## غلظت هورمونهای تیروئید، هیپوفیز و کورتیزول در هفتههای پس از مصدومیت شیمیایی

دکتر فریدون عزیزی<sup>\*</sup>، دکتر مسعود امینی<sup>\*</sup> و پروین ارباب<sup>\*</sup>

### خلاصه

در بررسیهای قبلی مشاهده شد که در غلظت بعضی از هورمونهای سرم مصدومان شیمیایی تغییراتی به وجود آمده بود. در این نوشتار، سیر این تغییرات، در هفتههای پس از تماس با بمب شیمیایی حاوی موستارد در ۱۳ رزمنده بررسی و با نتایج حاصله از ۳۳ مرد، به عنوان شاهد، مقایسه شده است. در هفته اول پس از مصدومیت، شاخصهای قسمت آزاد هورمونهای تیروئید کاهش یافته، غلظت  $T_1$  معکوس ( $T_1$ ) افزایش پیدا کرد. غلظت HT سرم طبیعی بود ولی در دو نفر از سه رزمندهای که بررسی شدند تزریق غلظت Trh سبب افزایش لنجم هنوز کاهش نشان میداد. شاخص آزاد  $T_1$  تا هفته پنجم هنوز کاهش نشان میداد. شاخص آزاد  $T_1$  تا هفته پنجم کاهش قابل توجهی داشت.  $T_1$  بتدریج کاهش یافت. در غلظت تیروگلوبولین سرم مصدومان شیمیایی تغییری دیده نشد. غلظت کورتیزول و ACTH سرم در هفته اول پس از مصدومیت افزایش یافت. ACTH سرم تا هفته پنجم همچنان افزایش نشان میداد، ولی کورتیزول سرم به تدریج کاهش پیدا کرد و در هفته پنجم – نسبت به مقدار طبیعی – کاهش جشمگیری را نشانداد.

این بررسی نشان میدهد که تماس با سلاحهای شیمیایی حاوی سولفورموستارد باعث می شود که هورمونهای تیروئید، کورتیزول و ACTH دگرگونی پیدا کنند. بسیاری از این تغییرات با اختلالهای هورمونی که در سوختگیهای شدید دیده می شود، شباهت دارند. به نظر می رسد که سولفورموستارد سبب کاهش فعالیت غدد تیروئید و آدرنال می شود.

در جنگ جهانی اول سولفورموستارد (خردل گوگردی) به عنوان سلاح شیمیایی مورد استفاده قرار گرفت و سبب مسمومیت تعداد زیادی از سربازان شد (۱) ولی مصرف آن تا دهه پیش متوقف گردید. خردل گوگردی می تواند از دو راه در بدن انسان ضایعه ایجاد کند. تماس ممکن است فقط یک بار با مقدار زیاد این ماده اتفاق افتد و باعث بروز علایم حاد شود – مانند مصدومیت در جریان جنگهایی که عوامل شیمیایی به کار برده می شوند (۲)؛ و یا تماس ماهیگیران با محفظههای حاوی خردل گوگردی که سالها قبل به دریا ریخته شدهاند (۳). امکان دارد که تماس این ماده به طور مستمر باشد و عوارض مسمومیت مزمن ایجاد کند. این نوع عارضه در کارگران کارخانههای شیمیایی گزارش شده است که بیشتر از نوع عوارض نئوپلاستیک می باشد (۴). اثرات مختلف خردل گوگردی روی سیستمهای از نوع عوارض شدهاند (۵–۷)، ولی اثرات آن بر سیستم آندوکرین تا دهه اخیر ناشناخته بود. قبلا" گزارش شده اند کار ماهی که ایجاد کارش شده ولی این البته اثر سایر عواملی که Alkalating هستند و برای شیمیدرمانی سرطانها به کار می روند در توقف اسپرماتوژنز (۸) و ایجاد نارسایی تخمدان (۹) گزارش شده ولی این اثرات در پی مصرف مکرر مجموعهای از چند داروی شیمیایی بروز می کند.

در جریان جنگ عراق علیه ایران، طبق گزارش متخصصانی که از طرف دبیر کل سازمان ملل مامور بررسی شده بودند، رژیم عراق از خردل گوگردی استفاده کرده بود (۱۰). در گزارش قبلی نشان دادیم که در رزمندگانی که با خردل گوگردی آسیب دیده بودند غلظت هورمونهای تیروئید و تستوسترون کاهش و غلظت ACTH افزایش یافته بود (۱۱). جهت پاسخ به این سئوال که سیر تغییرات هورمونی مصدومان چگونه است در تعدادی از آنان، هورمونها تا پنج هفته پس از تماس با خردل گوگردی اندازه گیری شدند.

## روش بررسى

## بيساران

در سال ۱۳۶۶، ۱۳ رزمنده که با بمب شیمیایی مصدوم شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. از روی خصوصیاتی که در مورد سلاح شیمیایی ذکر شده بود، شروع شکایتها و علایم، چند ساعت پس از بروز حادثه، و نیز علایم مشخصهای که در پوست، چشم و دستگاه تنفس ایجاد شده بود، مسلم شد که ماده شیمیایی، خردل گوگردی بوده است. رزمندگان ۲۱ تا ۲۲ ساله

بودند که چند روز پس از تماس با ماده شیمیایی در بیمارستانهای دانشگاه بستری شدند. علایم چشمی و پوستی بتدریج از هفته سوم به بعد کاهش یافت ولی هشت نفر از آنان هفتهها از ناراحتی تنفسی رنج میبردند. شکایتها و علایم بالینی ناشی از گرفتاری غدد درونریز وجود داشت.

خونگیری بین ساعت ۷ تا ۸ صبح در هفته های اول، سوم و پنجم پس از حادثه انجام شد. سرم جدا شد و برای بررسی نهایی در سرمای ۲۰ درجه سانتیگراد

نگهداری شد. برای هر آزمون کلیه سرمها در یک روز و توسط کیت مشترك مورد آزمایش قرار گرفتند. غلظت هررمونهای  $T_3$  و TSH و TSH، کورتیوزول، ACTH و تیروگلوبولین و آزمایش جذب  $T_4$  توسط رزین با کیتهای تجارتی اندازه گیری شد. اندکسهای آزاد تیروئید،  $T_4$  و  $T_4$  از نتیجه آزمایشها محاسبه شدند (۱۲). تغییرات در اندازه گیری داخلی هر آزمایش و بین آزمونها به ترتیب ۷ و ۱۰ درصد بودند. در سه رزمنده جواب TSH سرم به تزریق  $T_4$  و ۶۰ دقیقه پس از تزریق مورد بررسی قرار گرفت.

مقادیر طبیعی غلظت هورمونها که از ۳۴ مرد طبیعی در سنین مشابه رزمندگان به دست آمد، عبارتند از: سنین مشابه رزمندگان به دست آمد، عبارتند از:  ${\rm TT}_3$  ،  ${\rm FT}_3 {\rm I} = 100$  ،  ${\rm FT}_4 {\rm I} = 100$  ,  ${\rm FT}_4 {\rm II}$  ,  ${\rm II}$  ,  ${\rm FT}_4 {\rm II}$ 

از آزمون t برای مقایسه آماری نتایج به دست آمده از رزمندگان و افراد طبیعی و از آزمون t مزدوج برای مقایسه نتایج رزمندگان در هفتههای مختلف استفاده شد. در متن میانگین به صورت میانگین ± یک انحراف معیار (±SD Mean) گزارش شده است.

## نتايج

## آزمونهای تیروئید

نتایج حاصله از اندازه گیری تستهای عملی تیروئید و تیروگلوبولین رزمندگان در هفتههای اول، سوم و پنجم در جدول ۱ آورده شده است. در هفته اول پس از تماس با خردل گوگردی، شاخصهای آزاد تیروئید، در مقایسه با افراد طبیعی، کاهش نشان میدادند.  $FT_3I$  در رزمندگان  $7/1 \pm 8/7$  و در افراد طبیعی  $8/7 \pm 8/7$ 

و در المراد طبیعی  $P<\cdot,\cdot\cdot$ ۱ و رزمندگان  $P<\cdot,\cdot\cdot$ ۱ و در افراد طبیعی  $P<\cdot,\cdot\cdot$ ۱ ( $P<\cdot,\cdot\cdot$ ۱ ) بود. غلظت  $P<\cdot,\cdot\cdot$ ۲ برعکس افزایش یافته بود: در رزمندگان  $P<\cdot,\cdot\cdot$ ۱ و در افراد طبیعی  $P<\cdot,\cdot\cdot$ ۲ نانوگرم در  $P<\cdot,\cdot\cdot$ ۱ سانتیمترمکعب،  $P<\cdot,\cdot\cdot$ ۱ کظت سرمی TSH و تیروگلوبولین طبیعی بود. در دو نفر از سه رزمندهای که آزمون TRH در آنان انجام شده بود، افزایش TSH پس از تزریق TSH ناچیز ( $P/\cdot,\cdot$ ۱ و  $P/\cdot$ ۱ میکرویونیت در سیسی) و در یک نفر  $P/\cdot$ ۱ میکرویونیت در سیسی، یعنی طبیعی بود.

در هفته سوم پس از مصدومیت شیمیایی، شاخصهای آزاد تیروئید، نسبت به هفته نخست، افزایش با اهمیتی را نشان دادند.  $FT_4$ I از  $7/4 \pm 1/4$  به  $1/4 \pm 1/4$  نشان دادند.  $FT_4$ I از  $FT_4$ I به  $11^4 \pm 10^4$  و  $11^4 \pm 10^4$  افزایش یافته بودند و غلظت  $11^4 \pm 10^4$  از  $11^4 \pm 10^4$  به  $11^4 \pm 10^4$  نانوگرم در صد سی سی  $11^4 \pm 10^4$  کاهش نشان می داد. در این زمان، غلظت  $11^4 \pm 10^4$  از  $11^4 \pm 10^4$  میکرویونیت در سی سی در هفته اول به  $11^4 \pm 10^4$  میکرویونیت در سی سی ( $11^4 \pm 10^4$ ) کاهش یافت.

پنج هفته پس از تماس با خردل گوگردی،  $\mathrm{FT}_4\mathrm{I}$  بار دیگر کاهش و TSH کمی افزایش یافت. در این زمان، مقادیر  $\mathrm{FT}_4\mathrm{I}$  و TSH، نسبت به هفته اول تفاوت با اهمیتی را نشان نمی داد. هر دو اندکس آزاد هورمونهای تیروئید، نسبت به افراد طبیعی، کاهش داشته ولی  $\mathrm{TT}_3$  تفاوت با اهمیتی را نشان نمی داد. غلظت تیروگلوبولین سرم در طول این بررسی طبیعی بود.

## كورتيزول و ACTH

در هفته اول مصدومیت، غلظت کورتیزول و ACTH سرم افزایش قابل توجهی را نشان میدادند. کورتیزول در مصدومان ۹ ±۲۱ و در افراد طبیعی ۵ ±۵۰ میکروگرم در صد سیسی (۲۰/۰) و ACTH در

ن ۲۴ ± ۶۳ و در افراد طبیعی ۱۹ ±۳۵ بیکروگرم ی سی (P<٠/٠٠۱) بود. از ۱۳ رزمنده ست نفر آنان بالاتر از ۶۰ پیکروگرم در سیسی بود. غلظت ACTH تا هفته پنجم همچنان افزایش نشان میداد (جدول ۲)، در حالی که غلظت کورتیزول در هفته سوم کاهش یافت و در هفته پنجم به کمترین میزان رسید. در این زمان، میزان کورتیزول ۵±۷ میکروگرم در صد سیسی بود که این غلظت برای ساعت ۸ صبح این هورمون پایین است. در مقایسه با غلظت کورتیزول در افراد طبیعی و نیز در هفته اول پس از تماس، کاهش کورتیزول از نظر آماری -۱۰۰/۰۰- با اهمیت بود. در هفته پنجم فقط یک نفر از ۱۳ رزمنده غلظت کورتیزول بالای ۱۰ میکروگرم در صد سیسی (حداقل کورتیزول طبیعی در ساعت ۸ صبح) را داشت، در حالی که ۶ نفر از رزمندگان دارای ACTH بالای ۶۰ بوده، متوسط غلظت ACTH در گروه رزمنده ۴۲±۶۶ پیکروگرم در سیسی بود.

#### بحث

در این بررسی، سیر تغییرات برخی از هورمونها در سرم مصدومان شیمیایی با گاز خردل گوگردی گزارش شده است. یافته مهم این مقاله کاهش شاخصهای هورمونهای آزاد تیروئید و افزایش  $\mathrm{TT}_3$  کورتیزول و ACTH در هفته اول، افزایش  $\mathrm{FT}_4$  و  $\mathrm{TCT}$  در هفته سوم و کاستی مجدد آنها، استمرار افزایش  $\mathrm{ACTH}$  تا مفته پنجم و کاهش قابل توجه کورتیزول در این زمان میباشد.

در گزارش قبلی متذکر شدیم که این تغییرات هورمونی به علت عوامل محیطی منطقه و یا استرس جنگ نبوده است، زیرا رزمندگانی که با گازهای عصبی مصدوم شده بودند، هیچ گونه اختلالی در غلظت هورمونهای مختلف آنان مشاهده نشد (۱۳). کاهش شاخصهای هورمونهای آزاد تیروئید در این نوشتار مانند تغییراتی است که قبلا"

گزارش کرده بودیم (۱۱ و ۱۳). علاوه بر آن، در مقاله کنونی افزایش rT3 نیز نشانداده شد که دلیل مطمئنتری برای افزایش تبدیل محیطی  $T_4$  به ماده غیر فعال  $(rT_3)$  و کاهش تبدیل آن به هورمون قویتر (T<sub>3</sub>) است. این تغییرات در بسیاری از شرایطی که در کار تیر وئید اختلالی وجود ندارد، مانند گرسنگی، بیماریهای حاد و صعبالعلاج و نیز در بیمارانی که سوختگی شدید دارند، گزارش شده است (۱۴–۱۷). افزایش rT<sub>3</sub> مختصر تر از کاهش شدید FT₃I است و چون FT₄I نیز کاهش یافته، مبین این ادعا است که پس از مصدومیت با خردل نه تنها کاهش تبدیل محیطی  $T_4$  به  $T_4$  وجود دارد بلکه ترشح هورمونها از غده تیروئید نیز کاهش یافته است. اگراین کاهش به علت کمکاری اولیه تیروئیدی بود، TSH سرم باید افزایش مییافت. زیرا تغییرات مختصر در ترشح هورمونهای تیروئید سبب بالا رفتن TSH می شود (۱۸) لذا باید فرض کرد که ترشح TSH از هیپوفیز کاهش داشته است. در واقع، عدم جواب طبیعی TSH به تزریق TRH در دو نفر از سه رزمنده، این فرضیه را قوت میبخشد. بسیاری از تغییرات یاد شده شبه اختلالهایی است که در سوختگیهای شدید گزارش شده است. در سوختگیها نیز غلظت  $T_4$  و  $T_7$  افزایش مییابد (۱۵–۱۷). غلظت TSH و واکنش آن به تزریق TRH اغلب طبیعی ولی در موارد شدید کاهش نشانداده است (۱۹).

توجیه دگرگونیهایی که پس از هفته نخست در هورمونهای تیروئید پدید می آید، ساده نیست. کاهش مرمونهای تیروئید پدید می آید، ساده نیست. کاهش  $T_3$  و افزایش  $T_4$  نمایانگر آن است که متابولیسم محیطی  $T_4$  به حد طبیعی باز می گردد. افزایش  $T_4$  و کاهش  $T_5$  در هفته سوم نشانهای از فعال شدن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز در ترشح  $T_5$  و فعالیت بیشتر تیروئید می باشد. ولی در هفته پنجم  $T_4$  و  $T_5$  مجددا" به مقادیری مشابه هفته اول برمی گردند در حالی که در  $T_5$ 

و  $rT_3$  تغییری دیده نمی شود. مجموعه این تغییرات ممکن است به علت اثر دوباره خردل گوگردی در محور هیپوتالاموس – هیپوفیز – تیروئید باشد.

افزایش کورتیزول و ACTH در هفته اول پس از تماس با خردل گوگردی به احتمال زیاد به علت استرس و شبیه یافتههایی است که در سوختگیهای شدید بروز میکند (۱۷ و ۲۰). مقادیر بالای ACTH در هفتههای بعد نیز در این بیماران که دچار ناراحتیهای عمومی (سیستمیک) فراوان و استرس زا بودهاند قابل توجیه است،

ولی کاهش کورتیزول در هفتههای سوم و پنجم، در حضور مقدار زیاد ACTH نمایانگر اثر مستقیم خردل بر غده فوق کلیوی است.

به احتمال زیاد اثرات خردل گوگردی بر غدد درونریز به علت اثر این ماده بر DNA است. زیرا مواد Alkalyting علاوه بر اثرات زیادی که بر اجزای مختلف سلول، بخصوص میتوکندری و آنزیمها دارند از تکثیر DNA جلوگیری میکنند(۲۱). این اثر در سلولهایی که فعالیت زیاد دارند –مانند سلولهای غدد درونریز – به یقین عملکرد یاخته را دچار اختلالهای شدید میکند.

جدول ۱) شاخصهای هورمونهای آزاد تیروئید و خلظت  ${}_{\rm T}$  و  ${}_{\rm T}$  در ۱۳ رزمنده در هفتههای اول، سوم و پنجم پس از مصدومیت با خردل گوگردی

	,			
افراد طبیعی (۳۴ نفر)	۵	٣	١	آزمایش
A/V±1/Y	9/4±1/4°	9/1±Y/1+	8/A±1/4°	FT <sub>4</sub> I
170 ± 11	117±14°	117 ± 19*	1 * * ± 1 9°	$FT_3I$
74±5	79±9°	74±5*	۳۱±۱۰ <sup>s</sup>	(ng/dl)rT <sub>3</sub>
Y/•±•/A	Y/9± • /A4	1/9± •/4≠	Y/+±1/4	(μU/ML)TSH
79 ± 19	W1 ± YW	77 ± 77	77 ± 79	تیروگلوبولین (ng/ml)

در مقایسه با افراد طبیعی: # P<+/+۱S ،P<+/+۰۱

در مقایسه با هفته اول: + P<+/۲۵ و + P<+/۲۵ و

جدول ۲) غلظت کورتیزول و ACTH سرم در ۱۳ رزمنله در هفته های اول، سوم و پنجم پس از مصدومیت با خردل گوگردی

افراد طبیعی (۳۴ نفر)	هفتههای پس از تماس			
	۵	٣	١	آزمایـش
10±0	V ± ∆+≠	10±0	Y1 ± 9°	کورتیزول (میکروگرم در صد سیسی)
70 ± 19	87 ± 47°	۵۵ ± ۲۶°	54 ± 74*	ACTH (پیکروگرم در سیسی)

در مقایسه با افراد طبیعی: # P< ۰ / ۰۱ + ، P< ۰ / ۰۱

در مقایسه با هفته اول: +۱۰۰/۰۰ P

## مراجع

- Beebe GW: Lung cancer in world war I veterans: Possible relation to mustard gas injury and 1918 influenza epidemic JNCI 25: 1213-1252, 1960
- Dienstbier Z: The effects of use of nuclear and certain chemical weapons in man. Medicine and War 1: 25-30, 1985
- Dahl H, Gluud B, Vangsted P, Norn M: Eye lesions induced by mustard gas. Acta Ophthalm 63 (Suppl): 30-31, 1985
- Easton Df, Peto J, Doll R: Cancers of the respiratory tract in mustard gas works. Br J Indus Med 45: 652-659, 1988
- Goodman LS, Gilman A: The pharmacological basis of therapeutics. Second Ed. New York, MacMillan, 1955, P 1415
- 6) International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man: some aziridines, N-, Sand O- mustards and selenium. Vol.9. Lyon: IARC 1975
- Wada S, Nishimoto Y, Miyanishi M, Kambe S, Miller RW: Mustard gas as a cause of respiratory neoplasia in men. Lancet I: 1161-1163, 1968
- Miller DG: Alkalating agents and human spermatogenesis. JAMA 217: 1662-1665, 1971
- Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB, Martin FIR: Cyclophosphamide induced ovarian failure. N Engl J Med 289: 1159-1162, 1973
- 10) Report of specialists appointed by the secretary General to investigate allegations by the Islamic Republic of Iran concerning the use of chemical weapons. New York: Security Council of the United Nations, 1986; Document S/16433
- 11) Azizi F, Elyasi H, Sohrabpour H, Jalali N, Nafarabadi M: Serum concentrations of various

- hormones following exposure to weapons containing sulfur mustard. N. 105-107, 1989
- 12) Sawin CT, Chopra D, Albano G, Azizi F: free triiodothyronine (T<sub>3</sub>) index. Ann Intern Mc 88:474-477, 1978
- 13) Azizi F, Jalali N, Nafarabadi M: The effect of chemical weapons on serum concentrations of various hormones. Iranian j Med Sci 14:46-50, 1989
- 14) Azizi F: Effect of dietary composition on fasting induced changes in serum thyroid hormones and thyrotropin. Metabolism 278: 935-942, 1978
- 15) Vaughan GM, Mason AD, McManus WF, Pruitt BA: Alterations of mental status and thyroid hormones after thermal injury. j Clin Endocrinol Metab 60:1221-1225, 1985
- 16) Becker R, Wilmore DW, Goodwin CW, et al: Free T<sub>4</sub>, Free T<sub>3</sub>, and reverse T<sub>3</sub> in critically ill, thermally injured patients. J Trauma 20: 713-721, 1980
- Dolecek R: Endocrine changes after burn trauma-A review. Keio J Med 38: 262-276, 1989
- 18) Vagenakis A, Rapaport B, Azizi F, et al: Hyperresponse to thyrotropin releasing hormone (TRH) accompanying small decreases in serum thyroid hormone concentration. J Clin Invest 53: 913-8, 1974
- Becker RA, Vaughan GH, Ziegler MG et al: Hyper-metabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury. Crit Care Med 10: 870-875, 1982
- 20) Vaughan VM, Becker RA, Allen JP, Goodvin CV, Pruitt BA, Mason AD: Cortisol and corticotrophin in burned patients. J Trauma 22:263-273, 1982
- 21) Lanley PD, Brookes P: Molecular mechanism of the cytotoxic action of difunctional alkalating agents and of resistance to this action. Nature 206:480-483, 1965

# The concentration of thyroid hormones, cortisol and ACTH exposed to chemical weapons

Azizi F, Amini A, Arbab P Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

#### **ABSTRACT**

In order to evaluate time course of changes in serum concentration of thyroid hormones, cortisol and ACTH in patients exposed to chemical weapons containing sulfur mustard, we measured serum concentrations of hormones on the first, third and fifth week following injury in 13 soldiers and compared them to the results obtained from 34 control men. Free T<sub>4</sub> and T<sub>3</sub> indices were decreased and rT<sub>3</sub>, cortisol and ACTH were increased in the first week following exposure. There was subnormal TSH response to TRH in 2 of 3 men tested. Except for an increase in FT<sub>4</sub>I and decrease in TSH by the

third week, and steady decline in serum cortisol. Serum concentrations of hormone were unchanged until the fifth week after injury. The decline in serum cortisol occurred despite a constant increase in serum ACTH. By the fifth week only 1 of 13 men had serum cortisol levels  $> 10\mu g/dl$ .

We conclude that exposure to chemical warfare containing sulfur mustard results in alterations in serum concentrations of thyroid and adrenal hormones and ACTH, resembling changes seem in burn trauma. Some evidence of direct effects of mustard on endocrine glands exist.

## Relationship between birth interval with the nutritional status of children

### Froozani M, Mohammad K, Kohdani F & Holakoie Naini K School of Public Health, Medical Sciences University of Tehran

#### SUMMARY

The purpose of the present investigation was to study the relationship between the birth interval and the anthropometrical measurments of children aged 0-60 months in Bandar Abbas Suburbs. In order to remove the confounding effect of variables on the relationship between Birth interval and Nutritional status, some other variables also have been investigated.

For this purpose, thirty clusters were selected at random and in each village fifteen to twenty children were randomly selected. Data was collected by interview and anthropometric measurement, [including weight (Wt) and height (Ht) were performed on 426 children (236 boys and 190 girls)].

Data was analysed by the stepwise regression method. According to these results, it can be concluded that the short birth interval is one of the effective factors in the etiology of malnutrition (Wt for age, P=0.0014 and Ht for age, P=0.0095) in the children of this community. Also, number of death children was an effective factor in the etiology of chronic malnutrition, Ht for age (P=0.0001) and the increment of child's age was an effective factor in the accute malnutrition, Wt for Ht, (P=0.0024).