

IMPACTUL RADIAȚIILOR IONIZANTE ACCIDENTALE ASUPRA INCIDENȚEI LEUCEMIILOR ACUTE. CONSIDERAȚII STATISTICE

Tilinca M., Mărușteri M., Tarcea M.

Universitatea de Medicină și Farmacie Târgu Mureș

REZUMAT

Scopul lucrării a fost studiul influenței radiațiilor ionizante în urma accidentului de la Cernobil asupra populației județului Mureș, respectiv asupra incidenței leucemiilor acute (LA). Lotul a cuprins 218 bolnavi cu leucemii acute din județul Mureș, selectați după criterii diagnostice și demografice. Studiul efectuat este de tip cohortă retrospectiv. Analiza statistică a constatat în calcularea riscului relativ (RR), a intervalului de încredere pentru acesta (CI), folosind testul CHI2. Rezultatele indică pe totalul cazurilor de LA precum și pe tipul de boală, că există o asociere pozitivă, semnificativă statistic între expunerea la factorul de risc și boală pe intervalele studiate. În județul Mureș s-a constatat o asociere pozitivă semnificativă statistic între expunerea la factorul de risc și boală, concluzie susținută și de rezultatele analizei statistice în cazul grupării datelor pe criterii legate de boală, respectiv pe criterii demografice. Rezultatele infirmă existența unei relații tip doză-răspuns, în cazul acestui studiu.

Cuvinte cheie: leucemii acute, radiații ionizante, analiza statistică.

ABSTRACT

The aim of the study of ionizing radiation impact after the Chernobyl accident on population from Mures area, and also on acute leukemia incidence. In this study 218 patients with acute leukemia were involved, originating from Mures area. The patients were selected by diagnostic and demographic criteria. This is a retrospective cohort study type with an ecological influence. Statistical analysis consisted in calculation of relative risk (RR) and confidence interval (CI) using CHI2 test. The results shows that exists a statistical significant positive association beetwen exposure to the risk factor (radiation) and disease on some studied intervals for all cases of acute leukemia. On Mures area a statistical significant positive association beetwen risk factor and disease has been revealed. That is also confirmed by results of stastisical analysis on diagnostic and demographic criteria. The results seems to deny the existence of dose-effect relationships on Mures area in this study.

Key words: ionizing radiation, acute leukemia, statistical analysis.

INTRODUCERE

Accidentul nuclear de la Cernobîl a fost cel mai mare accident civil din istoria medicinei, care a afectat populația și sistemul ecologic nu numai în vecinătatea reactorului, ci și întreg teritoriul Europei. Țara noastră a intrat în perimetrul țărilor intens afectate de poluarea radioactivă.

Teritoriul României a fost afectat de norul radioactiv ce provenea de la centrala nucleară din Cernobîl începând cu ziua de 30 aprilie. Stațiile de supraveghere a radioactivității factorilor de mediu au înregistrat valori maxime în special în zilele de 1 și 2 mai 1986. Explicația constă în faptul că la un interval de 4 zile după accident, adică între 29 aprilie - 1 mai 1986, s-a modificat direcția de deplasare a maselor de aer deasupra Europei, spre sud și sud-vest. Datorită precipitațiilor din acele zile și a depunerii uscate, radionuclizii din atmosferă au ajuns și în celelalte componente ale mediului: sol, apă, biosferă [4].

S-a estimat că lărgimea norului a fost cuprinsă între 90-180 km la intrarea în țară, iar la ieșire a crescut la dimensiuni de 180-240 km.

Contaminarea României nu a fost egală pe tot teritoriul țării, cele mai mici valori s-au înregistrat în Câmpia de Vest, în timp ce valori mari au fost semnalate în zonele muntoase și podișul Transilvaniei, datorită trecerii norului radioactiv peste zonele respective în momentul căderii unor precipitații masive sub formă de ploi [9, 11]. Dintre factorii de mediu, cel mai bun indicator al nivelului global de poluare este depunerea [12]. Conform determinărilor, cel mai ridicat nivel de contaminare a fost înregistrat în județele Harghita și Cluj, urmate de Maramureș și Bihor. Un nivel mediu de contaminare s-a depistat în județele Mureș și Sibiu, în timp ce Satu-Mare și Sălaj au fost cele mai slab afectate zone [3]. Cele mai mari valori ale depunerilor radioactive s-au înregistrat în Târgu-Mureș, Ceahlău-Toaca, Sibiu, Parâng, Drobeta-Turnu Severin.

Lucrarea a avut ca scop studiul influenței factorilor fizici, impactul radiațiilor ionizante survenite accidental în urma exploziei nucleare de la Cernobîl din 1986 asupra populației județului Mureș, respectiv asupra incidenței leucemiilor acute.

MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul a cuprins perioada de dinaintea accidentului de la Cernobîl și perioada de după accident, adică din 1983 până în 2002 inclusiv. Au fost luați în studiu un număr de 218 bolnavi cu leucemii acute din evidența clinicilor medicale din Târgu Mureș. Pacienții au fost selectați după criteriile diagnostice (leucemii acute mieloide-LAM, leucemii acute limfoblastice-LAL) și după apartenența la mediul de proveniență (urban, rural), din județul Mureș.

Studiul efectuat este de tip cohortă, cu preponderență ecologică (în care unitățile de analiză sunt mai degrabă populații întregi sau grupe de populații, decât subiecți individuali). Studiul are următoarele caracteristici:

- este un studiu ce încearcă să aducă noi informații cu privire la influența factorilor fizici (radiații ionizante) asupra acestei hemopatii maligne, un subiect controversat, despre care avem informații contradictorii provenite din surse diferite [1, 5, 8]

- studiul a avut ca principal subiect expunerea (magnitudinea expunerii, aria de răspândire a acesteia, etc.), și din acest motiv am studiat influența expunerii la factorul de risc asupra leucemiei acute, rezultatele întâlnite în studii similare fiind controversate [6, 8, 10].

- în ceea ce privește mărimea eșantionului, în cazul acestui tip de studiu am luat în observație toate cazurile de îmbolnăviri de acest tip din arhivele clinicilor din județul Mureș, în anii 1983-2002; incidența anuală și cumulativă (la 3 ani) s-a calculat prin raportare la populația județului, conform datelor demografice

- analiza statistică preconizată a constatat în calcularea riscului relativ (RR), respectiv a intervalului de încredere pentru acesta (CI);

RR și CI au fost calculate folosind testul CHI2 la care s-a aplicat o corecție YATES și nu testul Fisher, dată fiind caracteristica ecologică a studiului (ce a determinat existența unor valori mari în tabele de contingență)

- programul de analiză statistică folosit de noi a fost GraphPad InStat [7, 15].

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Datorită pierderii sau existenței unor arhive incomplete în anumite clinici, nu am putut

studia incidența LA într-un interval mai mare de 3 ani în perioada pre-Cernobîl (1983-1985). Acest lucru ne-a determinat să împărțim perioada post-Cernobîl în 5 intervale de câte 3 ani, pentru a putea calcula și compara valorile incidențelor cumulative. Anii 2001 și 2002 nu puteau fi grupați într-o perioadă comparativă (de 3 ani), astfel că am preferat neglijarea acestei perioade, pentru a nu afecta obiectivitatea concluziilor (Tabelul 1).

Tabelul 1. Parametrii statistici ai leucemiilor acute, județul Mureș

| Perioada | Nr. Cazuri LA/ Mureș | Nr. populație la risc | Riscul relativ (RR) (CI 95 %) | Test Chi ² | P | IC (3 ani) /10 ³ loc. | Riscul atribuit |
|-----------------------|----------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|--------|----------------------------------|-----------------|
| 1983-1985 (fără exp.) | 11 | 614296 | | | | 1,791 | |
| 1986-1988 | 39 | 614725 | 3,543 (1,814;6,919) | 14,562 | 0,0001 | 6,344 | 4,554 |
| 1989-1991 | 24 | 621246 | 2,157 (1,057;4,405) | 3,981 | 0,046 | 3,863 | 2,073 |
| 1992-1994 | 29 | 612521 | 2,653 (1,321;5,294) | 7,275 | 0,007 | 4,735 | 2,944 |
| 1995-1997 | 35 | 606777 | 3,221 (1,636;6,344) | 11,786 | 0,0006 | 5,768 | 3,978 |
| 1998-2000 | 46 | 602721 | 4,262 (2,207;8,230) | 20,935 | 0,0001 | 7,632 | 5,841 |

Pe totalul cazurilor de LA se observă că există o asociere pozitivă, semnificativă statistic între expunerea la factorul de risc și boală, de-a lungul tuturor perioadelor studiate, 5 perioade de câte 3 ani între anii 1986-2000. Asocierea statistică are o magnitudine mare, $2,157 < RR < 4,262$.

Existența unei asocieri expunere-boală la nivelul numărului total de cazuri de LA din

județul Mureș, nu este însă suficientă pentru a putea trage concluzii științifice pertinente. Pentru a satisface acest deziderat am efectuat analize statistice legate de incidența leucemiilor acute folosind gruparea loturilor în tabele după următoarele criterii: tipul bolii (LAM, LAL), criterii demografice (urban, rural)(Tabelul 2).

Tabelul 2. Evaluarea statistică a leucemiilor acute mieloide, județul Mureș

| Perioada | Nr. Cazuri LAM/ Mureș | Nr. populație la risc | Riscul relativ (RR) (CI 95 %) | Test Chi ² | P | IC (3 ani) /10 ⁵ loc. | Riscul atribuit |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|-------|----------------------------------|-----------------|
| 1983-1985 (fără expunere) | 3 | 614296 | | | | 0,488 | |
| 1986-1988 | 16 | 614725 | 5,33 (1,553;18,297) | 7,571 | 0,006 | 2,603 | 2,114 |
| 1989-1991 | 10 | 621246 | 3,296 (0,907;11,980) | 2,702 | 0,100 | 1,610 | 1,121 |
| 1992-1994 | 13 | 612521 | 4,346 (1,238;15,256) | 5,089 | 0,024 | 2,122 | 1,634 |
| 1995-1997 | 16 | 606777 | 5,400 (1,573;18,536) | 7,728 | 0,005 | 2,637 | 2,149 |
| 1998-2000 | 13 | 602721 | 4,417 (1,258;15,504) | 5,236 | 0,022 | 2,157 | 1,669 |

În cazul LAM, se observă că există o asocieră pozitivă, semnificativă statistic între expunerea la factorul de risc (radiații ionizante datorate accidentului de la

Cernobîl) și boală, de-a lungul a 4 perioade din cele 5 studiate. Asocierea semnificativă statistic are o magnitudine mare, $4,346 < RR < 5,400$ (Tabelul 3).

Tabelul 3. Analiza statistică a leucemiilor acute limfoblastice, județul Mureș

| Perioada | Nr. Cazuri LAL/ Mureș | Nr. populație la risc | Riscul relativ (RR) (CI 95 %) | Test Chi ² | P | IC (3 ani) /10 ⁵ loc. | Riscul atribuit |
|---------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|-------|----------------------------------|-----------------|
| 1983-1985 (fără expunere) | 8 | 614296 | | | | 1,302 | |
| 1986-1988 | 23 | 614725 | 2,873 (1,285;6,424) | 6,313 | 0,012 | 3,742 | 2,439 |
| 1989-1991 | 14 | 621246 | 1,730 (0,726;4,126) | 1,081 | 0,299 | 2,254 | 0,951 |
| 1992-1994 | 16 | 612521 | 2,006 (0,858;4,688) | 2,062 | 0,151 | 2,612 | 1,310 |

| | | | | | | | |
|-----------|----|--------|------------------------|--------|--------|-------|-------|
| 1995-1997 | 19 | 606777 | 2,404 (1,052;5,494) | 3,828 | 0,050 | 3,131 | 1,829 |
| 1998-2000 | 33 | 602721 | 4,204 (1,942;9,104) | 14,511 | 0,0001 | 5,475 | 4,173 |

În cazul LAL, se constată că există o asociere pozitivă, semnificativă statistic între expunerea la factorul de risc (radiații ionizante datorate accidentului de la Cernobîl) și boală, de-a lungul a 3 perioade

din cele 5 studiate. Asocierea semnificativă statistic are o magnitudine mare, $2,404 < RR < 4,204$. Figurile 1 și 2 sunt elocvente în ceea ce privește cele afirmate anterior.

This Figure depicts, in a different format, information shown in Figure 3 from the Article

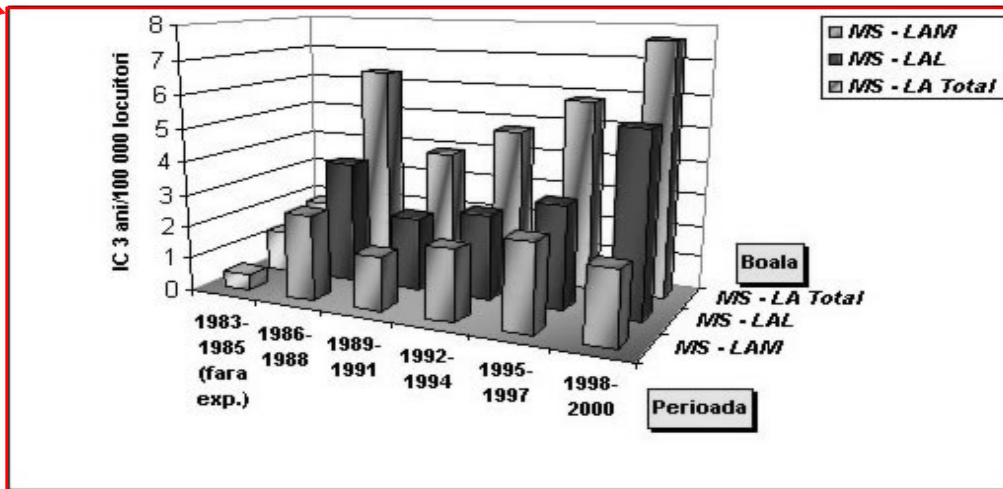


Figura 1. Distribuția incidenței cumulative a tipurilor de leucemii acute în județul Mureș pe perioadele luate în studiu

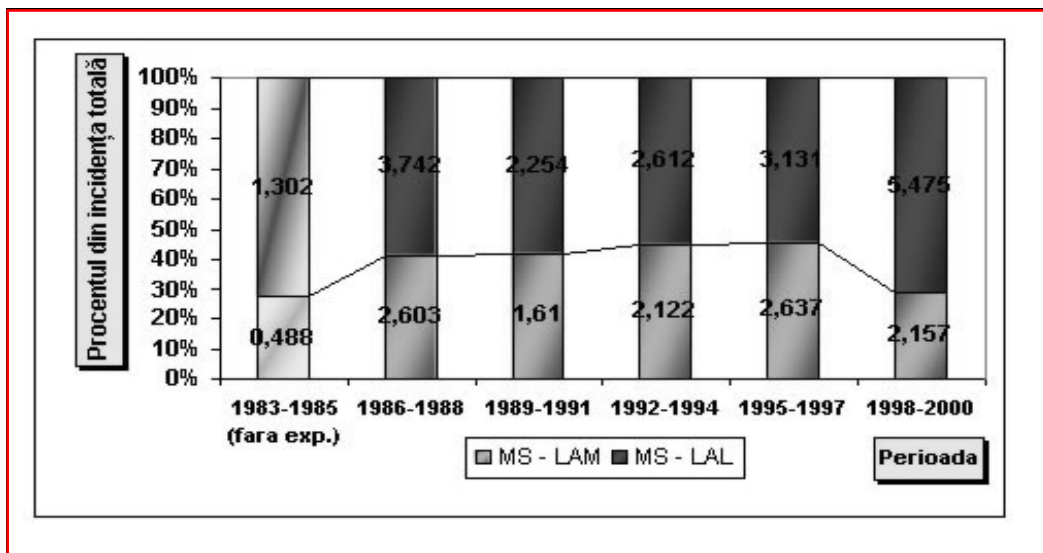


Figura 2. Ponderea incidenței totale a LAM comparativ cu LAL pe perioadele studiate, în județul Mureș

This Figure is identical to Figure 4 from the Article

Se constată o creștere relativă a incidenței LAM în primele 4 intervale, comparativ cu perioada pre-Cernobîl, chiar dacă în valori

absolute incidența LAL este mai mare (Tabelul 4).

Tabelul 4. Parametrii statistici ai leucemiilor acute, județul Mureș, mediul urban

| Perioada | Nr. Cazuri LA/urban Mureș | Nr. populație la risc | Riscul relativ (RR) (CI 95 %) | Test Chi ² | P | IC (3 ani) /10 ⁵ loc. | Riscul atribuit |
|---------------------------|---------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|-------|----------------------------------|-----------------|
| 1983-1985 (fără expunere) | 6 | 282898 | | | | 2,121 | |
| 1986-1988 | 23 | 291162 | 3,725 (1,516;9,149) | 8,375 | 0,004 | 7,899 | 5,778 |
| 1989-1991 | 10 | 309481 | 1,524 (0,554;4,193) | 0,326 | 0,568 | 3,231 | 1,110 |
| 1992-1994 | 21 | 310680 | 3,187 (1,286;7,898) | 6,021 | 0,014 | 6,759 | 4,638 |
| 1995-1997 | 15 | 314305 | 2,250 (0,873;5,801) | 2,271 | 0,132 | 4,772 | 2,652 |
| 1998-2000 | 26 | 310920 | 3,943 (1,6232;9,581) | 9,580 | 0,002 | 8,362 | 6,241 |

Luând în studiu mediul urban, se constată că există o asociere pozitivă, semnificativă statistic între expunerea la factorul de risc și boală, de-a lungul a 3 perioade din cele 5

studiate. Asocierea semnificativă statistic are o magnitudine mare, $3,187 < RR < 3,943$ (Tabelul 5).

Tabelul 5. Parametrii statistici ai leucemiilor acute, județul Mureș, mediul rural

| Perioada | Nr. Cazuri LA/Rural Mureș | Nr. populație la risc | Riscul relativ (RR) (CI 95 %) | Test Chi ² | P | IC (3 ani) /10 ⁵ loc. | Riscul atribuit |
|---------------------------|---------------------------|-----------------------|-------------------------------|-----------------------|-------|----------------------------------|-----------------|
| 1983-1985 (fără expunere) | 5 | 331398 | 1 | 1 | 1 | 1,509 | |
| 1986-1988 | 16 | 323563 | 3,278 (1,200;8,949) | 5,005 | 0,025 | 4,945 | 3,436 |
| 1989-1991 | 14 | 311765 | 2,976 (1,072;8,266) | 3,878 | 0,049 | 4,491 | 2,982 |
| 1992-1994 | 8 | 301841 | 1,750 (0,575;5,371) | 0,524 | 0,469 | 2,650 | 1,142 |
| 1995-1997 | 20 | 292472 | 4,533 (0,701;12,080) | 9,723 | 0,002 | 6,838 | 5,330 |
| 1998-2000 | 20 | 291801 | 4,543 (1,705;12,108) | 9,760 | 0,002 | 6,854 | 5,345 |

În cazul mediului rural, există o asociere pozitivă, semnificativă statistic între expunerea la factorul de risc și boală, de-a lungul a 4 perioade din cele 5 studiate. Asocierea semnificativă statistic are o

magnitudine mare, 2,976<RR<4,543. Cele afirmate anterior privind incidența LA în zona urbană, respectiv rurală, sunt sintetizate în Figurile 3 și 4.

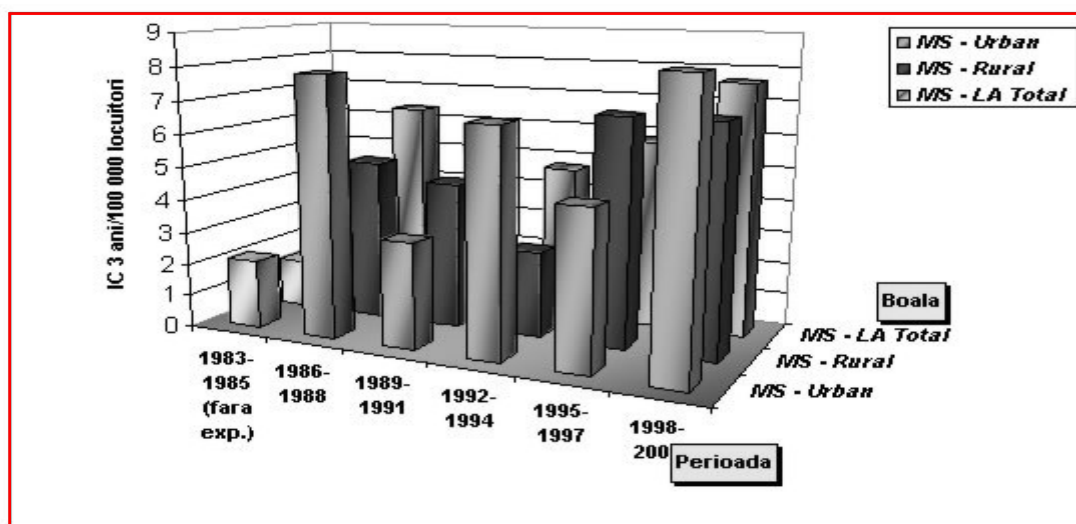


Figura 3. Distribuția incidenței cumulative a leucemiilor acute din mediul urban și rural, în județul Mureș pe perioadele luate în studiu

This Figure depicts, in a different format, information shown in Figure 2 from the Article

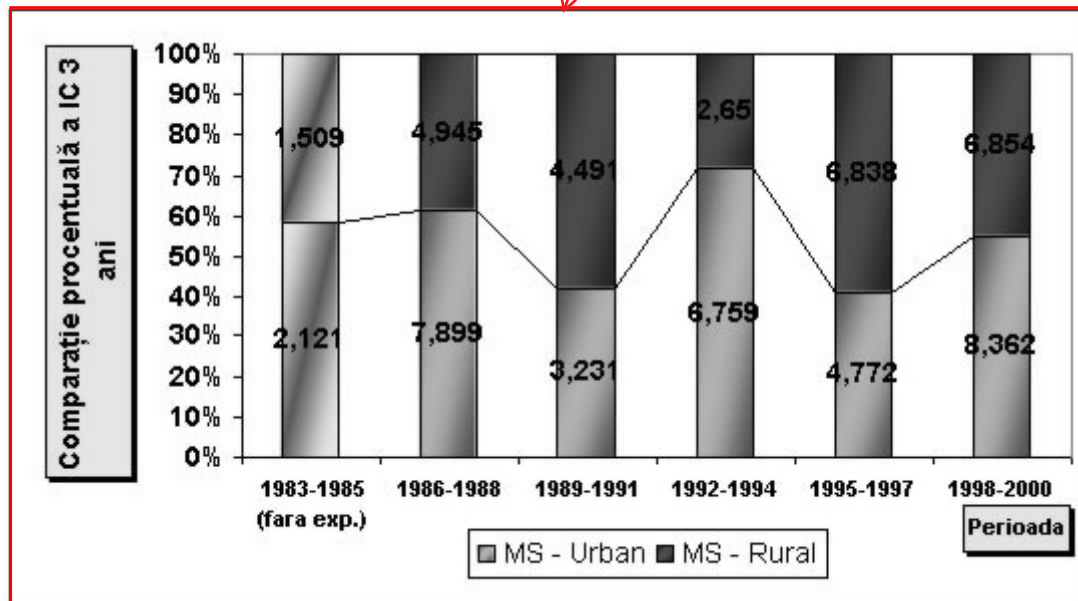


Figura 4. Ponderea incidenței cumulative a LA în mediul urban comparativ cu mediul rural, pe perioadele studiate, în județul Mureș

Putem constata o creștere relativă a incidenței LA în mediul rural față de urban, comparativ cu perioada pre-Cernobîl în 3 din cele 5 perioade studiate: 1989-1991; 1995-1997; 1998-2000 (ultimele 2 intervale cu o creștere marcată). Intervalul imediat următor accidentului, 1986-1988, prezintă o creștere a incidenței atât pe total, cât și în cazul celor două grupe de populație urbană și rurală.

Aceste concluzii trebuie privite în contextul expunerii la factorul de risc, expunere care

în județul Mureș a fost mult mai puternică în mediul rural decât în mediul urban (de circa 3,38 ori) [2, 3].

Aceste constatări ne-au determinat să studiem posibilitatea existenței unei relații de tip doză-răspuns (existența unei corelații între gradientul expunerii și gradientul de risc). Existența unei astfel de relații este crucială pentru validarea unei asocieri semnificative statistic ca o relație de tip cauză-efect [13, 14]. Rezultatele acestei analize sunt sintetizate în Tabelul 6.

Tabelul 6. Analiza statistică a leucemiilor acute, județul Mureș, comparație mediul urban/rural

| Perioada | Incidenta cumulativa 3 ani LA/Urban, Mures (expunere scazuta) | Incidenta cumulativa 3 ani LA/Rural, Mures (expunere ridicata) | Riscul relativ (RR) (CI 95 %) | Test Chi ² | P |
|---|---|--|-------------------------------|-----------------------|-------|
| 1983-1985 (fara expunere) perioada martor | 2,121 | 1,509 | 0,711 (0,217;2,332) | 0,069 | 0,793 |
| 1986-1988 | 7,899 | 4,945 | 0,773 (0,408;1,464) | 0,399 | 0,527 |
| 1989-1991 | 3,231 | 4,491 | 1,410 (0,626;3,176) | 0,397 | 0,529 |
| 1992-1994 | 6,759 | 2,650 | 0,392 (0,174;0,885) | 4,626 | 0,032 |
| 1995-1997 | 4,772 | 6,838 | 1,433 (0,734;2,799) | 0,791 | 0,374 |
| 1998-2000 | 8,362 | 6,854 | 0,820 (0,458;1,468) | 0,273 | 0,601 |

Poate fi observată o asociere negativă, nesemnificativă statistic între expunerea mai puternică la factorul de risc (radiații ionizante datorate accidentului de la Cernobil) și boală, de-a lungul a 2 perioade din cele 5 studiate, 1986-1988, 1998-2000, asociere identică ca tip și magnitudine cu cea observată în perioada martor (1983-1985, perioadă caracterizată prin lipsa expunerii la factorul de risc). Mai mult,

există o asociere negativă, semnificativă statistic între expunere și boală în intervalul 1992-1994, fapt ce vine să confirme tendința anterior menționată.

Celelalte două intervale, 1989-1991, 1995-1997 prezintă o asociere expunere-boală pozitivă, semnificativă statistic.

În concluzie, rezultatele par să infirme existența unei relații de tip doză-răspuns în cazul studiului nostru.

"ușoară" in the Article

This information contradicts the Article

BIBLIOGRAFIE

1. Auvien A., Hakamaha M., Arvela H. et al., 1994, Fallout from Chernobyl and incidence of childhood leukaemia in Finland, 1976-92, *BMJ*, 309: 151-154
2. Burkhardt R., Sălăgean Ș., Rusu C. și colab., 1998, Efectele accidentului de la Cernobîl asupra sănătății populației județelor Mureș și Harghita, Sesiunea științifică anuală, UMF Cluj-Napoca, vol.rez.: 51
3. Burkhardt R., 2000, Evaluarea riscului cancerigen al radiațiilor ionizante, Teză de doctorat, Cluj Napoca
4. Dillwyer W., 2001, Lessons from Chernobyl, *BMJ*, 323: 643-644
5. Hjalmar U., Kulldorff M., Gustafsson G., 1994, Risk of acute childhood leukaemia in Sweden after the Chernobyl reactor accident, *BMJ*, 309: 154-157
6. Linet M., Boice J.D.Jr., 1993, Radiation From Chernobyl and Risk of Childhood Leukaemia, *Eur.J.Cancer*, 29A, (1): 1-3
7. Motulsky H., 1995, *The InStat Guide to Choosing and Interpreting Statistical Tests*, Oxford University Press Inc
8. Noshchenko A.G., Moysich K.B., Bondar A. et al., 2001, Patterns of acute leukaemia occurrence among children in the Chernobyl region, *International Journal of Epidemiology*, 30: 125-129
9. Oncescu M., Sonoc S., 1995, Radioactivitatea artificială în România, București, 7-13
10. Parkin D.M., Clayton D., Black R.J. et al., 1996, Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up, *Br.J.Cancer*, 73, (8): 1006-1012
11. Racoveanu N.T., 1998, Igiena radiațiilor-40 de ani de activitate, *Viața medicală*, 19: 1-5
12. Sonoc S., Dovlete C., Osvath I. și colab., 1995, Radionuclizi artificiali în factorii de mediu în Radioactivitatea artificială în România, București, 17-27
13. Stuart C., Finch C., 2001, Radiation-induced leukemia, *Blood*, 2001, 97, (6): 1897-1899
14. ***, Avizul Comisiei pentru știință și tehnologie privind consecințele accidentului de la Cernobîl asupra stării de sănătate a populației (http://www.senat.ro/ROMANIA/dep_pol_ext/buletine%20delegatie/buletin2013/aviz%20consecinte%20accident%20Cernobal.htm)
15. ***, Inovations in Health Education website -A member of Henry Ford Health System - Introduction to Analytic Epidemiology Study Designs (<http://www.iihe.org/education/lectures/epidemiology/Default.htm>).