

مقایسه میزان شیوع استئوپوروزیس در مبتلایان به آسم به دنبال مصدومیت شیمیایی با سولفور دموستارد و در مبتلایان به آسم غیر شیمیایی

* دکتر خسرو آگین^۱، دکتر علیرضا رجائی^۲، دکتر مهرداد محرابی^۳

چکیده

سابقه و هدف: مصدومین شیمیایی که در تماس با گاز جنگی سولفور دموستارد قرار گرفته اند جمعیت بزرگی از جامعه جوان ایران را تشکیل می دهند که به علت عوارض تماس با این گاز در معرض ابتلا به آسم، فیروزمنتشر ریه، برونشیت شیمیایی، بیماریهای پوستی و عوارض چشمی قرار دارند و قسمت مهمی از درمان آنان با استفاده از ترکیبات کورتیکواستروئید انجام می گردد.

مقایسه میزان استئوپوروزیس در گروه مصدومین شیمیایی مبتلا به آسم با افراد آسماتیک با هدف تعیین میزان و شدت ابتلا به استئوپوروزیس در نواحی آناتومیک مختلف در گروه مواجهه با گاز سولفور دموستارد انجام شد.

مواد و روشها: این مطالعه از نوع شاهد-مورد می باشد که بر روی ۲۰۰ نفر شامل مصدومین شیمیایی مبتلا به آسم و ۱۰۰ نفر افراد آسماتیک غیر شیمیایی در سال ۱۳۸۱ در بیمارستان لقمان انجام شد. افراد داوطلب پس از انتخاب اولیه مورد معاینات دروه ای منظم قرار گرفتند. افراد شاهد نیز بطور متوالی از درمانگاه انتخاب شدند. معیار ورود و حذف در هر دو گروه بیماران یکسان انجام شد. داده های جمع آوری شده مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته ها: بین دو گروه مورد مطالعه تفاوت معنی داری در محدوده استئوینی و استئوپوروزیس وجود دارد ($P < 0/05$). رابطه معنی دار بین سن و عوارض مشاهده نشد. بیشترین میزان تغییرات ۶۵٪ در ستون مهره ها رویت شد. در گیری هیپ در گروه مصدومین بسیار شدیدتر بود (۵٪). نتیجه گیری: عارضه استئوپوروزیس در مصدومین شیمیایی وجود دارد. و شدت ناتوانیهای فیزیکی آنان با توجه به ناتوانیهای دیررس ناشی از تماس با سولفور دموستارد در طول زمان بیماری افزوده خواهد شد. شایان ذکر است که برنامه پیشگیری از عوارض برای این جمعیت جوان ضروری است.

کلمات کلیدی: آسم، استئوپوروزیس، سولفور دموستارد، کورتیکواستروئید

مقدمه

آسماتیک غیر شیمیایی پرداخته شده است. هدف از انجام آن تعیین میزان استئوپوروزیس و شدت آن در مقایسه با افراد مبتلا به آسم می باشد. مطالعه حاضر تا کنون در ایران و دنیا انجام نشده است.

مواد و روشها

این مطالعه از نوع شاهد-مورد می باشد که بر روی ۲۰۰ نفر شامل ۱۰۰ نفر مصدومین شیمیایی مبتلا به آسم و ۱۰۰ نفر افراد آسماتیک غیر شیمیایی در سال ۱۳۸۱ از اردیبهشت تا آبان در بیمارستان لقمان حکیم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران انجام شد. معیار ورود در پژوهش شامل: احراز مصدومیت شیمیایی، ابتلاء به آسم، عدم سابقه مصرف سیگار و عدم استفاده از داروهای کلسیم، هورمون ویتامین D دیفسفونیدها در دو سال گذشته و تحت درمان کورتیکواستروئید حداقل به میزان بیش از ۱۰ میلی گرم معادل با

آسم یک بیماری التهابی مزمن راههای هوایی است و استفاده از کورتیکواستروئید در درمان و کنترل آن حائز اهمیت است (۱ و ۲). مصرف کورتیکوئید خوراکی و استنشاقی در ایجاد استئوپوروزیس بر ساختمان اسکلتال در طول زمان موثر می باشد (۳ و ۴). مصدومین شیمیایی در تماس با گاز سولفور دموستارد دچار عوارض دیررس بیماریهای ناشی از آن نظیر بیماری فیروز منتشر ریه، تحریک پذیری راههای هوایی و آسم می گردند (۵-۷) و استفاده از کورتیکواستروئید در درمان آنان نقش اساسی دارد.

تا کنون اطلاعی از میزان شیوع استئوپوروزیس در مصدومین شیمیایی تحت درمان کورتیکواستروئید وجود ندارد.

در این مطالعه به مقایسه شیوع استئوپوروزیس در دو گروه مصدومین شیمیایی مبتلا به آسم که کورتیکواستروئید مصرف می کنند و افراد

۱- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه ریه، مرکز آموزشی درمانی لقمان (*نویسنده مسئول)

۲- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه روماتولوژی، مرکز آموزشی درمانی لقمان

۳- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، دانشکده پزشکی، گروه داخلی، مرکز آموزشی درمانی لقمان



معیار انتخاب و حذف در هر دو گروه بیماران آسماتیک یکسان اجرا شد. سپس افراد داوطلب مورد آزمون سنجش تراکم استخوان در دو ناحیه هیپ و مهره های کمری از مهره L۳ تا L۴ قرار گرفتند. معیار انتخاب استئوپورزی بر اساس تعریف سازمان بهداشت جهانی (WHO) بود و شامل اطلاق استئوپورزی با انحراف معیار بیش از ۲/۵ برابر از اسکور T، استئوپنی با انحراف معیار بین ۱ تا ۲/۵ از اسکور T و طبیعی با انحراف معیار کمتر از ۱ از اسکور T می باشد. دستگاه سنجش تراکم استفاده شده در این مطالعه بنام Lunar DPX و ساخت شرکت Lunar می باشد. کلیه افراد با رضایت شخصی و آگاهی از نحوه انجام تحقیق در مطالعه وارد شدند. اطلاعات جمع آوری شده مورد آنالیز آماری با نرم افزار (۱۱.۵ spss, ver) قرار گرفتند و آزمون χ^2 بر روی داده ها با ارزش $P < 0.05$ انجام شد.

یافته ها

یکصد نفر مرد (۱۰۰) مبتلا به آسم و در تماس با گاز سولفور موستارد با متوسط سن 40 ± 12 SD انتخاب شدند. نتایج سنجش تراکم استخوان در گروه مورد مطالعه شامل: ۵۹٪ طبیعی، ۳۶٪ استئوپنی و ۵٪ استئوپورزی بود. سنجش تراکم استخوان در گروه شاهد شامل: ۹۱٪ طبیعی، ۷٪ استئوپنی و ۲٪ استئوپورزی بود. شایعترین محل های اناتومیک کاهش تراکم استخوان در گروه مورد شامل هیپ توام با مهره ها (۲۲) (۶۵٪، ستون مهره ها (۹) (۲۲/۵٪ و هیپ به تنهایی (۵) (۱۲/۵٪ بود. جدول (۱) معرف توزیع میزان استئوپورزی در مصدومین شیمیائی آسماتیک و آسماتیک غیر شیمیائی میباشد. پس از انجام آزمون خن بر روی متغیرها، تفاوت معنی داری بین دو گروه مورد مطالعه در محدوده استئوپنی و استئوپورزی یافت شد ($P < 0.05$).

بحث

گاز جنگی سولفور موستارد که بنام گاز خردل شهرت دارد در جنگ ایران-عراق بکار رفته است و موجب باقی گذاشتن تعداد قابل توجهی (بیش از ۱۰۰۰۰۰۰) مصدومین شیمیائی را در ایران شده است (۹). این گروه هم از جهت ناتوانی ناشی از معلولیت های دیررس تماس با گاز سولفور موستارد که منجر به کاهش تحرک فیزیکی می گردند (۱۰) و هم از جهت استفاده از داروهای کورتیکواستروئید که برای درمان و کاهش عوارض بیماری های مزمن شناخته شده ناشی از تماس سولفور موستارد نظیر فیبروز منتشر ریه و یا آسم ریوی بکار گرفته می شود (۷-۱۱) دارای شانس بیشتری برای ابتلا به استئوپوروز می باشند. اثرات

پردنیزولون خوراکی برای بیش از یکسال می باشند. مصدومین شیمیائی به افرادی اطلاق می گردد که در تماس با گاز سولفور موستارد بوده اند (۳۰٪ تماس بیش از ۶-۴ ساعت داشته اند علاوه بر این دارای گواهی مجروحیت رسمی صادر شده در زمان جنگ (۱۰۰٪) باشند. حداقل یکی از عوارض دیررس شناخته شده در تماس با گاز سولفور موستارد باشند نظیر بیماری فیبروز منتشر ریه (۴۵٪)، صدمات چشمی گاز سولفور موستارد (کونژکتیویت، کراتیت (۸۵٪) و یا اسکار پوستی شناخته شده (۲۲٪) ناشی از تماس با گاز در محل های اناتومیک. معیار ابتلا به آسم بر اساس معیار های انجمن قفسه سینه امریکا (American Thoracic Society) بود (۸). کلیه افرادی که فاقد معیار های تعریف شده شیمیائی شدن، مصرف سیگار، استفاده از داروهای مولد استئوپورزی بجز کورتیکواستروئیدها و یا درمان کننده آن و یا دارای دانسیته فلزی در کمری شکم و لگن بودند از مطالعه کنار گذاشته شدند.

تعداد یکصد نفر مرد مبتلا به آسم پرونیکیال ناشی از تماس با سولفور موستارد بطور داوطلبانه و متوالی از درمانگاه شیمیائی انتخاب شدند. ۶۲٪ از بیماران شیمیائی مصرف کورتیکواستروئید (۵-۱۰ سال)، ۳۲٪ دارای مصرف (۱۰-۱۵ سال) و ۶٪ مصرفی بیش از (۱۵ سال) داشته اند. ۳۲٪ از داروهای کورتیکوئید از نوع خوراکی، ۶۰٪ استنشاقی و ۸٪ تزریقی طولانی اثر استفاده کرده بودند.

افراد داوطلب پس از انتخاب اولیه مورد معاینات دوره ای منظم قرار گرفتند و پرسشنامه ای که مبنی بر اطلاعات شخصی فرد، سابقه مصرف سیگار، مصرف داروهای ترمیم کننده استئوپورز، استفاده از دیورتیک، سابقه بیماری های گوارشی و یا بیماری های کلیوی، نوع گاز جنگی، مدت تماس، مدت مصرف کورتیکواستروئید و نوع داروی مصرفی را بطور کامل پر کرده اند و سپس مورد رادیوگرافی استاندارد قفسه سینه و اسپرومتری قرار گرفتند. (سوابق قبلی بیماران از پرونده پزشکی آنان از جهت تائید عوارض طولانی مدت گاز سولفور موستارد نظیر وجود بیماری فیبروز منتشر ریه و عوارض چشمی خارج و ثبت گردید).

افراد شاهد نیز به تعداد یکصد نفر داوطلب مرد مبتلا به بیماری آسم غیر شیمیائی بطور متوالی از درمانگاه انتخاب شده و از نظر جنس، سن، مصرف کورتیکواستروئید و تا حد ممکن از نظر مدت ابتلا به بیماری، نزدیک به گروه مورد انتخاب شدند. لازم به ذکر است که

استئوپوروزیس در دهه سوم زندگی اتفاق افتاده است که با توجه به جمعیت جوان مصدومین شیمیایی مراقبت بیشتر و اتخاذ مشی درماني جدی تری را طلب می کند.

در مطالعه حاضر، امکان کنترل نوع و نحوه تغذیه افراد، بررسی میزان فعالیت جسمانی آنها و همچنین مطالعه طولانی تر مقدور نبود آنچه که که حائز اهمیت میباشد توجه به بروز عارضه پنهان استئوپوروزیس در این جمعیت جوان جامعه می باشد که می تواند در آینده علاوه بر ناتوانیهای ناشی از مصدومیت، با عوارض ناشی از استئوپوروزیس نیز مواجه شوند و لذا ضمن نیاز به مطالعه گسترده تر اتخاذ برنامه پیشگیری از بروز عوارض دارویی در این جمعیت فداکار ضروری است.

بطور خلاصه میزان استئوپوروزیس و استئوپنی در افراد مبتلا به آسم شیمیایی بیش از افراد آسماتیک غیر شیمیایی بوده است و میزان آن در ناحیه هیپ به نحو محسوسی بارزتر از مهره های ستون فقرات کمری بوده است.

تشکر و قدردانی

مراتب تشکر خود را از جانبازان عزیزی که ما را در اجرای مطالعه یاری کردند ابراز می داریم. همچنین از بخش سنجش تراکم استخوان بیمارستان لقمان حکیم که در انجام این تحقیق همکاری داشتند تشکر و قدردانی می گردد.

جدول ۱- توزیع درصد میزان استئوپوروزیس در مصدومین شیمیایی مبتلا به آسم با افراد آسماتیک غیر شیمیایی

گروه ها	طبیعی	استئوپنی	استئوپوروزیس
گروه مصدومین شیمیایی	۵۹٪	۳۶٪	۵٪
گروه آسماتیک	۹۱٪	۷٪	۲٪

کور تیکواستروئید در بروز استئوپوروزیس شناخته شده است (۱۴-۱۲). اما اثرات آن در آسم ناشی از گاز سولفور موسنارد ناشناخته می باشد. با همین فرض مطالعه حاضر به مقایسه میزان استئوپوروزیس در بین دو گروه مصدومین شیمیایی با سولفور موسنارد که مبتلا به آسم می باشند با گروه افراد آسماتیک غیر شیمیایی پرداخته است. در این مطالعه تفاوت معنی داری ($P < 0.05$) بین دو گروه مورد مطالعه در محدوده معیارهای تعریف شده استئوپنی و استئوپوروزیس وجود داشت. شدت این تغییرات در ناحیه هیپ به طور اختصاصی در مصدومین شیمیایی بیشتر از گروه شاهد رویت شد. گرچه مطالعات نشان داده است که آسم به تنهایی یک شانس خطر برای بروز استئوپوروزیس محسوب نمی گردد (۴). اما استفاده توام از کور تیکواستروئید شانس بروز استئوپوروزیس را تا چهار برابر افزایش می دهد (۱۵). میزان بروز کلی تغییرات کاهش ایندکس توده استخوانی (استئوپوروزیس + استئوپنی) در مصدومین شیمیایی (۴۱٪) نسبت به افراد آسماتیک بیشتر بوده است (۹٪) و علت آن ممکن است ناشی از ناتوانی ایجاد شده در اثر بیماریهای مزمن گاز سولفور موسنارد باشد که منجر به کاهش فعالیت فیزیکی در مصدومین می گردد. همچنین تاثیر کور تیکواستروئید در بروز استئوپوروزیس در ساختمان استخوانهای با تراکم بیشتر نظیر دنده ها و مهره ها در ابتدا ظاهر می گردد (۱۶). اما در مصدومین شیمیایی میزان ابتلاء در ناحیه هیپ شدیدتر بوده است که علتی برای توجیه آن یافت نشد.

استئوپوروزیس در ۶۵٪ از موارد در ناحیه ستون فقرات کمری مشاهده شد که با تغییرات استئوپوروزیس در افراد آسماتیک استفاده کننده از کور تیکواستروئید نیز مشاهده شده است. رابطه معنی داری بین سن و استئوپوروزیس مشاهده نشد و در افراد با سن بالاتر بیشتر رویت شده است که از سن متابعت می کند. اما در گروه مبتلایان به آسم ناشی از سولفور موسنارد محدوده سنی تغییرات مجموعه استئوپنی و



References:

1. Fauci, Braunwald. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed, Vol2; McGraw-Hill pub 2001
2. Goldman, Bennett. Cecil's textbook of medicine. 21st ed, Saunders pub 2000
3. Hougardy DM, Peterson GM, Bleasel MD, Randall CT. Is enough attention being given to the adverse effects of corticosteroid therapy? *J Clin Pharm Ther* 2000 Jan; 25(3): 227-34
4. Laatikainen Ak, Kroger HP, Tukiainen HO, Honkanen RJ, Saarikoski SV. Bone mineral density in perimenopausal woman with asthma: A population-based cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 Apr; 159(4pt 1): 1179-85
5. Bagheri MH, Hosseini SK, Mostafavi SH, Alavi SA. High-resolution CT in chronic pulmonary changes after mustard gas exposure. *Acta Radiol*. 2003 May; 44(3): 241-56
6. Hosseini K, Bagheri Mh, Alavi S, Mostafavi H. Development of bronchiectasis; A late sequela of mustard gas exposure. *Iran J Med Sci* .1998; 23(3&4): 81-84
7. Ali Emad, Gholam Reza Rezaian. The Diversity of the Effects Of Sulfur Mustard Gas Inhalation on Respiratory System 10 Years After A Single, Heavy Exposure, Analysis 197 Cases. *Chest*. 1997 September; 112: 734-3
8. International Consensus reports on Diagnosis and Management of Asthma 1992. Publication No 92-3091. National Heart, Lung and Blood Institute. Bethesda, Maryland 20892. National Institute of health.
9. Eisenmenger W, Drasch G, Von Clarmann M, Kretschmer E, Roeder G. Clinical and morphological finding on mustard gas[bis(2-chloroethyl) sulfide] poisoning. *J Forensic Sci* 1991 Nov; 36(6): 1688-98
10. Robert AA, Holly LF, Valentina IP, Belinda LE, Patrica 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.
11. Smith BJ, Phillips PJ, Heller RF. Asthma and chronic airway disease are associated with osteoporosis and fractures. *Respirology* 1999 Jun; 4(2): 101-9
12. Prauman G. An overview of the adverse reaction to adrenal corticosteroids. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1996 Nov; 15(4): 203-6
13. Picado C, Luengo M. Corticosteroid-induced bone loss: Prevention and management. *Drug Saf* 1996 nov; 15(5): 317-33
14. Markham A, Bryson HM. Deflazacort: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficiency. *Drugs* 1995 AUG; 50(2): 317-33
15. Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, Rubin J, Roman J, Nanes MS. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: Contribution of glucocorticoid treatment, body mass index, and gonadal function. *Chest*. 1999 Dec; 116(6): 1616-24
16. Mcevoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM, Niewoehner DE. Association between corticosteroid use and vertebral fracture in old men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 March; 157(3pt 1): 704-9.

The rate of Osteoporosis among Asthmatic victims of sulfur mustard gas and comparison with non-chemical Asthmatic patients

*Agin, Kh; M.D¹, Ranjaee, A.R; M.D², Mehrabi, M; M.D³

Abstract:

Background: Chemical victims who have a history of exposure to sulfur mustard gas comprise considerable number of our young population. To evaluate the rate of osteoporosis in a group of asthmatic victims of sulfur mustard gas and to compare it with non-chemical asthmatic patients, in order to determine the distribution, site of involvement, intensity of effects, and difference or indifference with non-exposed group.

Materials and methods: In this prospective study, 100 asthmatic male patients who had a history of exposure to sulfur mustard gas were selected according to inclusion and exclusion criteria, and matched with 100 non-chemical asthmatic male patients as to age, duration of disease, duration of corticosteroid therapy, and the form of therapy. Bone Mineral Density (BMD) test was performed on hip and lumbar vertebrae in case and control groups evaluated in accordance to WHO criteria. Independent- sample T test was used to analyze the results.

Results: There is a significant difference ($p < 0.05$) between the two groups in the range of osteoporosis and osteopenia. No significant correlation was found between age and complications. Most changes (65%) were observed in the vertebral column, and hip involvement (5%) was much more severe in the case group.

Conclusion: Considering the morbidities caused by this chemical warfare agent, the osteoporotic complications in chemical victims can intensify their disabilities. Therefore, preventive measures must be undertaken to reduce complications.

Key words: Asthma, Corticosteroid, Osteoporosis, Sulfur mustard gas.

1- (* Corresponding author) Assistant professor, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Pulmonology, Loghman Hospital.

2- Assistant professor, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Rheumatology.

3- Assistant professor, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Faculty of Medicine - Department of Internal Medicine.