٪ می باشد (Szklo M. et al. 2000). کمترین میزان بروز سالیانه عوارض ریوی در سال اول پیگیری (۷/۵ در هزار) و بیشترین میزان بروز سالیانه در سال هفتم پیگیری (۷۶۹ در هزار) مشاهده گردید. با بالا رفتن سن خطر نسبی بروز عوارض ریوی افزایش یافته است. به طوری که بروز عارضه ریوی در گروه سنی بالاتر از ۳۶ سال بیش از دو برابر گروه سنی کمتر از ۲۰ سال است. خطر نسبی بروز عوارض ریوی در همه گروهها به جز گروه سنی ۲۱ تا ۲۵ سال از نظر آماری معنی دار بود. خطر نسبی دفعات مواجهه در بروز عوارض از نظر آماری معنی دار نبود. خطر نسبی سیگار در بروز عوارض ریوی نیز از نظر آماری معنی دار نبود. عواملی نظیر مدت زمان مواجهه، غلظت گاز و دمای محیط می توانند توجه کننده عدم معنی داری تفاوتها در دفعات مواجهه و عادت به کشیدن سیگار باشد (Drasch G. 1987) خطر نسبی وسایل محافظتی استنشاقی در بروز عوارض ریوی از نظر آماری

تحمیلی، یک بررسی منحصر بفرد و نتایج حاصله برای مطالعات بعدی با روشهای مختلف، ارزشمند می باشد.

سپاسگزاری:

این تحقیق به عنوان طرح پژوهشی به تصویب دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی تهران رسیده است. انجام این تحقیق بدون مساعدت مسئولین محترم دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا... (عج)، اداره بهداشتی ستاد مشترک سپاه، معاونت بهداشت و درمان بنیاد جانبازان، بیمارستانهای ساسان و امام خمینی میسر نمی شد. از اساتید ارجمند جناب آقای دکتر ابوالحسن ندیم، دکتر کاظم محمد، دکتر سیدعباس فروتن، دکتر خسرو آگین و دکتر محمود محمودی فراهانی به خاطر راهنماییهای کلیدی و ارزنده قدردانی می نمایم.

معنی دار بود به عبارت دیگر وسایل محافظتی استنشاقی به عنوان فاکتور محافظت کننده قلمداد می شود.

با عنایت به نتایج این پژوهش قویا توصیه می گردد در مواقعی که احتمال به کارگیری سلاحهای شیمیایی می رود بایستی دستورالعمل بکارگیری وسایل محافظتی (بویژه وسایل محافظتی استنشاقی) مورد توجه کامل قرار گیرد. همچنین به گروه سنی رزمندگان در میدانهای رزم شیمیایی توجه شود.

محدودیتهای پژوهش: به دلیل اینکه اختلالات ریوی در این گروه سنی در افراد عادی نادر می باشد گروه کنترل برای مطالعه انتخاب نشده است و تجزیه و تحلیل داده ها در زیرگروههای مورد بررسی صورت گرفته است. این مطالعه علیرغم نداشتن گروه کنترل و باتوجه به واقعه جنگ

جدول ۱ - توزیع فراوانی مطلق و نسبی مصدومین شیمیایی گاز خردل بر حسب گروههای سنی

گروههای سنی	تعداد	درصد
۲۰ و کمتر سال	۴۶۶	۳۴/۹
۲۱-۲۵	۴۰۶	۳۰/۴
۲۶-۳۰	۱۸۶	۱۳/۹
۳۱-۳۵	۱۱۱	۸/۳
۳۶ و بیشتر	۱۶۸	۱۲/۶
جمع	۱۳۳۷	۱۰۰

جدول ۲ - میزان بروز سالیانه عوارض ریوی مصدومین شیمیایی گاز خردل

سال پیگیری	نفر - سال پیگیری	تعداد عارضه ریوی	میزان بروز عارضه ریوی در ده هزار (نفر - سال)
۱	۱۳۳۷	۱	۷/۵
۲	۱۳۳۶	۴	۲۹/۹
۳	۱۳۳۲	۹	۶۷/۶
۴	۱۳۲۳	۲۳	۱۷۳/۸
۵	۱۳۰۰	۳۹	۳۰۰/۱
۶	۱۲۶۱	۶۵	۵۱۵/۵
۷	۱۱۹۶	۹۲	۷۶۹/۱
۸	۱۱۰۴	۶۸	۶۱۵/۹
۹	۱۰۳۶	۶۳	۶۰۸/۱
۱۰	۹۷۳	۳۷	۳۸۰/۳
۱۱	۹۳۶	۱۵	۱۶۰/۳
۱۲	۹۲۱	۶	۶۵/۲
۱۳	۹۱۵	۱	۱۰/۹

جدول ۳- میزان بروز و خطر نسبی عوارض ریوی مصدومین شیمیایی گاز خردل بر حسب متغیرهای مورد مطالعه

متغیر	نفر- سال پیگیری	تعداد عارضه	میزان بروز عارضه در ده هزار نفر- سال	خطر نسبی (فاصله اطمینان ۹۵٪)
الف) گروههای سنی : ۲۰ سال و کمتر ۲۱ تا ۲۵ سال ۲۶ تا ۳۰ سال ۳۱ تا ۳۵ سال ۳۶ سال و بیشتر	۵۴۲۴	۱۱۹	۲۱۹/۴	۱
	۴۵۹۹	۱۱۴	۲۴۷/۹	(۰/۸۸ - ۱/۴۶) ۱/۱۳
	۲۰۱۹	۶۶	۳۲۶/۹	(۱/۱۰ - ۲/۰۱) ۱/۴۹
	۱۱۸۰	۴۴	۳۷۲/۹	(۱/۲۰ - ۲/۴۰) ۱/۷۰
	۱۷۴۸	۸۰	۴۵۷/۷	(۱/۵۷ - ۲/۷۷) ۲/۰۹
ب) دفعات مواجهه : یکبار بیش از یکبار	۱۴۱۰۹	۴۰۶	۲۸۷/۸	۱
	۸۶۱	۱۷	۱۹۷/۴	(۰/۴۲ - ۱/۱۲) ۰/۶۹
ج) استعمال سیگار : خیر بلی	۹۷۳۶	۲۶۱	۲۶۸/۱	۱
	۱۷۹۸	۵۲	۲۸۹/۲	(۰/۸۰ - ۱/۴۵) ۱/۰۸
د) وسیله محافظتی : داشته نداشته	۱۲۹۸۰	۳۴۵	۲۶۵/۸	۱
	۵۰۸	۴۱	۸۰۷/۱	(۲/۲۰ - ۴/۲۰) ۳/۰۴

- Fredrick R. Smith W.J., Petvali J.P., Hurst G. (1996) Sulfur mustard: A chemical vesicant model. John Wiley and Sons. New York.
- Gilchrist H.L. (1926) Statistical consideration of gas casualties. Medical aspects of gas warfare, ed. F.W. Weed Washington DC., pp:273-279.
- Hully S.B., Cummings S.R., Browner W.R., Grady D., Hearst N., Newman T.B. (2001) Designing clinical research. Second Edition. Lippincott William and Wilkins. Philadelphia, USA. 107-123.
- Kahn H.A. and Sempos C.T. (1989) Statistical methods in epidemiology. Oxford university press.
- Rothman K.J and Greenland S.(1998) Modern epidemiology, second edition. Lippcott Williams and Wilkins. Philadelphia. pp:29-64.
- Sohrabpour H. (1984) Clinical manifestations of chemical agents on Iranian combatants during Iran-Iraq conflict. *Archives Belges*.(suppl). 291-297.
- Stata: Statistics, data analysis. Version 4.0. Stata corporation. 1995 .
- Szklo M., Nieto F.J. (2000) Epidemiology Beyond the basics. Aspen publisher, inc. Gaithesberg, Maryland. pp:55-58
- West C.J. (1920) The history of mustard gas. *Chem. Methal Engin.* 22:541-554
- Willens J.L. (1989) Clinical management of mustard gas casualties. *Ann. Med. Mill. Belg.* 3:1-61.
- منابع:
- فروتن، سیدعباس (۱۳۷۵). یادداشتهای پزشکی از جنگ شیمیایی (قسمت اول). مجله پزشکی کوثر. قسمت اول، شماره ۱، صفحات: ۹۱-۹۷.
- Armitage P. (1977) Statistical methods in medical research. Black Well Scientific publications.
- Asted A. Darre E., Wulf HC.(1987) Mustard gas: clinical, toxicological and mutagenic aspects base on modern experience. *Ann. Plastic. surg.* 19(4):330-333.
- Balali M. (1984) Clinical and laboratory findings in Iranian fighters with chemical poisoning. *Arch. Belg.* (suppl.). pp:254-259.
- Balali M. and Navaiean A. (1986) Clinical and practical findings in 232 patients with Sulfur mustard poisoning. Proceeding of the second world congress on new compounds in biologic and chemical warfare. *Ghent, Belgium.* pp:464-473.
- Breslow N.E. and Day N.E. (1987) Statistical methods in cancer research. II. The design and analysis of cohort studies. Published by IARC scientific publication, Lyon.
- Drasch G. (1987) Concentration of mustard gas in the tissue of a victim of vesicant exposure. *J. Forensic Sci.* 32(6):1788-1793.
- Easton D.F. (1988) Cancers of the respiratory tract in mustard gas workers. *Br. J. Indust. Med.*, 19:529-536.
- Epi Info: A word processing database and statistics programme for public health. Version 6.02 by CDC and WHO. 1994.

LONG – TERM PULMONARY COMPLICATIONS IN COMBATANTS EXPOSED TO SULFUR MUSTARD: A HISTORICAL COHORT STUDY

Karimi Zarchi A.,¹ Ph.D; Holakouie Naieni K.,² Ph.D

Sulfur mustard is the most widely used chemical agent in the Iran-Iraq war. In a retrospective cohort study of 1337 soldiers with a history of sulfur mustard exposure, factors such as age, smoking habits, number of exposure episodes and the use of gas masks were determined, together with an assessment of their relationship with the occurrence of long-term pulmonary complications. The models suggested by Szklo, Breslow & Kahn were used to determine rates, rate ratios and confidence intervals. The mean age of the victims was 25.5 years (standard deviation = 9.1 years), and more than 96% had experienced only one exposure episode.

15.1% were cigarette smokers, and the majority (94.5%) had used protective gas masks at the time of exposure.

Cumulative incidence of lung complications was 31.6%; the lowest rate was noted during the first year of follow-up (7.5/10000), and the highest in the 7th year (769/10000).

Estimated rate ratios with 95% confidence intervals for various age groups were as follows: 1.12 (0.88-1.46) for those aged 21-25 years, 1.49 (1.1-2.01) for ages 26-30, 1.7 (1.2-2.4) for ages 31-35, and 2.09 (1.55-2.77) for subjects aged 36 and above.

Rate ratios with regard to other factors, i.e. more frequent versus single exposure, smoking vs non-smoking and unprotected exposure vs protective mask use were 0.69 (0.42-1.12), 1.08 (0.80-1.45) and 3.04 (2.20-4.20) respectively. Therefore, the estimated rate ratios were significant only for three out of four age groups and for those who had not worn gas masks ($p < 0.05$). Therefore gas mask and age groups of veterans must be considered in assessing the potential consequences of a chemical attack.

Key words: *Chemical Injuries, Mustard Gas, Pulmonary Lesions, Historical Cohort, Incidence Rate, Rate Ratio*

¹ Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Baghiatollah University of Medical Sciences.

² Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health and Institute of Public Health Research Tehran University of Medical Sciences.