

بررسی شیوع تومورهای پوستی در جانبازان شیمیایی ۱۷ استان غربالگری شده کشور و مقایسه آن با جمعیت نرمال

* دکتر سید مسعود داوودی^۱، دکتر مجید شهرتی^۲، دکتر سید بردیا صدر^۳

چکیده

سابقه و هدف: سولفورموستارد به عنوان یک عامل شیمیایی بکار رفته در جنگ ایران و عراق دارای اثرات آلکیلان بر روی سلولهای بدن است. این عامل باعث ایجاد جهش ژنی در سطح سلولی و ایجاد انواع کارسینوم در بدن می شود. این مطالعه با هدف بررسی شیوع تومورهای پوستی با توجه به گزارشهای موجود در ارتباط با افزایش خطر ابتلا به سرطانهای ریه و بدخیمی های خونی انجام شد. **مواد و روشها:** این مطالعه به روش توصیفی-تحلیلی و گذشته نگر با مراجعه تصادفی به پرونده ۹۶۰۵ جانباز شیمیایی در ۱۷ استان کشور انجام شد که از زمان مجروحیت این جانبازان بین ۱۵-۱۰ سال سپری شده بود. در پرونده های این بیماران برکه مراجعه به متخصص پوست شامل شکایات اصلی، شرح حال مختصر و تشخیص نهایی بیماران وجود داشت که اطلاعات مورد نیاز از آنها جمع آوری شد.

یافته ها: در بین بیماران مورد مطالعه ۶۲ مورد تومور پوستی مشاهده شد که ۴ مورد آنها مبتلا به BCC بودند و بدخیمی دیگری در بین مصدومین شیمیایی وجود نداشت. در ۵۸ بیمار دیگر مبتلا به ضایعات خوش خیم پوستی، ۱۶ مورد لیپوم و ۱۴ مورد خال بکر بعنوان شایعترین یافته ها مطرح بودند. سایر موارد تومورهای خوش خیم پوستی به ندرت در بین جانبازان مشاهده شد. **نتیجه گیری:** میزان شیوع BCC در این تحقیق نسبت به شیوع گزارش شده در منابع معتبر اختلاف معنی داری نداشت ($P > 0.05$). در مورد شیوع تومورهای خوش خیم پوستی نیز اختلاف معنی داری با آنچه در منابع مختلف ذکر شده است دیده نشد ($P > 0.05$). میانگین سنی پائینتر رزمندگان نسبت به سنین افزایش شیوع بدخیمی های پوستی (بالای ۵۰ سال) بعلاوه گذشت تنها ۱۵-۱۰ سال از مواجهه این عزیزان با عامل خردل می تواند دلیل قانع کننده ای برای عدم وجود تفاوت باشد. و از طرف دیگر مدت زمان تماس مداوم با عامل شیمیایی نیز در میزان بروز ضایعات پوستی موثر است که در مطالعات مشابه، حداقل مدت تماس برای بروز عوارض کارسینوژن ۶ ماه بوده است که در خصوص بررسی این عوارض پس از یکبار مواجهه با عامل خردل نیاز به بررسی بیشتر در سالهای آتی وجود دارد.

کلمات کلیدی: تومور پوستی، سولفورموستارد، شیوع

مقدمه

می شود که بشدت لیپوفیل و نوکلئوفیل بوده و بر بافتهای مختلف بدن بخصوص چشمها، ریه و پوست تاثیر می گذارد (۱،۳). این گاز در ابتدا باعث ایجاد عوارض سیستمیک مانند سردرد، تهوع، بی اشتها و درد اپیگاستر می شود و سپس علائم مربوط به اعضای مختلف مانند سوزش چشمها و اشک ریزش، سرفه های شدید و تاولهای زیر پوستی پدیدار می شوند. میزان تاثیر این عامل بر بدن به عوامل محیطی مانند باد، رطوبت، دما و همچنین عوامل شخصی

گاز خردل یا سولفورموستارد (دی کلرودی اتیل سولفید) برای اولین بار در ۱۲ جولای ۱۹۱۷ توسط دولت آلمان مورد استفاده نظامی قرار گرفت (۱). این عامل سپس در جنگهای جهانی اول و همچنین علیرغم ممنوعیت استفاده از گازهای شیمیایی طبق پروتکل ژنو در سال ۱۹۲۵، در طول جنگ ایران و عراق بارها توسط رژیم عراق بکار گرفته شد (۲). سولفورموستارد مایعی روغنی به رنگ زرد مایل به قهوه ای است که در محیط به سرعت تبخیر شده تبدیل به گازی با بوی سیر یا خردل

۱- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، دانشکده پزشکی، گروه بیماریهای پوستی، بیمارستان بقیه الله (عج) (* نویسنده مسئول)

۲- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، پژوهشکده طب نظامی، مرکز تحقیقات آسیبهای شیمیایی

۳- دکترای حرفه ای پزشکی، پژوهشکده طب نظامی، مرکز تحقیقات آسیبهای شیمیایی

عامل خردل بین ۱۵-۱۰ سال سپری شده بود. در مورد بد خیمها تنها ۴ مورد (۰/۰۴۱٪) در جانبازان مشاهده شد که ۳ نفر از این جانبازان سن زیر ۵۰ سال و ۱ نفر بالای ۵۰ سال بود. بدخیمی دیگری در بین بیماران مورد مطالعه یافت نشد. در کل تعداد ۵۸ مورد ضایع خوش خیم مشاهده شد که در بین آنها لیپوم شایعترین ضایعه بود که در ۱۶ بیمار (۰/۱۶۶٪) بین سنهای ۳۱ تا ۵۵ سال مشاهده گردید. عارضه دیگری که به تعداد نسبتا زیادی در بیماران وجود داشت خال بکر بود. ۱۴ نفر از جانبازان (۰/۱۴۶٪) با حداقل و حداکثر سن ۳۱ و ۴۱ سال به این عارضه مبتلا بودند. سیرنگوما نیز در ۸ بیمار مشاهده شد که بیشتر بیماران در این گروه در دهه چهارم عمر بودند. ضایعه دیگر مشاهده شده زگیل بود که از کل بیماران ۶ بیمار مبتلا به زگیل و ۱ بیمار نیز مبتلا به زگیل ناحیه تناسلی بودند. سن بیمار مبتلا به زگیل تناسلی ۳۶ سال بود. در مورد ۶ بیمار مبتلا به زگیل نواحی مختلف بدن، ۴ مورد زیر ۳۰ سال و ۲ مورد بین ۴۰-۳۰ سال بودند. سایر نتایج در جدول ۱ آورده شده اند.

جدول ۱- میزان شیوع ضایعات خوش خیم در بیماران مورد مطالعه

عارضه	تعداد مورد	شیوع	رده سنی
درماتوفیبروم	۴	۰/۰۴۱٪	۲۹ تا ۳۷ سال
خال آبی	۳	۰/۰۳۱٪	۳۰ تا ۴۰ سال
کیست اپیتلیال اسکروتوم	۲	۰/۰۰۲٪	۳۲ ساله
آنژیوکراتوم فورادیس	۲	۰/۰۰۲٪	دهه سوم
خال دیسپلاستیک	۲	۰/۰۰۲٪	۲۵ تا ۳۰
نوروفیبروم	۱	۰/۰۰۱٪	دهه چهارم

بحث و نتیجه گیری

سولفورمستارد یک جنگ افزار قدیمی است که بعنوان یک عامل آلکیلان می تواند بر پروتئین سلولی در آنزیمها، غشاءها، سیتوپلاسم و بویژه هسته و DNA تاثیر گذاشته و جهش ژنی ایجاد کند (۷). آثار موتاژنیک این عامل در آزمایشگاه در باکتریها و سلولهای انسانی ثابت شده است. همچنین مطالعات حیوانی مختلفی انجام شده است که برخی از آنها آثار کارسینوژنیک سولفورمستارد را نشان داده اند (۱۱). در انسانها نیز شواهدی به نفع تاثیر گاز خردل در ایجاد موتاسیون دیده شده است. در مطالعه ای، ۱۶۳۲ کارگر ژاپنی که حداقل ۶ ماه در

بستگی دارد. سولفورمستارد در مناطقی از بدن که اپیدرم نازک دارند و همچنین در نواحی چین دار بدن اثرات مخرب بیشتری ایجاد می کند. همچنین پوستهای چرب با تعریق بیشتر و PH بالاتر نفوذپذیری بیشتری نسبت به این عامل دارند (۵). سولفورمستارد به عنوان یک عامل آلکیلان بهمراه خواص نوکلئوفیلیک، بر هسته و DNA سلول اثر می گذارد و باعث ایجاد موتاسیون در ژنوم سلولها می شود که تاثیر کارسینوژن عامل خردل را مشخص می کند (۶). افزایش بروز سرطان ریه در راههای تنفسی در سربازان جنگ جهانی اول (۷) و همچنین کارگرانی که با اشتغال در کارخانجات تولید سلاحهای شیمیایی در تماس طولانی مدت با سولفورمستارد بوده اند گزارش شده است (۸). در برخی گزارشها نیز افزایش میزان بروز بدخیمی های خونی در مصدومان شیمیایی نسبت به جامعه عادی تأیید شده است (۹). در کشور مانیز مصدومان شیمیایی بسیار زیادی وجود دارند که با توجه به گذشت سالهای زیادی از زمان مصدومیت آنان با عوامل شیمیایی و ناشناخته بودن بروز عوارض کارسینوژن بعد از مواجهه با گاز خردل نیاز به بررسی میزان بروز بدخیمی در مقاطع مختلف زمانی در این افراد احساس می شود. به همین منظور مطالعه ای بر روی جانبازان شیمیایی ۱۷ استان کشور انجام شد تا میزان شیوع تومورهای پوستی در آنان پس از گذشت ۱۵-۱۰ سال از زمان مواجهه بررسی شود.

مواد و روشها

این مطالعه بصورت گذشته نگر و توصیفی - تحلیلی انجام پذیرفت. برای جمع آوری اطلاعات مربوط به جانبازان به پرونده جانبازان مراجعه کردیم. ۹۶۰۵ بیمارانی که مجروحیت آنان با گاز خردل قطعی شده بود و در طی ۱۵-۱۰ سال بعد از مواجهه با عامل خردل، به علت مشکلات پوستی به متخصص پوست مراجعه کرده بودند، وارد مطالعه شدند. اطلاعات فردی بیماران از پرونده ها استخراج شد. همچنین در همه پرونده ها یک برگ مربوط به ویزیت متخصص پوست وجود داشت که شامل شکایت اصلی و خلاصه شرح حال و تشخیص نهایی جانبازان شیمیایی بود. اطلاعات مذکور نیز در فرمهای جداگانه ای گردآوری شد و با حفظ اصول اخلاقی و عدم انتشار اسرار شخصی بیماران، اطلاعات حاصله مورد تحلیل آماری قرار گرفتند.

یافته ها

در این مطالعه ۹۶۰۵ بیمار بررسی شدند که از زمان مواجهه آنان با

جدول ۲- مقایسه شیوع تومورهای پوستی در جانبازان شیمیایی و جامعه عادی

ضایعه	شیوع در جامعه عادی	شیوع در جانبازان مورد مطالعه
BCC	۰/۵-۲٪	۰/۴۱٪
لیپوم	۰/۵٪	۰/۱۶۶٪
خال بکر	۰/۵٪	۰/۱۴۶٪
سیرنگوما	*	۰/۰۸۳٪
زگیل	۰/۱-۰/۳٪	۰/۰۶۲٪
درماتوفیبروم	*	۰/۰۴۱٪
خال آبی	۱-۳٪	۰/۰۳۱٪
کیست ایتیلیال اسکروتوم	*	۰/۰۲٪
آنژیوکراتوم فورادیس	۰/۰۶-۰/۱۷٪	۰/۰۲٪
خال دیسپلاستیک	۲-۴٪	۰/۰۲٪
نوروفیبروم	۰/۰۵٪	۰/۰۱٪

* در منابع معتبر شیوع این ضایعات ذکر نشده است.

در مجموع علیرغم اینکه آثار موتاژنیک و کارسینوژنیک گاز خردل در گزارشهای مختلف تأیید شده است ولی بنظر می رسد این موارد تحت تاثیر عوامل مختلفی باشد؛ از جمله این عوامل می توان به مدت زمان تماس با عامل خردل اشاره کرد، کما اینکه گزارشها نشان می دهند در کارگرانی که حداقل ۶ ماه با سولفورمستارد در تماس بوده اند شیوع بدخیمی ها بسیار بیشتر از جامعه عادی است (۹).

عامل دیگری که بر میزان اثر کارسینوژن گاز خردل موثر است مدت زمان سپری شده از مواجهه با آن است که با توجه به مدت زمان سپری شده (۱۰-۱۵ سال) از مصدومیت مجروحین مورد مطالعه ما شیوع کمتر بدخیمی ها در جانبازان منطقی بنظر می رسد. از طرفی بیشترین میزان بروز بدخیمی های پوستی بویژه BCC، بعد از سنین ۵۰ سالگی است. در حالیکه عمده رزمندگان هم در زمان مجروحیت و هم در زمان انجام مطالعه که تنها ۱۰-۱۵ سال از زمان مجروحیتشان می گذرد زیر ۵۰ سال بودند. و از آنجائیکه در برخی مطالعات ۴۰ سال پس از مواجهه بیماران با گاز خردل، تاوهای سرطانی در پوست و بیماریهای مختلفی مانند Bowen در مصدومین شیمیایی مشاهده شده است (۹)، توصیه می شود که در سالهای آتی با گذشت مدت زمان بیشتر از زمان مصدومیت جانبازان مطالعات مشابهی جهت بررسی بیشتر انجام شوند.

سال ۱۹۵۲ در کارخانه تولید گاز خردل مشغول بکار بودند بعد از ۴۰ سال بررسی شدند که ۲۷/۶٪ آنان به انواع سرطان و ۸/۳٪ به انواع سرطانهای دستگاه تنفسی مبتلا شده بودند که میزان مرگ و میر در آنان به طور قابل توجهی بالاتر از افراد عادی جامعه بود (۹). مطالعه دیگری که اثر کارسینوژن گاز خردل را تأیید می کند توسط کلهر (Klehr) بر روی کارگران کارخانه تولید کننده خردل در جنگ جهانی بعد از ۲۰ سال انجام شد که ۳۴٪ کارگران به تومورهای پوستی مبتلا بودند (۱۲). همچنین در مطالعه وادا (Wada) در سال ۱۹۶۳ و اینادا (Inada) در سال ۱۹۷۸ بر روی کارگرانی که با خردل مواجه شده بودند بعد از ۳ تا ۴۶ سال افزایش ابتلا به بازال سل اپیتلیوما و بیماری بوون گزارش شد (۱۳، ۱۴).

در مطالعه ای که ما انجام دادیم، تنها ۴ مورد (۰/۴۱٪) BCC در بیماران مشاهده شد که در مقایسه با شیوع جهانی کمتر بود. بدخیمی دیگری در بیماران مورد مطالعه یافت نشد. این یافته تا حدودی مطالعات دیگری که در کشورمان بر روی جانبازان شیمیایی انجام گرفته بود مطابقت داشت (۱۶، ۱۵). در مطالعه ای که بر روی ۱۰۶۰ مصدوم شیمیایی در استان فارس در سال ۱۳۷۵ انجام شده بود، در بین ۹۵ بیمار مورد مطالعه تنها یک بیمار مبتلا به بازال سل کارسینوما وجود داشت که سن بالای ۵۰ سال داشت. در این مطالعه نیز که میزان بروز BCC در جانبازان شیمیایی با گروه شاهد مقایسه شده بود، شیوع BCC در مصدومین بسیار کمتر از گروه شاهد بود (۱۵). همچنین در مطالعه دیگری، ضایعات پوستی ۱۵۰ نفر از اهالی شهرستان مرزی سردشت بعد از گذشت ۱۰ سال از مواجهه با گاز خردل بررسی شد که هیچ مورد بدخیمی یافت نشد (۱۶). در مطالعه دیگری در استان خوزستان، در بین ۱۰۱ رزمنده مصدوم شیمیایی که بین ۱۰ تا ۱۹ سال از مواجهه آنان با عامل خردل گذشته بود تنها یک مورد BCC در مان شده در یک کشاورز ۴۵ ساله مشاهده شده بود (شیوع ۱٪) (۱۷). در مطالعه بلالی و همکاران هم در بین ۴۰ جانباز شیمیایی که ۱۶-۲۰ سال از مجروحیتشان گذشته بود هیچ مورد بدخیمی پوستی مشاهده نشد (۱۸). در مطالعه ما بین شیوع تومورهای خوش خیم پوستی در مصدومان شیمیایی و میزان شیوع ذکر شده آنها در منابع مختلف نیز اختلاف معنی داری وجود نداشت ($P > 0.05$) (جدول ۲) (۱۹، ۲۰).

References

1. Somani SM. Chemical warfare agent. USA: Academic Press Inc. 1992. P: 13-63.
2. United Nations Security Council. Report of the mission dispatched by the Secretary General to investigate allegations of the use of chemical weapon in the conflict between the Islamic Republic of Iran and Iraq. S/18852/Addendum 1. United Nations, New York, USA, 1987.
3. Marrs TC, Maynard RL, Sidell FR. Chemical warfare agents: toxicology and treatment. Chichester, UK: John Wiley and Sons, 1996.
4. Thansen AB, Erikser J, Nielsen SK. Chronic neuropathic symptoms after exposure to mustard gas, a long term investigation. J Am Acad Dermatol. 1998; 39: 187-90.
5. Mathias CGT. Clinical and experimental aspects of coetaneous irritation. In: Marzulli FN, Maibach HI, eds, eds. Dermatology and Dermatotoxicology. Washington DC: Hemisphere Publishing, 1999. P: 465-78.
6. Saladi RN, Smith E, Persaud AN. Mustard: a potential agent of chemical warfare and terrorism. Clinic Experiment Dermatol. 2006; 31: 1-5.
7. Norman JE. Lung cancer mortality in World War I veterans with mustard-gas injury: 1919 – 65. J Natl Cancer Inst. 1975; 54 :311–17.
8. Yamakido M, Ishioka S, Hiyama K, Maeda A. Former poison gas workers and cancer: incidence and inhibition of tumor formation by treatment with biological response modifier N-CWS. Env Health Prosp. 1996; 104: 485-8.
۹. ذاکری نیام، نمدار م، علوی س. بدخیمی های هماتولوژیک در قربانیان جنگ شیمیایی. خلاصه مقالات پنجمین سمینار سالیانه بازآموزی بررسی عوارض مزمن گازهای شیمیایی جنگی. ۲۵ اسفند ۱۳۷۵، ص ۳۲-۳۴.
10. Fox M, Scot D. The genetic toxicology of Nitrogen and Sulfur Mustard. Mutation Res. 1980; 75:31-168.
11. Dacre JC, Goldman M. Toxicology and pharmacology of the chemical warfare agent sulfur mustard. Pharmacol Rev. 1996; 48: 290-320.
12. Klehr NW. Later manifestation in former mustard gas workers with special consideration of the cutaneous finding. Zeit Schrift fur Hautkrnkheiten. 1984; 59: 1161-70.
13. Inada A. Multiple Bowen`s disease observed in former workers of a poison gas factory in Japan with special reference to mustard gas exposure. J Dermatol. 1987; 5: 49-60.
14. Wada S. Nishimoto Review of Okuno-Jima. Hiroshima J Med Sci. 1962; 11: 75-80.
۱۵. مرادی احمد. بررسی ضایعات بدخیم پوست در مصدومین شیمیایی گاز موستارد. خلاصه مقالات پنجمین سمینار سالیانه بازآموزی بررسی عوارض مزمن گازهای شیمیایی جنگی. ۲۵ اسفند ۱۳۷۵، ص ۷-۵.
۱۶. قانع مصطفی، رستگاری نادر. لوسمی میلوئید مزمن در مصدومین گازهای شیمیایی جنگی ایران. خلاصه مقالات ششمین سمینار سالیانه بازآموزی بررسی عوارض مزمن گازهای شیمیایی جنگی. ۲۱ اسفند ۱۳۷۶، ص ۳۳-۳۴.
۱۷. بیگم موسوی زهرا، ابراهیمی علی، میریان محبوبه. بررسی اثرات دراز مدت تماس با گاز خردل روی پوست رزمندگان ۱۰ تا ۱۹ سال پس از پایان جنگ تحمیلی. فصلنامه بیماریهای پوست پاییز، ۱۳۸۰، ۱، ۹-۱۹.

The study of the prevalence of skin tumors in chemically injured patients in comparison with the general population

*Davoudi SM; MD ¹, Shohrati M; PhD ², Sadr SB; MD ³

Abstract

Background: During Iran-Iraq war between the years 1980-1988, several chemical warfare agents were used which the most common was Mustard gas (SM). The side effects of mutation and tumor-formation of sulfur mustard in human beings and animals are well described. The aim of current study is to determine the late-onset complications in Iranian veterans exposed by SM in formation of skin tumors.

Materials and methods: During this retrospective descriptive-analytic study, 9605 chemically injured patients who were examined by dermatologists and their characteristics were studied.

Results: Sixty-two out of 9605 of chemically injured patients exposed to sulfur mustard after 10-15 years from exposure had skin tumors. Four of them were malignant and diagnosed as BCC and the others were benign. Lipoma and Becker nevus were the most common benign lesions.

Conclusions: The results showed that no significant difference between prevalence of BCC in the chemically injured patients and the general population based on previous reports and as far as the age range and frequency of exposure was considered ($P > 0.05$).

Key Words: Prevalence, Skin tumors, Sulfur Mustard.

1- (* Corresponding author) Assistant professor, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Baqiyatallah Medical Center

2- Assistant professor, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Military Medicine Institute, Research Center of Chemical Injuries.

3- General physician, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Military Medicine Institute, Research Center of Chemical Injuries.