پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
سال ۲۱، شماره ۴، صفحات ۲۷-۳۱ (دی-اسفند ۱۳۷۶)

عوارض دیررس گازهای شیمیایی جنگی بر محور گوناد- هیپوفیز

دکتر مسعود امینی* و دکتر مهرداد حسین‌پور*
* مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان

خلاصه

مقدمه. با توجه به نتایج به دست آمده از مطالعه سیستم غدد درون‌ریز - در رابطه با مرحله حاد مسمومیت با گازهای شیمیایی جنگی و گزارشهای ارائه شده و کمبود اطلاعات کافی از اثرات دیررس این گازها به ویژه در محور گوناد- هیپوفیز، این مطالعه جهت بررسی این آثار انجام گرفت.

روش و مواد. در سال ۱۳۷۰، جانبازان مصدوم شیمیایی شهر اصفهان که دستکم سه سال از مصدومیت شیمیایی آنان گذشته بود، انتخاب شدند و پس از انجام معاینات فیزیکی و حذف موارد مشکوک ابتلا به بیماریهای عمومی، آزمونهای محور گوناد- هیپوفیز انجام شد. جهت مقایسه از مردانی که برای آزمایشهای ازدواج مراجعه کرده بودند و بیماری خاصی نداشتند، به عنوان گروه کنترل برگزیده شدند. روش اندازه‌گیری رادیوایمنواسی با دستگاه گاماکانتر و کیت آمرشام بود. پس از استخراج نتایج، درصد فراوانی مصدومان، برحسب مقادیر مختلف آزمونهای محور گوناد- هیپوفیز محاسبه شد. با استفاده از تحلیل t.test نیز میانگین هورمونهای محور گوناد- هیپوفیز در دو گروه مقایسه شد ($P<0/05$).

نتایج. در ۱۶۸ مصدوم بررسی شده، میانگین تستوسترون ۱۹/۶ ± ۲۷/۴۱ نانوگرم در دسی‌لیتر، میانگین هورمون محرك فولیکولی ۰/۰۲ ± ۳/۹۵ میکرویونیت در سی‌سی و میانگین هورمون لوتئیزان ۶/۳۴ ± ۹/۸ بود. ۶۱/۵ درصد افراد تستوسترون کمتر از حد طبیعی (۲۹-۱۰۵)، ۷۶/۷ درصد هورمون محرك فولیکولی زیر حد طبیعی (۵-۲۰) و ۹/۴ درصد هورمون لوتئیزان نیز زیر حد طبیعی(۵-۲۰)داشتند ($\alpha=0/05$، $d=0/06$). در ۲۰۰ مرد گروه کنترل میانگین تستوسترون ۲۴/۳۹ ±۴۳/۳ نانوگرم در دسی‌لیتر،

میانگین هورمون محرك فولیکولی ۶/۷۲ ±۶/۸۴ میکرویونیت در سی‌سی و میانگین هورمون لوتئیزان ۴/۷ ± ۱۰/۹ بود. بین میانگین‌های تستوسترون دو گروه تفاوت معنی‌داری دیده شد (P<۰/۰۳).

بحث. این مطالعه نشان می‌دهد که مصدومان پس از گذشت سه سال از مصدومیت به هیپوگونادیسم هیپوگونادوتروپیک گرفتار شدند. توصیه می‌شود در مطالعات بعدی، اثر این گازها بر سایر محورهای هیپوفیز از جمله آدرنال و تیروئید ارزیابی شود و برای بیماران آزمایش تحریکی هورمون محرك هورمون لوتئیزان و اسپرموگرام انجام شود.

مقدمه

استفاده گسترده و بی‌سابقه رژیم بعث عراق از گازهای شیمیایی در مورد مدافعان ایران اسلامی، به ویژه گاز خردل (۱) و بروز عوارض زودرس این گازها (۲)، نشانگر آثار متعددی بود که این سموم بر اعضای مختلف مصدومان برجای گذاشت. متاسفانه در بیشتر منابع پزشکی، بیشتر بررسیهای انجام شده در مورد عوارض مصرف موارد مشابه به عنوان شیمی درمانی بوده است (۳). ولی طبق مقالات ارائه شده در اولین کنگره بین‌المللی پزشکی گازهای شیمیایی جنگی در ایران در رابطه با عوارض غدد درون‌ریز این گازها در خرداد ماه ۱۳۶۷ در چهار مقاله اصلی ارائه شد.

دکتر عزیزی (۴)، غلظت هورمونهای تیروئید، کورتیزول، تستوسترون، پرولاکتین و گونادوتروپین‌ها را در ۵۳ مصدوم شیمیایی، چهار روز پس از تماس با گازها اندازه‌گیری کرد. در قسمت محور گوناد، طبق نتایج وی غلظت تستوسترون ۳۰/۷ ± ۹۱/۸ نانوگرم در دسی‌لیتر، غلظت FSH، ۸/۷± ۴ μU/cc و غلظت LH، ۱۰/۹ ± ۳/۷ μU/cc بوده است که از نظر آماری با متوسط غلظت این هورمونها در گروه کنترل تفاوتی نداشت. در مطالعات دکتر عزیزی (۵) بررسیهای اولیه نشان داد که در ده درصد مصدومان شیمیایی با گاز خردل، غلظت تستوسترون سرم در هفته‌های اول، کمتر از میزان طبیعی بود و غلظت متوسط تستوسترون مصدومان نیز به حدود نصف متوسط افراد طبیعی می‌رسید. برای بررسی غلظت تستوسترون، وی هشت نفر را که با گاز خردل مصدوم شده بودند، انتخاب کرد و غلظت هورمونهای محور گوناد و سایر محورها را در هفته‌های مختلف اندازه‌گیری کرد. دو تا پنج روز پس از تماس با گاز خردل، غلظت تستوسترون سرم ۱۷/۲ ± ۳۵ نانوگرم در دسی‌لیتر بود. در هفته‌های دوم و سوم نیز غلظت تستوسترون به ترتیب ۱۸/۸ ±۳۷/۷ و ۱۷/۱ ± ۴۰/۸ نانوگرم در دسی‌لیتر بود که در مقایسه با روزهای اول تغییرات فاحشی را نشان نمی‌داد، ولی در هفته پنجم غلظت تستوسترون به ۱۸/۱ ± ۲۲/۷ نانوگرم در دسی‌لیتر کاهش یافت که در مقایسه با هفته‌های قبل، کاهش معنی‌داری را نشان می‌داد. در هفته هفتم در پنج نفر از شش نفری که آزمایش شدند، غلظت تستوسترون به مقدار طبیعی باز گشت و فقط در یک نفر از میزان طبیعی کمتر بود.

در مطالعه دیگر دکتر عزیزی (۶) اثرات گازخردل بر توقف تکثیر یاخته‌های اسپرماتوگونی را به صورت احتمالی، دائم و اثر روی سلولهای لیدیگ را موقتی اعلام کرده است. با گذشت چندین سال از پایان جنگ تحمیلی ایران و عراق، این مطالعه جهت بررسی آثار دیررس گازهای شیمیایی جنگی بر محور گوناد-هیپوفیز مصدومان انجام گرفت.

روش‌ها و مواد

در سال ۱۳۷۰ جهت انجام مطالعه، با کمک گردان (ش.م.ر) اصفهان، مجروحان شیمیایی این استان و زمان و مکان مصدومیت آنان مشخص شد. مجروحانی که در سالهای غیر از سال آخر جنگ ایران و عراق مصدوم شده بودند، از مطالعه حذف شدند؛ و به عبارت دیگر، تمامی بیماران در آخرین سال جنگ ایران و عراق شیمیایی شدند. تمام بیماران انتخاب شده با گاز خردل و به درجات کمتر، گاز اعصاب مسموم شده بودند. کل بیماران مراجعه کننده به درمانگاه بیمارستان خورشید اصفهان، معاینه فیزیکی شدند و مواردی که از نظر ابتلا به بیماریهای سیستمیک مشکوك شناخته شده بودند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. موارد استفاده از داروهای خاص مانند استروئیدها نیز از مطالعه حذف شدند. هیچیک از مصدومان علائم کاهش میل جنسی و کم‌کاری گوناد نداشتند. سپس برای مصدومان پرونده تشکیل شد و میزان قد و وزن بیماران به ثبت رسید. برای بررسی محور گوناد- هیپوفیز پنج سانتیمترمکعب خون از ناحیه آرنج دست راست افراد گرفته شد و بالافاصله به آزمایشگاه مرکز غدد ارسال شد. در آزمایشگاه مقادیر تستهای تستوسترون، FSH و LH مصدومان با روش RIA با دستگاه گاماکانتر و کیت آمرشام اندازه‌گیری شد. مقادیر طبیعی آزمایشگاه برای تستوسترون، FSH و LH به ترتیب ۲۰-۱۰۵ نانوگرم در دسی‌لیتر، ۵-۲۰ و ۵-۲۰ میکرویونیت در سی‌سی بود. گروه کنترل از بین مردان سالم مراجعه کننده جهت آزمایشهای ازدواج- که از لحاظ سنی نیز با گروه مورد همخوانی داشتند- انتخاب شدند. نتایج توسط نرم‌افزار EPI استخراج شد: در مرحله اول، درصد فراوانی مصدومان برحسب مقادیر مختلف هورمونهای تستوسترون، FSH و LH محاسبه شد؛ سپس با تحلیل آزمون t در یک کامپیوتر سازگار با IBM میانگین هورمون‌های محور گوناد- هیپوفیز با میانگین‌های حاصل از گروه کنترل مقایسه شد. با توجه به عدم رضایت بیشتر افراد گروه مورد در انجام اسپرموگرام، این آزمایش از مطالعه حذف شد. در این بررسی، سطح اطمینان مورد نظر ۹۵ درصد بود و مقادیر به صورت یک انحراف معیار ± میانگین گزارش شدند.

نتایج

میانگین حاصل از اندازه‌گیری آزمونهای محور گوناد- هیپوفیز در ۱۶۸ مصدوم و ۲۰۰ فرد کنترل در جدول ۱ آمده است. میانگین سن مصدومان ۲/۹۷±۲۸/۷ سال بود و بیشتر آنان (۷۲ درصد) در گروه سنی ۲۰ تا ۳۰ سال قرار داشتند. وزن متوسط مصدومان ۳/۱۷±۶۵/۵۵ کیلوگرم و متوسط قد بیماران ۲/۳ ± ۱۷۰/۵۸ سانتی‌متر بود. طبق جدول ۲، در ۶۱/۵ درصد مصدومانی که تحت بررسی قرار داشتند، مقدار تستوسترون کمتر از ۲۹ نانوگرم در دسی‌لیتر بود. FSH در ۷۶/۵ درصد موارد و LH در ۹/۴ درصد موارد که زیر ۵ میکرویونیت (کمترین حد طبیعی آزمایشگاه) بود (α=۰/۰۵، d=۰/۰۶).

میانگین غلظت تستوسترون در این مطالعه ۱۹/۶±۲۷/۴۱ نانوگرم در دسی‌لیتر بود که در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان می‌داد (P<۰/۰۳). میانگین غلظت FSH در این مطالعه ۲/۰۲ ± ۳/۹۵ بود که از نظر آماری با نتایج گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت.

میانگین غلظت LH در این مطالعه ۶/۳۴ ± ۹/۸ میلی‌یونیت در سی‌سی بود که در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌داد.

بحث

این مطالعه نشان می‌دهد که با توجه به کاهش مقادیر هورمون‌های تستوسترون و FSH در مصدومان گازهای

جدول ۱) میانگین آزمونهای محور گوناد- هیپوفیز در دو گروه مورد مطالعه

	آثـــار			
	کنترل		مورد	
آزمایش	تعداد	نتیجه	تعداد	نتیجه
وزن	۲۰۰	۷۰/۳ ± ۵/۳	۱۶۸	۶۵/۵۵ ± ۳/۱۷
سن	۲۰۰	۲۲/۷ ± ۴/۸	۱۶۸	۲۸/ ۷ ± ۲/۹۷
قد	۲۰۰	۱۷۳/۳۶ ± ۴/۵۹	۱۶۸	۱۷۰/۵۸ ± ۲/۳
تستوسترون*	۲۰۰	۴۳/۳ ± ۲۴/۳۹	۱۶۸	۲۷/۴۱ ± ۱۹/۶
FSH	۲۰۰	۶/۸۴ ± ۶/۷۲	۱۶۸	۳/۹۵ ± ۲/۰۲
LH	۲۰۰	۱۰/۹ ± ۴/۷	۱۶۸	۹/ ۸ ± ۶/۳۴

* P=۰/۰۳

جدول ۲) درصد فراوانی مصدومان تحت بررسی برحسب مقادیر غیرطبیعی آزمونهای محور گوناد- هیپوفیز

تست	پایین	بالا
تستوسترون*	۶۱/۵	۱/۲
FSH**	۷۶/۷	۰
LH***	۹/۴	۸/۵

* مقادیر طبیعی تستوسترون ۲۹-۱۰۵ نانوگرم در دسی‌لیتر

** مقادیر طبیعی FSH ۵-۲۰ میکرویونیت در سی‌سی

*** مقادیر طبیعی LH ۵-۲۰ میکرویونیت در سی‌سی

شیمیایی- نسبت به مقادیر آزمایشگاه- پس از گذشت سه سال از مصدومیت آنان، به احتمال این عزیزان در محور گوناد به ویژه در سطح هیپوفیز دچار اختلال می‌شدند. از سوی دیگر، کاهش معنی‌دار مقادیر تستوسترون نسبت به مقادیر حاصل از گروه کنترل نیز دلیلی بر این مدعا می‌باشد. هر چند ما از وضعیت آزمونهای محور گوناد- هیپوفیز این مصدومان، قبل از بیماری اطلاعی نداریم، لیکن این نتایج می‌توانند به عنوان زنگ خطر محسوب شوند؛ به عبارت دیگر، نتایج حاکی از آن است که مصدومان مورد مطالعه، دچار هیپوگونادیسم هیپوگونادوتروپیک شده‌اند. محدودیت مهم این مطالعه عدم انجام اسپرموگرام (به علت عدم رضایت بیشتر مصدومان) بود. توصیه می‌شود که در مطالعات بعدی، اولا" سایر محورهای هیپوفیز از جمله آدرنال و تیروئید مورد بررسی قرار گیرند به ویژه آنکه نتایج مطالعات دکتر عزیزی نیز در مورد غلظت هورمونهای آزمونهای علمی تیروئید نشانگر آن است که تیروئید مصدومان گازهای شیمیایی جنگی دچار کم‌کاری ثانویه شده بود (۷)؛ ثانیا"، در سایر مطالعات، آزمایش تحریکی LH-RH برای جدا کردن موارد مزمن انجام شود. با توجه به بالا بودن درصد فراوانی بیمارانی که میزان FSH آنها زیر حد طبیعی آزمایشگاه است، پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی با تهیه اسپرموگرام وضعیت اسپرماتوژنز این بیماران بررسی شود.

مراجع

۵) عزیزی فریدون، نفرآبادی طلعت. اثر ترکیبات خردل بر غلظت تستوسترون سرم در هفته‌های اول پس ازصدمات شیمیایی. در کنگره بین‌المللی پزشکی گازهای شیمیایی جنگی در ایران. مشهد: دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ۱۳۶۷.

۶) عزیزی فریدون، کشاورز عباس. اثر ترکیبات خردل بر اعمال بیضه‌ها در مصدومان شیمیایی. در: کنگره بین‌المللی پزشکی گازهای شیمیایی جنگی در ایران. (خرداد ماه)، مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ۱۳۶۷

۷) عزیزی فریدون، امینی مسعود، ارباب پروین. غلظت هورمونهای تیروئید، هیپوفیز و کورتیزول در هفته‌های پس از مصدومیت شیمیایی. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، شماره ۱ و ۲: ۱۷-۲۲.

1) Security Council of the United Nations. Report of specialists appointed by the Secretary General to investigate allegations by the Islamic Republic of Iran concerning the use of chemical weapons; 1986. Report S/16433.

2) Azizi F, Elyasi H, Sohrabpour H. Serum concentrations of various hormones following exposure to chemical weapons containing sulfur mustard. MJIRI 1989; 105-107.

3) Araki S, Kusuyamah H. A case of advanced prostatic cancer in a 44 year old treated effectively with combination chemo-endocrine therapy. Hingukika-kig. 1990; 36:465-9.

۴) عزیزی فریدون. اثر عوامل اعصاب بر آزمایشات عمل غدد مترشح داخلی. در: کنگره بین‌المللی پزشکی گازهای شیمیایی جنگی در ایران (خرداد ماه). مشهد: دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ۱۳۶۷.

Effect of glutathione on cisplatin-induced nephrotoxicity in male and female rats

Ahmadizadeh M & Haydaryfard M

Ahvaz University of Medical Seiences & Health Services

SUMMARY

Cisplatin is a widely used anticancer agents that is effective against ovarian and other tumors. This drug is recognized as nephrotoxic in human and experimental animals. The effect of cisplatin-induced kidney injury was predominantly investigated in male animals. This study was designed to assess effects of cisplatin on male and female rat kidneys. We also investigated the effect of glutathione (GSH) on cisplatin nephrotoxicity. Adult male and female rats were given a single ip administration of either cisplatin (5 mg/kg) or vehicle (normal saline). Another series of animals were treated ip with 300 mg/kg GSH or vehicle (normal saline) 30 min prior to administration of cisplatin (5 mg/kg) or normal saline. All animals were killed 5 days later. Nephrotoxicity were evaluated by using BUN, serum creatinine values and kidney histopathological examination. BUN and serum creatinine significantly increased in cisplatin treated animals when compared to those of controls. However this drug produced the same degree of BUN and creatinine elevations in both male and female rats. Histopathologically, cisplatin induced injury in renal proximal tubular cells. Pretreatment of animals with GSH significantly decreased cisplatin nephrotoxicity. The results of this study demonstrated that cisplatin produced kidney injury in both sexes of rats and GSH protects animals against cisplatin nephrotoxicity.