Downloaded from ioh.iums.ac.ir at 1:56 IRST on Saturday February 15th 2020

دوماهنامه سلامت کار ایران دوره ۱۵، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۷

برآورد میزان مواجهه شغلی با هگزان نرمال در پاسخ معیار بر اساس آسیب به دید رنگ

رضوان زنده دل[۱]، زهرا پنجعلی[*۲]، اکبر اسمعیلی طهنه[۱]

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۶/۰۸ تاریخ ویرایش: ۹۶/۱۲/۰۴ تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۴/۱۷

چکیده

زمینه و هدف: تماس با نرمال هگزان سبب تخریب سیستم عصبی و آسیب به دید رنگ می‌شود. ارزیابی ریسک شغلی، بر اساس سطح بدون اثرات مضر قابل مشاهده (NOAEL) اعلام می‌گردد. اخیراً بعلت محدودیت‌های NOAEL برای ارزیابی ریسک از پاسخ معیار استفاده می‌شود. هدف از این مطالعه تحلیل پاسخ معیار در مواجهه شغلی با نرمال هگزان بر اساس آسیب بر دید رنگ می‌باشد.

روش بررسی: در این مطالعه مواجهه تنفسی با نرمال هگزان در تعدادی کفاش توسط روش OSHA ID-07 تعیین و برای هر فرد نمونه‌برداری در دو نوبت انجام و میزان مواجهه تجمعی محاسبه شد. اختلال دید رنگ اکتسابی در دو گروه مواجهه یافته و کنترل بر اساس روش D-15 تعیین گردید. با کمک میزان مواجهه تجمعی با نرمال هگزان و آسیب در دید رنگ منحنی دز-پاسخ، با کمک نرم افزار BMDS سازمان سازمان حفاظت از محیط زیست رسم شد.

یافته‌ها: مواجهه با نرمال هگزان در تمام کارگران مورد مطالعه کمتر از حدود مجاز شغلی مشخص گردید. ۳۳٪ از افراد تماس یافته اختلال در دید رنگ اکتسابی داشتند. منحنی دز-پاسخ با کمک پنج گروه مواجهه در غلظت‌های صفر، ۱۰/۸۲، ۱۱/۹۷، ۱۵/۱۱ و ۱۸/۵۵ mg/m^3 تعیین و مدل Log Logistic به عنوان بهترین مدل برای تخمین پاسخ معیار انتخاب گردید. میزان مواجهه شغلی در ۱۰٪ پاسخ (پاسخ معیار) ۱۹/۵۴ mg/m^3 و با کمترین حد مقدار ۱۲/۱۵ mg/m^3 تخمین زده شد.

نتیجه‌گیری: سمیت عصبی ناشی از مواجهه تنفسی با نرمال هگزان، در غلظت‌های پایین‌تر از حد مجاز دیده شد. لذا می‌توان نتیجه گیری کرد با انجام مطالعات بیشتر و دقیق تر سمیت عصبی ناشی از مواجهه تنفسی با نرمال هگزان بررسی گردد تا جهت بازبینی مقادیر حدود مواجهه شغلی تصمیم گیری شود.

کلیدواژه‌ها: نرمال هگزان، دید رنگ، تماس شغلی، منحنی دز-پاسخ.

مقدمه

از سال ۱۹۴۶ مواجهه با نرمال هگزان در مشاغل به عنوان یک عامل موثر بر سیستم عصبی شناخته شد. مواجهه با این ترکیب در مشاغلی همچون کفاشی، صنایع چرم، ساخت دیوار و کف پوش‌ها و رنگ‌کاری مشاهده می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که با اتصال متابولیتی از نرمال هگزان به نام 2,5-hexanedione و پروتئین‌ها در سلول‌های اعصاب مرکزی و محیطی عوارض سمی بروز می‌یابد [۱]. مطالعات نشان می‌دهد نرمال هگزان سبب بروز عوارض نوروپاتی در کارگران صنایع کفش می‌گردد [۲]. مواجهه حاد با این آلاینده باعث بروز عوارض سوزش چشم، گلو و پارالیز ماهیچه‌های دست و پا می گردد. این آلاینده به عنوان دسته D در لیست مواد سرطان زای EPA (Environmental Protection Agency) قرار می‌گیرد به این معنی که نمی‌تواند برای انسان سرطانزا باشد [۳]، با این حال در صورت مواجهه مزمن با این آلاینده عوارضی از جمله تاری دید، سر درد، تضعیف حس بویایی، خستگی مفرط و ضعف عضلانی مشاهده می‌گردد که اساساً به دلیل سمیت عصبی این ترکیب می‌باشد [۴]. از جمله عوارض سمی بر سیستم عصبی، ایجاد اختلال در دید رنگ است که در اثر مواجهه با نرمال هگزان ایجاد می‌گردد [۵، ۶].

تشخیص دقیق و درست رنگ‌ها یکی از مهارت‌های مورد نیاز انسان به ویژه در محیط‌های صنعتی می‌باشد. عدم تشخیص درست رنگ توان فرد را در محیط کار به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد و حتی در برخی از مشاغل فرد را ناتوان می‌سازد. برخی مواد شیمیایی با آسیب به گیرنده‌های عصبی می‌توانند، عوارض برگشت ناپذیری در انسان ایجاد کنند. مواجهه با حلال‌های آلی

۱- گروه مهندسی بهداشت حرفه‌ای، دانشکده بهداشت و ایمنی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۲- (نویسنده مسئول) کمیته پژوهشی دانشجویان، گروه مهندسی بهداشت حرفه ای، دانشکده بهداشت و ایمنی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
panjali@sbmu.ac.ir

Downloaded from ioh.iums.ac.ir at 1:56 IRST on Saturday February 15th 2020

در محیطهای صنعتی باعث آسیب ب ه اعصاب بینـایی و گیرنده‌های نوری مـی‌گردنـد [۶]. آسـیب بـر اعصـاب بینایی می‌تواند انواع مختلفی داشته باشد. یکی از آسـیب هایی که در اثر مواجهـه بـا حـلال‌هـای آلـی همچـون هگزان نرمال ایجاد می‌شود، اختلالات دید رنگ اسـت [۷]. آسیب به دید رنگ می‌تواند وراثتی یا اکتسابی باشد. در اختلال دید رنـگ اکتسـابی اعصـاب شـبکیه آسـیب می‌بیند و فرد بخشی از رنگ‌ها را تشـخیص نمـی‌دهـد. بطور کلی آسیب به دید رنگ به انواع قرمز–سبز، آبـی– زرد و نامشخص دسته بندی می‌شود. شایع‌ترین اخـتلال دید رنگی در نوع اکتسابی ناتوانی در تشخیص آبی– زرد می‌باشد، که در اثر کهولت سن، کاتاراکـت و گلوکـوم و مواجهه با حلال‌های آلی ایجاد مـی‌شـود [۱]. مطالعـات مختلف نشان می‌دهد، مواد شـیمیایی مـوثر بـر سیسـتم عصبی منجر به ایجاد اختلال دید آبی–زرد مـی‌شـوند و در مواجهه‌های شغلی سایر اختلالات دیـد رنـگ وجـود ندارد [۸].

سازمان‌های ارائه دهنده حدود مجـاز مواجهـه شـغلی، مقادیر مختلفی برای مواجهه با ترکیبات شیمیایی توصیه کرده‌اند. از پرکاربردترین این حدود می‌توان به حد مجـاز TLVs[۱]، OELs[۲] و PELs[۳] اشـاره کـرد. بـر اسـاس توصـیه OSHA[۴]، ACGIH[۵] و آیـین نامـه ایـران حـد مجاز مواجهه ۸ ساعته با نرمال هگـزان برابـر ۵۰ ppm یا ۱۷۶ mg/m^3 می‌باشد [۹، ۱۰]. لازم بـه ذکـر اسـت مقادیر توصیه شده، بر اساس مطالعات آزمایشـگاهی بـر روی حیوانات و بر اساس سطح بدون اثرات مضـر قابـل مشاهده (NOAEL[۶]) اعلام شده است [۱۱].

پاسخ معیار یا BMR[۷] بیانگر میزان پاسـخی خـاص و به طور معمول میزان پاسخ ۱۰ درصـدی در مواجهـه بـا یک ماده شیمیایی زیان آور است که با فاصـله اطمینـان ۹۵٪ تعیین می‌شود. سازمان‌های مختلف فعال در زمینـه ارزیابی ریسک مواد شیمیایی همچـون EPA، FDA[۸] و NIOSH[۹] حـدود NOAEL را بـه عنـوان مبنـا بـرای مدیریت ریسک مواد شیمیایی در نظر می‌گیرنـد. تعیـین NOAEL در بسیاری از موارد بـا آزمـون‌هـای تجربـی امکان پذیر نمی‌باشد و با برون یـابی منحنـی دز–پاسـخ تعیـین مـی‌شـود [۱۲، ۱۳]. در بسـیاری از مطالعـات آزمایشگاهی، شـکل منحنـی دز– پاسـخ نادیـده گرفتـه می‌شود و در صورت عدم وجود اطلاعات کافی و حجـم کم حیوانات مطالعه شده، مقادیری نامناسـب بـه عنـوان NOAEL اعلام می‌شود [۱۴].

بـه دلیـل محـدودیت‌هـای اسـتفاده از NOAEL در سال‌های اخیر دز معیار[۱۰] جهـت مـدیریت ریسـک مـواد شیمیایی پیشنهاد شده است، چـرا کـه در بیشـتر مـوارد تعیین دزی با پاسخ ۱۰ درصـدی و بـا کمـک مطالعـات تجربی امکانپذیر اسـت. بـه عنـوان مثـال EPA جهـت تعیین دز رفرانس در تماس استنشاقی با هگزان نرمال از پاسخ معیار استفاده نموده است. این سازمان دز معیـار را بر اساس سـرعت هـدایت عصـبی در اعصـاب حرکتـی موش صحرایی پیشهاد نموده است. این دز رفرانس با در نظر گرفتن ضرایب تصحیحی برای تعیین حـدود مجـاز در مواجهه استنشاقی مورد اسـتفاده قـرار گرفتـه اسـت [۱۵].

بررسـی اخـتلال در دیـد رنـگ بـه عنـوان نشـانه‌ای زودرس برای تشخیص مواجهه مزمن با مواد شیمیایی و موثر بر سیستم عصبی مـورد توجـه قـرار گرفتـه اسـت [۱۶]. با توجه به اینکه دز معیار برای نرمـال هگـزان در مطالعات حیوانی تعیین شده است. هدف از ایـن مطالعـه تخمین دز معیار نرمال هگزان برای سـمیت عصـبی در جامعه انسانی است. به منظور دسـتیابی بـه ایـن هـدف آسیب به دید رنگ بـه عنـوان یـک سـمیت عصـبی در تعدادی از کارگران مشـغول بـه کفاشـی ارزیـابی شـد و میزان مواجهه شغلی با نرمـال هگـزان در پاسـخ معیـار

[1] Threshold Limit Values
[2] Occupational Exposure Limits
[3] Permissible Exposure Levels
[4] Occupational Safety and Health Adminstration
[5] American Conference of Governmental Industrial Hygienists
[6] No Observed Adverse Effect Level
[7] Benchmark Response
[8] Food and drug administration
[9] National institute for occupational safety and health
[10] Benchmark Dose

Downloaded from ioh.iums.ac.ir at 1:56 IRST on Saturday February 15th 2020

تعیین گردید.

روش بررسی

مطالعه حاضر از نوع مطالعه مقطعی می‌باشد که حداقل حجم نمونه مورد نیاز با کمک مطالعه Lee و بر اساس محاسبات آماری تعیین شد [۱۷]. نمونه گیری با روش دسترسی آسان انجام یافت به‌طوریکه به تمامی کارگاه‌های تحت پوشش معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی مراجعه گردید و شاغلین در صورت داشتن معیارهای مطالعه وارد تحقیق شدند و این فرآیند تا رسیدن به حجم مطالعه مورد نظر، ادامه پیدا کرد. در این مطالعه ۷۳ مرد از کارگاه‌های کفش سازی در تهران و ۷۳ مرد به عنوان گروه کنترل از کارگاه‌های خیاطی در نظر گرفته شد. به منظور بهبود صحت آنالیزهای آماری، هر دو گروه از نظر سن، سابقه کار، مصرف سیگار و الکل همسان سازی شدند. کفاشان با سابقه کار کمتر از شش ماه، ابتلا به بیماری‌های زمینه‌ای چشم (مانند کاتاراکت، گلوکوم) و بیماری‌های سیستمیکی با عوارض توروتوکسیک (نظیر دیابت قندی پیشرفته)، اختلال در سیستم عصبی (مانند آلزایمر و پارکینسون)، مصرف داروهای نوروتوکسیک (مانند فنی توئین، اتامبوتول، کلروکین، دیژیتال و ...)، سابقه ضربه شدید به سر و فشارخون بالا از مطالعه خارج شدند. همچنین کفاشان با حدت بینایی کمتر از ۶/۱۰ (ارزیابی با اسنلن چارت)، و افراد با اختلال دید رنگ مادرزادی تأیید شده (با تست Ishihara Plate Test) از مطالعه خارج شدند. لازم به ذکر است مطالعه حاضر یک مطالعه غیر تهاجمی بوده، با این حال تمام شرکت کنندگان پیش از شروع مطالعه رضایت خود را از شرکت در مطالعه اعلام کرده اند.

تعیین اختلال دید رنگ: در این مطالعه کیفیت دید رنگ برای تمامی افراد به کمک آزمون Lanthony D-15 سنجیده شد. این آزمایش در شدت روشنایی ۱۰۰ تا ۶۰۰ لوکس نور فلورسنت و دور از تابش مستقیم نور آفتاب و به صورت یکسان برای تمامی شرکت کننده‌ها در نظر گرفته شد. این آزمون یکی از آزمون‌های تشخیص اختلالات دید رنگ است و شامل یک جعبه با ۱۶ مهره رنگی است. در این آزمون پس از نشان دادن اولین مهره راهنما، از فرد خواسته می‌شود تا مهره-ها را به ترتیب رنگ در جای خود قرار دهد. بهترین زمان برای انجام تست بازه زمانی بین ۳۰ ثانیه تا ۳ دقیقه می‌باشد. با این حال زمان در تفسیر نتایج تست تأثیرگذار نیست. تست در اول هفته و اول شیفت برای اجتناب از تداخل نتایج در اثر مواجهه حاد حلال‌ها صورت گرفت [۱۸]. نتیجه این تست به صورت شاخص اغتشاش رنگ با علامت اختصاری CCI[1] بیان شد. این شاخص بر اساس روش Bowman محاسبه گردید [۱۹]. به این منظور CCI با کمک معادله ۱ محاسبه شد.

معادله ۱:

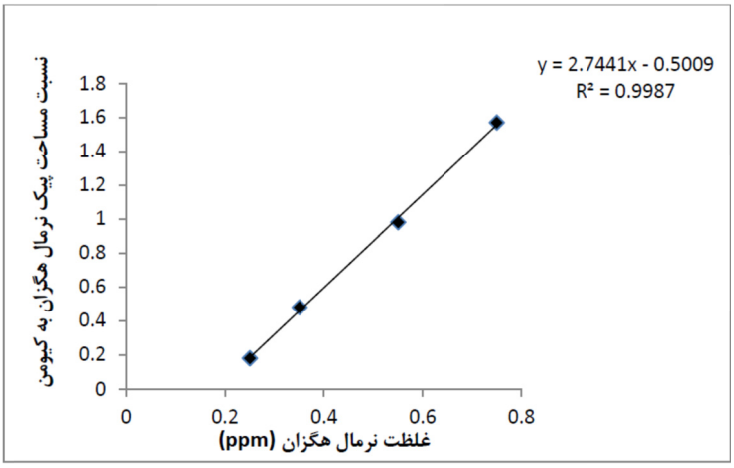
$$CCI = \frac{TCDS_{exm}}{TSCD_{ref}}$$

در این معادله $TCDS_{exam}$ مجموع امتیاز فواصل دید رنگ بین مهره‌هایی می‌باشد که توسط فرد چیده شده است و $TCDS_{ref}$ امتیاز فواصل استاندارد دید رنگ بین مهره ها است. مقدار CCI بر اساس میانگین نتیجه آزمون هر دو چشم به صورت مجزا محاسبه شد. مقدار CCI می‌تواند برابر ۱ (برای افراد با دید رنگی سالم) و بالاتر (افراد با اختلال دید رنگی) باشد [۱۸].

تعیین دز تجمعی در مواجهه تنفسی: مواجهه شغلی با نرمال هگزان در کارگران کفاشی توسط روش OSHA ID-07 انجام یافت. بر این اساس از پمپ نمونه برداری (224-PC EX8-SKC) و لوله ذغال فعال ۱۵۰ میلی گرمی ساخت شرکت SKC (مدل ۰۱-۲۲۶) به منظور نمونه برداری هوا در ناحیه تنفسی کارگران استفاده گردید. همچنین به ازای هر ۱۰ نمونه هوا یک نمونه شاهد در نظر گرفته شد. برای هر فرد نمونه‌برداری در دو نوبت فصل گرم و سرد صورت گرفت. تجزیه نمونه‌ها توسط گازکروماتوگراف با دتکتور FID و با کمک

[1] Color Confusion Index

Downloaded from ioh.iums.ac.ir at 1:56 IRST on Saturday February 15th 2020



شکل ۱- منحنی کالیبراسیون نرمال هگزان

تکنیک کالیبراسیون استاندارد داخلی کیومن (شکل ۱) و با استفاده از نرمال هگزان صورت گرفت (R^2=۰/۹۹۸۷).

کارگران مواجهه نیافته از کارگاه‌های خیاطی انتخاب شدند که مواجهه‌ای با حلال‌ها ندارند علاوه بر این میزان مواجهه فردی در ۲۰ درصد از افراد مواجهه نیافته ارزیابی شد و مقادیری برای نرمال هگزان یافت نگردید. در این مطالعه میزان غلظت آلاینده برای هر فرد در دو فصل سرد و گرم ارزیابی شد و میانگین هندسی این دو غلظت به عنوان میزان مواجهه‌روزانه برای هر کارگر در نظر گرفته شد و دز تجمعی در مواجهه تنفسی برای هر فرد بر اساس معادله ۲ تعیین گردید [۲۰]. جهت تعیین میزان مواجهه فردی به شکل تصادفی یک کارگاه انتخاب شد و برای یک کفاش در یک روز کاری ۴ نمونه مواجهه تنفسی به مدت ۶۰ دقیقه و با دبی ۰/۱ لیتر بر دقیقه تهیه گردید. میانگین میزان آلودگی در ۴ نمونه ppm ۰/۰۳±۲/۷۴ محاسبه گردید و با توجه به اینکه پراکندگی داده‌ها کمتر از ۵ درصد تخمین زده شد. نرخ مواجهه به صورت یکنواخت در نظر گرفته شد و میزان مواجهه شغلی با نمونه برداری به میزان یک ساعت تخمین زده شد. همچنین برای هر مواجهه فردی نمونه تهیه شده در فصل سرد نماینده ۶ ماه از سال با دمای پایین و نمونه بررسی شده در فصل گرم به عنوان نماینده ۶ ماه از سال با دمای بالا در نظر گرفته شد.

معادله ۲:

$$(mg) = (C \times T) \times (A \times 0.7)/10^6$$

دز تجمعی مواجهه در رابطه فوق؛ C میزان مواجهه با آلاینده در هر روز کاری (۸ساعت)؛ T، زمان مواجهه با آلاینده بر حسب دقیقه در کل سال‌های اشتغال در آن شغل؛ A، نرخ تهویه ریوی (زنان mL/min ۴۳۰۰ و مردان mL/min ۶۵۰۰ با احتساب ۳۰٪ هوای مرده) در نظر گرفته شد [۲۱]. از محدودیت های این مطالعه عدم ارزیابی مواجهه فردی در تمامی روزهای کاری برای یک سال می باشد.

تخمین دز مواجهه شغلی در پاسخ معیار: دز مواجهه شغلی برای نرمال هگزان بر اساس ۱۰ درصد بروز پاسخ به عنوان دز معیار و با رسم منحنی دز-پاسخ محاسبه شد. جهت رسم منحنی دز-پاسخ از نرم افزار Benchmark Dose software (BMDS) Version 2.6.0 ارائه شده توسط سازمان US-EPA استفاده گردید. در این نرم افزار با کمک میزان دز تجمعی و وجود اختلال دید رنگی در کارگران مطالعه شده BMD و BMDL[1] محاسبه شد [۱۴].

تعیین گروه‌های دز مواجهه با کمک نرم افزار SPSS و با چارک مواجهه تجمعی تعیین و چهار گروه دز در نظر گرفته شد. پاسخ برای هر گروه دز مواجهه به شکل

[1] Benchmark Dose (Lower Confidence Limit)

Downloaded from ioh.iums.ac.ir at 1:56 IRST on Saturday February 15th 2020

جدول ۱- مشخصات گروه مواجهه یافته با نرمال هگزان و گروه شاهد

مشخصات	مواجهه یافته	شاهد	سطح معنی داری
سن (میانگین±SD)	۲۶/۸۸ ± ۱/۰۶	۲۶/۸۶ ± ۱/۰۱	۰/۹۵
سابقه کار (میانگین±SD)	۱۴/۳۹ ± ۹/۴۸	۱۴/۲۷ ± ۹/۳۶	۰/۹۴
مصرف سیگار	۲۷	۲۴	۰/۶
مصرف الکل	۹	۶	۰/۴۱

دوتایی (وجود یا عدم وجود اختلال در دید رنگ) بررسی گردید، بطوریکه عدد CCI به عنوان معیار تصمیم‌گیری در خصوص وجود اختلال دید رنگی (CCI>1.0) و عدم وجود اختلال (CCI=1.0) در نظر گرفته شد [۲۲].

جهت ترسیم منحنی دز-پاسخ از مدل‌های Log Logistic، Gamma، Multistage، Multistage-Cancer، Quantal-linear و Weibull استفاده شد. مطابق توصیه نرم افزار معیار پذیرش مدل‌ها با بررسی فاکتور تناسب[1] مشخص گردید. بطوریکه مدل‌های با P-Value بالاتر از ۰/۰۵ مورد قبول واقع گردید. در مدل‌هایی با BMDL برابر، مدلی با AIC[2] کمتر، انتخاب شد [۱۴].

یافته‌ها

در مطالعه حاضر ۷۳ نفر از کفاشان مرد به عنوان گروه مواجهه یافته با میانگین سنی ۱/۰۶±۲۶/۸۸ سال و ۷۳ نفر خیاط مرد به عنوان گروه مواجهه نیافته با میانگین سنی ۱/۰۱±۲۶/۸۶ سال به صورت تصادفی انتخاب شدند. همانطور که در جدول ۱ نشان داده شده است، از نظر متغیرهای سن، سابقه کار، مصرف سیگار و الکل بین دو گروه، تفاوت معناداری وجود ندارد ($p>0/05$).

میزان میانه مواجهه تنفسی با نرمال هگزان $mg\ m^{-3}$ ۱۳/۰۸ و در فاصله غلظتی $mg\ m^{-3}$ ۹/۵۹ تا $mg\ m^{-3}$ ۲۷/۴۹ مشاهده شد. نتایج نشان داد، میزان مواجهه تنفسی با نرمال هگزان در تمام کارگران مورد مطالعه کمتر از حدود مجاز شغلی ($TLV\text{-}TWA_{8h} = 50$ ppm یا $176\ mg\ m^{-3}$) می باشد [۱۰]. میانه مواجهه تجمعی با نرمال هگزان در افراد مورد مطالعه $mg\ m^{-3}$ ۹۰۵۵۹۱/۲۳ مشاهده شد. حداقل و حداکثر دز تجمعی مواجهه به ترتیب $mg\ m^{-3}$ ۵۳۵۶۹/۱۵ و ۴۱۰۶۵۳۱/۵۲ مشخص گردید. نتایج نمونه برداری و تجزیه نمونه‌های هوا نشان داد، اندازه‌گیری نمونه‌های حاوی نرمال هگزان از دقت و صحت قابل قبولی برخوردار است. ضریب تغییرات با ۳ بار تکرار در اندازه‌گیری نمونه‌ها برای فواصل زمانی درون روز و برون روز از ۳/۸ تا ۱۲/۷ درصد متغیر بود و حد آشکارسازی (LOD) $mg\ m^{-3}$ ۲/۶۸ و حد کمی‌سازی (LOQ) $mg\ m^{-3}$ ۶/۷ تعیین شد.

ارزیابی دید رنگ در افراد مطالعه شده نشان داد که اختلالات دید رنگ در گروه مواجهه یافته با نرمال هگزان به صورت معناداری بیش از گروه کنترل می‌باشد ($p<0/001$). همچنین محاسبات مربوط به نسبت شانس (OR[3]) در این مطالعه نشان داد که شانس ابتلا به اختلالات دید رنگی در کفاشان ۱۰/۳۱ برابر بیشتر از گروه مواجهه نیافته می‌باشد.

به منظور تعیین منحنی دز-پاسخ، مقادیر مواجهه تجمعی در گروه مواجهه یافته به ۴ دسته تقسیم شد و گروه مواجهه نیافته نیز به عنوان یک نقطه از منحنی دز-پاسخ در نظر گرفته شد. اعداد مواجهه تجمعی در محور افقی و در هر گروه غلظتی نسبت تعداد افراد آسیب دیده به تعداد کل افراد آن گروه در محور عمودی قرار گرفت. به همین دلیل میزان پاسخ در افراد مواجهه یافته بالاتر از گروه شاهد بدست آمد که به دلیل تماس با نرمال هگزان در کفاشان بوده است. در جدول ۲ مواجهه تجمعی نرمال هگزان و تعداد پاسخ‌های مثبت

[1] Goodness-of-fit
[2] Akaike Information Coefficient
[3] Odd Ratio

Downloaded from ioh.iums.ac.ir at 1:56 IRST on Saturday February 15th 2020

جدول ۲- میزان مواجهه با نرمال هگزان و اختلال دید رنگی اکتسابی

میزان مواجهه تجمعی ($mg\ m^{-3}$)	تعدادافراد (٪)	میانگین مواجهه تجمعی ($mg\ m^{-3}$)	تعداد پاسخ‌های‌مثبت (CCI>1)
مواجهه نیافته (صفر)	۷۳	-	۵
<۵۰۶۳۳۸/۵۶	۱۸(۲۴/۶۵)	۲۴۹۴۱۷/۱۷	۵
۵۰۶۳۳۸/۵۶ – ۹۰۵۵۹۱/۲۳	۱۸(۲۴/۶۵)	۷۳۵۴۹۵/۴۹	۹
۹۰۵۵۹۱/۲۳ – ۱۵۱۳۲۴۹/۹۲	۱۹(۲۶/۰۲)	۱۱۲۷۴۳۲/۳۰	۹
> ۱۵۱۳۲۴۹/۹۲	۱۸(۲۴/۶۵)	۲۱۹۱۲۳۶/۳۲	۱۰

جدول ۳- مقایسه پاسخ‌های معیار بر اساس مدل های مختلف

عنوان مدل	دز معیار BMD ($mg\ m^{-3}$)	حد پایین دز معیار BMDL ($mg\ m^{-3}$)	AIC	سطح معنی داری P-Value	Scaled residual
Gamma	۲۲۱۷۹۱	۱۵۶۶۳۳	۱۴۲/۵۹	۰/۱۷۵	۰/۹۹۷
Log Logistic	۱۴۷۲۷۴	۹۱۶۲۳/۷	۱۴۰/۱۹	۰/۵۰۱	۰/۵۸۶
Multistage-Cancer	۲۲۱۷۹۱	۱۵۶۶۳۳	۱۴۲/۶۰	۰/۱۷۵	۰/۹۹۷
Multistage	۲۲۱۷۹۱	۱۵۶۶۳۳	۱۴۲/۶۰	۰/۱۷۵	۰/۹۹۷
Quantal-Linear	۲۲۱۷۷۲	۱۵۶۶۳۳	۱۴۲/۶۰	۰/۱۷۵	۰/۹۹۷
Weibull	۲۲۱۷۷۲	۱۵۶۶۳۳	۱۴۲/۶۰	۰/۱۷۵	۰/۹۹۷

بدست آمده در نتیجه آزمون اختلال دید رنگ نشان داده شده است.

در مدل‌های مختلف مقادیر متفاوتی به عنوان دز معیار تخمین زده شد (جدول۳). با توجه به موارد پیشنهاد شده توسط نرم افزار مناسب ترین مدل Log Logistic با کمترین حد BMDL ($۹۱۶۲۳/۷\ mg\ m^{-3}$) تعیین شد.

منحنی دز-پاسخ مربوط به مدل Log Logistic در شکل ۲ نمایش داده شده است. این نمودار بر اساس معیار ریسک ۱۰٪ و کمترین حد اطمینان ۹۵٪ رسم گردید و مقادیر BMDL و BMD بر روی آن مشخص شده است.

با در نظر گرفتن معادله دز تجمعی (معادله ۲) میزان مواجهه با نرمال هگزان در هر روز کاری (C) در دز معیار محاسبه گردید و به عنوان غلظت معیار در نظر گرفته شد. نتایج نشان داد، میزان غلظت معیار در ۸ ساعت فعالیت روزانه برای نرمال هگزان و بر اساس آسیب در دید رنگ $۱۹/۵۴\ mg\ m^{-3}$ و با حد پایین $۱۲/۱۵\ mgm^{-3}$ می‌باشد.

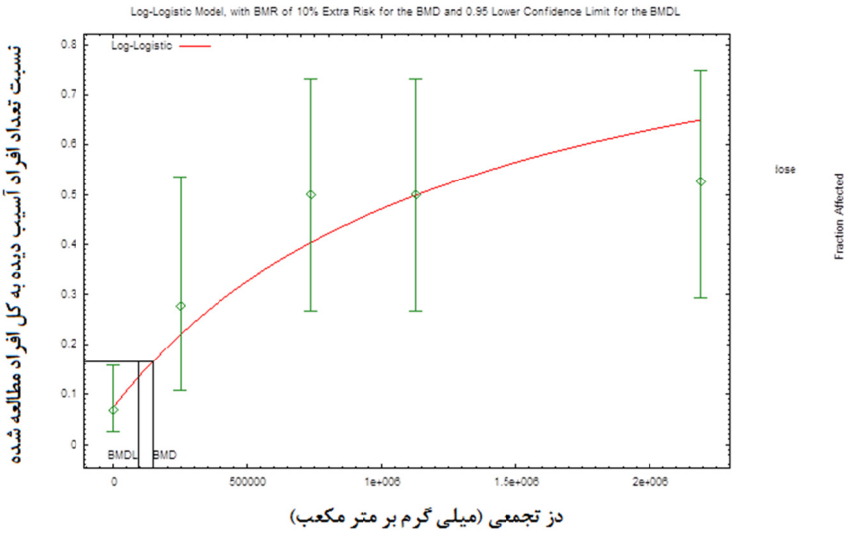
بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه با رویکرد تعیین دز ایمن و مرجع برای تماس تنفسی با نرمال هگزان در جامعه انسانی طراحی و اجرا گردید. همانطور که قبلاً نیز اشاره شد، مبنای تعیین حدود مجاز تنفسی مقادیر NOAEL است که با آزمایشات تجربی بر روی حیوان بدست آمده است. لذا در این بررسی دز مرجع برای نرمال هگزان بر پایه آسیب به دید رنگ به عنوان یک اختلال عصبی در انسان ارائه گردید.

جهت تعیین آسیب به اعصاب بینایی از آزمون Lanthony D-15 و بررسی اختلال دید رنگ استفاده شد. در مطالعات پیشین آزمون‌های مختلفی همچون Ishihara، FM 100 وD-15 برای تعیین سلامت دید رنگ در افراد استفاده شده است [۶]. نتایج این بررسی‌ها نشان می‌دهد که آزمون D-15 از جمله آزمون‌های در دسترس و پرکاربرد بوده و به خوبی می تواند اختلال دید رنگ ناشی از مواجهات شغلی را مشخص سازد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد تمامی افراد مطالعه شده با مقادیری کمتر از حدود مجاز نرمال هگزان تماس تنفسی دارند. افرادی که با نرمال هگزان مواجهه شغلی

Downloaded from ioh.iums.ac.ir at 1:56 IRST on Saturday February 15th 2020



شکل ۲- منحنی دز–پاسخ مربوط به مدل Log Logistic

داشته‌اند، نسبت به افراد مواجهه نیافته دچار اختلالات دید رنگی بیشتری هستند. به طوریکه شانس ابتلا برای کارگران مواجهه یافته بیش از ۱۰ برابر گروه مواجهه نیافته است. نتایج بدست آمده در این مطالعه راستای پژوهش Chang می باشد که در یک مطالعه کلینیکی افراد مواجهه یافته با نرمال هگزان را به مدت ۴ سال بررسی کرد و نتایج نشان داد اختلال دید رنگ در برخی از افراد در ابتدای سال اول وجود داشته است و ارزیابی اختلال دید رنگ را به عنوان یک پیش آگهی اختصاصی برای تشخیص پیشرفت نوروپاتی اعصاب محیطی ذکر نمود [۲]. Beckman نیز در مطالعه‌ای تفاوت معناداری بین اثرات بینایی در مواجهه با حلال‌های حاوی نرمال هگزان و حلال‌های بدون نرمال هگزان مشاهده کرد. او در مطالعه خود اختلال دید رنگ زرد–آبی را بیشتر از سایر اختلالات بینایی مشاهده نمود [۱].

مستندات ارائه شده، اختلالات دید رنگ در مواجهه با نرمال هگزان را در اثر آسیب های وارده به اعصاب بینایی اعلام می دارد [۲۳]. بنابراین آسیب به دید رنگ به عنوان یک شاخص مناسب برای بررسی سمیت عصبی نرمال هگزان قابل طرح است. در این مطالعه و بسیاری از مطالعات دیگر [۱۸، ۲۴–۲۷] اختلال در دید رنگ در مقادیر تماس تنفسی کمتر از حدود مجاز برای نرمال هگزان ایجاد شده است. لذا می‌توان گفت آسیب به اعصاب بینایی می‌تواند در مقادیری کمتر از حدود استاندارد پیشنهاد شده رخ می‌دهد. حدود مواجهه شغلی باید تا حد زیادی برای متخصصان بهداشتی و مجریان قانون اطمینان حاصل کند که کارگر در شرایطی با حداقل آسیب مشغول به کار است. همانطور که ذکر شد نتایج مطالعات قبلی و این مطالعه بروز عوارض عصبی در انسان‌ها را در شرایط مواجهه با غلظت‌های مجاز و کمتر از نرمال هگزان را تائید نموده است، لذا توصیه می‌شود مطالعات وسیعتری برای ارزیابی میزان دز مواجهه تنفسی و اثر بر اعصاب بینایی انجام یابد. بر این اساس در این مطالعه از سمیت نرمال هگزان بر روی دید رنگ جهت بررسی و تحلیل منحنی دز–پاسخ استفاده گردید.

ارتباط بین مواجهه تجمعی با نرمال هگزان و بروز اختلالات دید رنگی توسط منحنی دز–پاسخ و مدل Log Logistic تعیین شد. BMD و BMDL با کمک پنج گروه مواجهه تجمعی در غلظت های صفر، ۱۰/۸۲، ۱۱/۹۷، ۱۵/۱۱ و ۱۸/۵۵ میلی گرم بر متر مکعب تعیین شد. میزان غلظت معیار با ریسک ۱۰٪ اثر $mg\ m^{-3}$ ۱۹/۵۴ با کمترین حد مقدار $mg\ m^{-3}$ ۱۲/۱۵ تخمین

Downloaded from ioh.iums.ac.ir at 1:56 IRST on Saturday February 15th 2020

زده شد.

نمودار دز-پاسخ در مدل Log Logistic با افزایش مواجهه تجمعی با نرمال هگزان پاسخ‌های بیشتری مشاهده شد. بر اساس توصیه EPA مقدار صحیح BMD پاسخی نزدیک به دز کنترل می باشد. اگر در یک آزمون تجربی اولین دز بررسی شده پاسخی بیشتر ۱۰٪ داشته باشد، اطلاعات کافی برای تعیین دز معیار وجود ندارد [۱۴].

با توجه به اینکه در بسیاری از مطالعات تجربی هدف تحقیق تعیین NOAEL می‌باشد تعیین تجربی مقادیر NOAEL امکان پذیر نیست، لذا با تعمیم مدل ریاضی به مقادیر بسیار پایین تخمین عددی از NOAEL انجام می‌یابد [۲۱]. در این تحقیق غلظت‌های مورد استفاده برای رسم منحنی دز-پاسخ نتیجه آزمایشات تجربی بر روی افراد مواجهه یافته با غلظت‌های مختلف از نرمال هگزان بود. از آنجایی‌که مواجهه تعدادی از پرسنل در غلظت‌هایی پایین‌تر از دوز معیار مشاهده گردید. تعیین منحنی دز-پاسخ دقیقاً با کمک داده‌های تجربی و بدون تخمین سازی مدل فراهم گردید، لذا نتایج منحنی دز-پاسخ مقبولیت و اعتبار لازم برای ارائه رابطه بین دز مواجهه و پاسخ ایجاد شده را دارا می‌باشد.

در بسیاری از مطالعات آزمایشگاهی، شکل منحنی دز-پاسخ نادیده گرفته می‌شود و در صورت عدم وجود اطلاعات کافی و حجم کم حیوانات مطالعه شده، مقادیری نامناسب به عنوان NOAEL اعلام می‌شود.

طبق گزارش EPA دز معیار برای مواجهه تنفسی موش صحرایی و بروز اختلال در اعصاب محیطی (کاهش سرعت انتقال عصبی در ۱۲ هفته تماس) برابر $mg\ m^{-3}$ ۵۵۰ گزارش گردیده [۲۸] که حدود ۵۰ برابر بیشتر از مقادیر گزارش شده در این مطالعه است. همچنین میزان NOAEL برای نرمال هگزان در رابطه با اثرات نورو-فیزیولوژیک و هیستولوژیک در مطالعات سم شناسی بر موش صحرایی برابر ppm ۵۰۰ و دز مبنا نیز mg/kg/day ۰/۴۱ تعیین گردیده است [۲۹].

در مطالعات مختلف مقادیر پیشنهاد شده به عنوان حد پایین غلظت معیار در جامعه انسانی را به عنوان حدود مجاز تماس استنشاقی پیشنهاد داده‌اند [۱۳، ۱۵، ۲۰، ۲۱]. با در نظر گرفتن این موضوع به‌نظر می‌رسد مواجهه شغلی نرمال هگزان برای کارگران (mgm^{-3} ۱۷۶) کفایت لازم برای پیشگیری از عوارض عصبی را نداشته است. لذا با بررسی‌های دقیق تر طراحی مطالعاتی برای تعیین دز با حداقل ریسک ایجاد آثار عصبی پیشنهاد می‌گردد.

از محدودیت های این مطالعه می توان به کم بودن جمعیت افراد مطالعه شده عدم بررسی اثر حلال های مختلف بر آسیب دید رنگ و عدم کنترل مسیرهای مختلف جذب اشاره نمود.

نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد، بروز عوارض عصبی ناشی از مواجهه با نرمال هگزان، در غلظت‌های پایین تر از حد مجاز شغلی (PEL & TLV-TWA= $50\ ppm\ or\ 176\ mg\ m^{-3}$) دیده می‌شود. مدل دز-پاسخ ارائه شده در این مطالعه غلظت معیار با حد پایین $mg\ \ m^{-3}$ ۱۲/۱۵ را برای بروز اختلال دید رنگ مشخص ساخت. لذا توصیه می‌شود با انجام مطالعات بیشتر و دقیق تر سمیت عصبی ناشی از مواجهه تنفسی با نرمال هگزان بررسی گردد تا جهت بازبینی مقادیر حدود مواجهه شغلی تصمیم‌گیری شود.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل طرح مصوب شورای پژوهشی کمیته پژوهشی دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به شماره ثبت ۵۰۱۷۳/ص/۱۳۹۶ می باشد. از کمیته پژوهشی دانشجویان و معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای حمایت مالی از این طرح قدردانی می شود.

منابع

1. Beckman S, Eisen EA, Bates MN, Liu S, Haegerstrom-Portnoy G, Hammond SK. Acquired Color Vision Defects and Hexane Exposure: A Study of San Francisco Bay Area Automotive Mechanics. Am J Epidemiol. 2016;183(11):969-76.

Downloaded from ioh.iums.ac.ir at 1:56 IRST on Saturday February 15th 2020

2. Huang C. Polyneuropathy induced by n-hexane intoxication in Taiwan. Acta Neurologica Taiwanica. 2008;17(1):3.

3. Najafi S, Mahmoudabadi A, Sajadi S, Emadi A. Evaluation of neuropathy in workers predisposed to inhalation of n-hexane. 2011.

4. n-Hexane [Internet]. EPA. 2000 [cited 2018]. Available from: https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/hexane.pdf.

5. Issever H, Malat G, Sabuncu H, Yuksel N. Impairment of colour vision in patients with n-hexane exposure-dependent toxic polyneuropathy. Occup Med. 2002;52(4):183-6.

6. Iregren A, Andersson M, Nylén P. Color vision and occupational chemical exposures: I. An overview of tests and effects. Neurotoxicology. 2002;23(6):719-33.

7. Betancur-Sánchez A, Vásquez-Trespalacios E, Sardi-Correa C. Impaired colour vision in workers exposed to organic solvents: A systematic review. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología (English Edition). 2017;92(1):12-8.

8. Galina PV. Color Perception and Environmentally Based Impairments. Encyclopedia of Color Science and Technology. 2014. p. 1-6.

9. Hammond K, Liu S, Horiuchi S. 0321 Neurologic and reproductive effects of solvents on automotive repair workers: Assessment of Exposure for the Bay Area Solvent Study (BASS) 0321 Neurologic and reproductive effects of solvents on automotive repair workers: Assessment of Exposure for the Bay Area Solvent Study (BASS). Occup Environ Med. 2014;71(Suppl 1):A39-A.

10. n-Hexane [Internet]. 2014. Available from: https://www.cdc.gov/niosh/idlh/110543.html.

11. Bevan RJ, Harrison PT. Threshold and non-threshold chemical carcinogens: A survey of the present regulatory landscape. Regulat Toxicol Pharmacol. 2017.

12. WHO. Principles for modelling dose-response for the risk assessment of chemicals: World Health Organization; 2009.

13. Suwazono Y, Uetani M, Åkesson A, Vahter M. Recent applications of benchmark dose method for estimation of reference cadmium exposure for renal effects in man. Toxicol Let. 2010;198(1):40-3.

14. Davis JA, Gift JS, Zhao QJ. Introduction to benchmark dose methods and US EPA's benchmark dose software (BMDS) version 2.1. 1. Toxicol Appl Pharmacol. 2011;254(2):181-91.

15. Stelljes ME, Wood RR. Development of an occupational exposure limit for n-propylbromide using benchmark dose methods. Regulat Toxicol Pharmacol. 2004;40(2):136-50.

16. Jafarzadehpur E, Pilvar N, Mirzajani A, Khalaj M, Khabazkhoob M. Evaluation of prevalence of acquired color vision impairment in detergent factory workers. Rehabil Med. 2013;2(1).

17. Lee EH, Do Eum K, Cho SI, Cheong HK, Paek DM. Acquired dyschromatopsia among petrochemical industry workers exposed to benzene. Neurotoxicology. 2007;28(2):356-63.

18. Attarchi MS, Labbafinejad Y, Mohammadi S. Occupational exposure to different levels of mixed organic solvents and colour vision impairment. Neurotoxicol Teratol. 2010;32(5):558-62.

19. Bowman K. A method for quantitative scoring of the Farnsworth Panel D-15. Acta Ophthalmol. 1982;60(6):907-16.

20. Wang Q, Tan HS, Ma XM, Sun Y, Feng NN, Zhou LF, et al. Estimation of benchmark dose for micronucleus occurrence in Chinese vinyl chloride-exposed workers. Int J Hyg Enviro Health. 2013;216(1):76-81.

21. Jiao J, Feng NN, Li Y, Sun Y, Yao W, Wang W, et al. Estimation of a safe level for occupational exposure to vinyl chloride using a benchmark dose method in central China. J Occup Health. 2012;54(4):263-70.

22. Najafi S, mahmoudabadi A, sajadi S, Emadi A. Evaluation of neuropathy in workers predisposed to inhalation of n-hexane. Ann Military Health Sci Res. 2011;9(1):1-5.

23. Schaumburg HH, Spencer PS. Environmental hydrocarbons produce degeneration in cat hypothalamus and optic tract. Science. 1978;199(4325):199-200.

24. Gobba F, Cavalleri A. Color vision impairment in workers exposed to neurotoxic chemicals. Neurotoxicology. 2003;24(4):693-702.

25. Paramei GV, Meyer-Baron M, Seeber A. Impairments of colour vision induced by organic solvents: a meta-analysis study. Neurotoxicology. 2004;25(5):803-16.

26. Guest M, D'Este C, Attia J, Boggess M, Brown A, Tavener M, et al. Impairment of color vision in aircraft maintenance workers. International archives of occupational and environmental health. 2011;84(7):723-33.

27. Lee EH, Paek D, Kho YL, Choi K, Chae HJ. Color vision impairments among shipyard workers

exposed to mixed organic solvents, especially xylene. Neurotoxicol Teratol. 2013;37:39-43.
28. IRIS. n-Hexane; CASRN 110-54-3. In: EPA U, editor. USA: EPA; 2005.
29. Unit RT. Chemical update worksheet. In: michigan, editor. USA: michigan; 2015.

Downloaded from ioh.iums.ac.ir at 1:56 IRST on Saturday February 15th 2020

Normal hexane occupational exposure estimation in the benchmark response according to color vision impairment

Rezvan Zendehdel[1], Zahra Panjali*[2], Akbar Esmaeili Tahneh[1]

Received: 2017/08/30 Revised: 2018/02/23 Accepted: 2018/07/08

Downloaded from ioh.iums.ac.ir at 1:56 IRST on Saturday February 15th 2020

Abstract

Background and aims: Exposure to the normal hexane can induce dysfunction of the nervous system and color vision impairment. Occupational risk assessment is established according to no observed adverse effect levels (NOAEL). Recently, because of the NOAEL's limitations, the benchmark responses were applied for risk assessment. The study's aim is an analysis of benchmark response in occupational exposure to the normal hexane by color vision impairment.

Methods: In this study, inhalation exposure to the normal hexane of some shoemakers was evaluated based on the OSHA ID-07 method. Two samples performed for each subject and cumulative exposure was estimated. Acquired color vision impairment was assessed by a D-15 technique in the both exposed and control groups. A dose-response curve was plotted by normal hexane cumulative exposure and color vision impairment according to the BMDS EPA software.

Results: Exposure to the normal hexane in all studied workers was lower than OELs. It was found that 33% of the exposed groups had acquired color vision impairment. A dose-response curve was evaluated by five exposure groups in the range concentration of 0, 10.82, 11.97, 15.11 and 18.55 mg/m3. The results show Log Logistic model is the best model for the benchmark response prediction. Occupational exposure in 10% of responses (benchmark response) was determined 19.54 mg m-3 with a lower limit of 12.15 mg m-3.

Conclusion: Neurological toxicity occurred in the levels of airborne exposure lower than occupational exposure limit. Accordingly, can be concluded that the new occupational exposure level can be established by further studies and concentrated researches for neurotoxicity of n-hexane through inhalation exposure.

Keywords: Normal hexane, Color vision, Occupational exposure, Dose-response curve.

1. Occupational Health Engineering Department, School of Public Health and Safety, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. (**Corresponding author**) Student Research Committee, Occupational Health Engineering Department, School of Public Health and Safety, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. panjali@sbmu.ac.ir