مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی ،
سال یازدهم ، شماره‌های ۳ و ۴ صفحه ۹۷

اثر خردل گوگردی بر غلظت هورمونها در سرم مصدومین شیمیائی*

دکتر فریدون عزیزی**، دکتر حسین الیاسی***، دکتر حمید سهرابپور***،
دکتر ناصر جلالی*** و ماه‌طلعت نفرآبادی****

خلاصه

اندازه‌گیری غلظت گونادوتروپین‌ها، تستوسترون ، پرولاکتین ، کورتیکوتروپین ، کورتیزول ، تیروتروپین ، تیروکسین و جذب تری یدوتیرونین به‌وسیله رزین (resin T_3 uptake) در ۱۴۶ نفر از رزمندگان که چند روز تا چهار هفته قبل از بررسی به علت بمباران شیمیایی رژیم عراق مصدوم شده بودند ، انجام شد . یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی نشان داده بودند که عامل شیمیایی مصرف شده خردل بوده است .

میانگین غلظت گونادوتروپین‌ها ، تیروتروپین و پرولاکتین شبیه مقادیر طبیعی بود . اندکس T_4 آزاد (FT_4I) در ۶ مرد کمتر از حد طبیعی بود و میانگین آن نیز کاهش یافته بود (۰/۸ ± ۷/۴ مصدومین و ۱/۲ ± ۸/۷ طبیعی ، $P < 0/05$) . شاخص T_3 آزاد (FT_3I) در ۱۴ نفر از مصدومین کمتر از میزان طبیعی بود و میانگین آن نیز به مراتب کمتر از مقدار طبیعی بود (۲۰ ± ۹۲ در مقابل ۱۱ ± ۱۳۰ ، $P < 0/001$) .

غلظت تستوسترون سرم در ۴۲ نفر از مصدومین کمتر از حد طبیعی بود و میانگین

* مرکز تحقیقات غدد مترشحه داخلی و بخشهای داخلی و مسمومین دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
قسمتی از این پژوهش در اولین کنگره بین‌المللی گازهای شیمیایی جنگی در ایران که از ۲۳ تا ۲۶ خرداد ماه ۱۳۶۷ در مشهد برگزار شد ارائه گردید .
** استاد دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
*** استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
**** مربی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

آن به حدود نصف میانگین طبیعی کاهش یافته بود (۲۵۴ ± ۳۶۱ در مقابل ۲۷۳ ± ۶۷۶ نانوگرم در صد سی‌سی ، $P < 0/001$) . غلظت کوتیزول سرم در ۱۱ نفر کاهش نشان می‌داد و در ۸ نفر بیشتر از مقادیر طبیعی بود ، ولی میانگین آن ، در مقایسه با مقدار طبیعی ، از نظر آماری تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌داد . میانگین غلظت کورتیکوتروپین سرم در مصدومین ، بیشتر از افراد طبیعی بود (۳۱ ± ۵۴ در مقابل ۱۹ ± ۳۵ پیکوگرم در سی‌سی ، $P < 0/001$) .

این بررسی نشان می‌دهد که تماس با سلاحهای شیمیایی حاوی خردل سبب ایجاد اختلالهای شدیدی در غلظت هورمونهای مختلف در سرم مصدومین می‌شود .

از سلاحهای شیمیایی در جنگ جهانی اول به طور وسیعی استفاده شد و عوارض چشمی ، پوستی ، ریوی ، خونی و گوارشی آن در کتب معتبر گزارش شده است (۱) . اگرچه به علت ضایعات شدیدی که این مواد ایجاد می‌کردند ، استفاده از آنها غیرانسانی تلقی شده بود و نیز توسط پروتوکل ۱۹۲۵ ژنو (۲) مصرف آنها ممنوع گردیده است ، ولی تحقیقات در مورد عوامل شیمیایی جنگی ، نحوه استفاده از آنها و موادی که اثر آنها را خنثی می‌کنند ، نشان داد که این مواد چند سال بعد ابتدا توسط انگلیسیها و سپس آمریکائیها شروع شد و تاکنون که بیش از ۶۰ سال از معاهده ژنو می‌گذرد ، همچنان ادامه دارد (۳) . متاءسفانه این عوامل مخرب توسط رژیم عراق در ۵ سال گذشته در دفعات مختلف استفاده شده و با اینکه این مطلب توسط شورای امنیت سازمان ملل گزارش شده (۴) و دولت عراق محکوم شده است (۵) ، مصرف آن همچنان ادامه دارد .

در بررسی عوارضی که سلاحهای شیمیایی حاوی خردل در بدن انسان ایجاد می‌کنند ، ذکری از اثرات آن بر سیستم اندوکرین نشده است ، لذا بر آن شدیم که اثرات این سلاحها را بر غلظت هورمونهای مختلف در سرم رزمندگانی که توسط مواد خردلی مصدوم شده بودند بررسی نماییم .

روش تحقیق

۱۴۶ رزمنده که توسط عوامل شیمیایی مصدوم شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند . خصوصیاتی که این برادران از برخورد سلاحهای شیمیایی در محل اصابت ذکر می‌کردند : یعنی بروز علایم ساعتها پس از تماس ، و علایم خاص جلدی ، چشمی و ریوی ، همگی دال بر تماس گاز خردل با بدن آنان بودند . علایم بالینی متفاوت بود ولی در اکثر آنها عوارض متوسط یا شدید پوستی ، چشمی و ریوی مشهود بود . سن آنان بین ۱۸ تا ۵۴ سال بود . گروه شاهد شامل ۳۴ مرد ، که از نظر سنی مشابه بودند ، انتخاب شدند . غلظت LH, FSH ، پرولاکتین ، ACTH, TSH ، تستوسترون ، پرولاکتین ، T_3 ، T_4 و جذب T_3 به وسیله رزین در سرم مصدومین و افراد طبیعی اندازه‌گیری شد و اندکسهای T_4 ، و T_3 آزاد محاسبه گردید (۶) . مقایسه آماری با استفاده از آزمون T انجام شد .

نتایج

نتایج حاصله از اندازه‌گیری غلظت هورمونها در سرم ۱۴۶ رزمنده که با سلاح شیمیایی مصدوم شده بودند و در سرم ۳۴ مرد شاهد در جدول ۱ آورده شده است .

اندکسهای T_4 ، T_3 آزاد و غلظت TSH سرم . اندکس T_4 آزاد در ۶ نفر از مصدومین شیمیایی (۴٪) کمتر از حد طبیعی بود . میانگین این اندکس ۰/۸ ± ۷/۴ بود و در مقایسه با گروه شاهد کاهش معنی‌داری مشاهده شد (گروه شاهد ۱/۲ ± ۸/۷ ، $P < 0/05$) . اندکس T_3 آزاد در ۱۴ رزمنده (۱۰٪) کمتر از میزان طبیعی بود . میانگین این اندکس (۲۰ ± ۹۲) از میانگین گروه شاهد (۱۱ ± ۱۳) به طور مشخصی پایینتر بود ($P < 0/001$) . غلظت TSH سرم در مصدومین شیمیایی ۱/۷ ± ۱/۹ و در گروه شاهد

جدول ۱. غلظت هورمون‌ها در سرم مصدومین با خردل

آزمایش هورمونی	مصدومین (۱۴۶) نفر	طبیعی (۳۴) نفر	P
FT_4I	۷/۴ ± ۱/۸	۸/۷ ± ۱/۲	< 0.05
FT_3I	۹۲ ± ۲۰	۱۳۰ ± ۱۱	< 0.001
تیروتروپین (میکرو-یونیت در سی‌سی)	۱/۹ ± ۱/۷	۲/۰ ± ۰/۸	NS*
کورتیزول (میکرو-گرم درصد سی‌سی)	۱۳/۷ ± ۲۲/۷	۱۵/۱ ± ۵/۲	NS
کورتیکوتروپین (پیکو گرم در سی‌سی)	۵۴ ± ۳۱	۳۵ ± ۱۹	<0.001
تستوسترون (نانو-گرم درصد سی‌سی)	۳۶۱ ± ۲۵۴	۶۷۶ ± ۲۷۳	< 0.001
LH (میکرویونیت در سی‌سی)	۹/۶ ± ۶/۲	۸/۳ ± ۲/۱	NS
FSH (میکرویونیت در سی‌سی)	۹/۵ ± ۶/۳	۱۰/۱ ± ۳/۲	NS
پرولاکتین (نانو-گرم در سی‌سی)	۱۰/۴ ± ۷/۱	۱۳/۹ ± ۵/۵	NS

* NS : از نظر آماری معنی‌دار نیست

۰/۸ ± ۲/۰ میکرو یونیت در سی‌سی، تفاوت معنی‌داری را نشان نداد.

غلظت کورتیزول و ACTH سرم. غلظت کورتیزول سرم در مصدومین شیمیایی بسیار متغیر بود: در ۱۱ مصدوم (۸%) کاهش و در ۸ نفر (۶%) افزایش داشت؛ و در بقیه در حدود مقادیر طبیعی بود. میانگین کورتیزول سرم در مصدومین شیمیایی (۲۲/۷ ± ۱۳/۸) از مقادیری که در گروه شاهد دیده شد (۵/۲ ± ۱۵/۱ نانوگرم در سی‌سی) تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. غلظت ACTH سرم در مصدومین شیمیایی به مراتب بیشتر از گروه شاهد بود (۳۱ ± ۵۴ در مقابل ۱۹ ± ۳۵ پیکوگرم در سی‌سی، $P < 0/001$).

غلظت تستوسترون، گونادوتروپین‌ها و پرولاکتین سرم. ۴۲ نفر از ۱۴۶ مصدوم شیمیایی (۲۹%) غلظت تستوسترون پایین‌تر از ۳۰۰ نانوگرم در ۱۰۰ سی‌سی داشتند (جدول ۲).

جدول ۲. درصد غیرطبیعی غلظت هورمونها در سرم مصدومین با خردل
تعداد = ۱۴۶ نفر

هورمون	تغییر	تعداد	درصد
تیروکسین	کاهش	۶	۴
تری یدو تیرونین	کاهش	۱۴	۱۰
تستوسترون	کاهش	۴۲	۲۹
کورتیزول	کاهش	۱۱	۸
کورتیزول	افزایش	۸	۶

میانگین تستوسترون در مصدومین شیمیایی (۲۵۷ ± ۳۶۱) به مراتب کمتر از میانگین گروه شاهد بود (۲۷۳ ± ۶۷۶ نانو-گرم در صد سی‌سی، $P < 0/001$). میانگین غلظت FSH، LH و پرولاکتین سرم در مصدومین شیمیایی (به ترتیب ۶/۳ ± ۹/۵ و ۶/۲ ± ۹/۶ میکرو یونیت در سی‌سی و ۷/۱ ± ۱۰/۴ نانوگرم در سی‌سی) و در گروه شاهد (به ترتیب ۳/۲ ± ۱۰/۱، ۲/۱ ± ۸/۳ و ۵/۵ ± ۱۳/۹)، تفاوت معنی‌داری را از نظر آماری نشان نداد (جدول ۱).

بحث

این بررسی، اثرات سلاحهای شیمیایی حاوی خردل گوگردی را بر غلظت هورمونهای مختلف در سرم نشان می‌دهد. از آنجا که این بیماران در وضعیت خاص جنگی مطالعه شدند و بسیاری از آنها در شرایطی نبودند که آزمایشهای طولانی در روی آنها انجام شود، انجام آزمونهای دقیق هورمونی برای بررسی اعمال غدد مترشحه داخلی، ممکن نشد.

کاهش مختصر ولی معنی‌داری در اندکس T_4 آزاد و کاهش قابل توجهی در اندکس T_3 آزاد در مصدومین شیمیایی مشاهده شد، بدون اینکه تغییری در غلظت TSH سرم دیده شود. ما قبلا" نشان داده‌ایم که حتی تغییرات بسیار مختصر

در غلظت هورمونهای تیروئید همراه با افزایش مختصر ولی معنی‌دار در غلظت TSH سرم است (۷) . عدم افزایش TSH می‌تواند دو علت داشته باشد : اول اینکه روش اندازه‌گیری TSH بکار گرفته شده دارای حساسیت زیاد نیست و برای پیدا کردن تغییرات جزیی TSH درحدود طبیعی، باید از روشهای اندازه‌گیری با حساسیت بالا استفاده کرد . علت دیگر اینکه کاهش T_4 مختصر و کاهش T_3 زیاد بوده است و این عدم تناسب در کاهش دو هورمون نشان می‌دهد که به احتمال زیاد کاهش شدید T_3 به علت کاهش تبدیل T_4 به T_3 در سلولهای کبد و کلیه بوده است . لذا کاهش شدید T_3 معلول کمی ترشح آن از تیروئید نیست ، بلکه به‌دلیل کاهش تبدیل محیطی T_4 به T_3 می‌باشد (۸) . در صورتی که شرایط اجازه می‌داد باید اندازه‌گیری غلظت T_4، T_3، RT_3 و TSH هر ۲ – ۳ روز یکبار ، برای چند هفته پس از تماس با سلاح شیمیایی اندازه‌گیری می‌شد و همراه با تست TRH می‌توانست تغییراتی را که در ترشح هورمونهای تیروئید و تبدیل محیطی آنها ایجاد می‌گردید ، نمایان سازد .

کاهش شدید غلظت تستوسترون سرم به حدود نصف مقدار طبیعی نشان می‌دهد که خردل گوگردی احتمالا" اثرات زیادی بر سلولهای لیدیگ دارد . عدم تغییر در غلظت گونادوتروپین‌های سرم ، بویژه LH ، در بررسی فعلی قابل توجیه نیست و نیاز به بررسیهای دقیقتر دارد . زیرا اگر کاهش تستوسترون سرم به علت اشکال در کار هیپوتالاموس و هیپوفیز می‌بود ، غلظت گونادوتروپین‌ها می‌بایست کاهش یافته باشد ، و در صورتی که اشکال اولیه در خود یاخته‌های لیدیگ بود ، باید افزایش غلظت گونادوتروپین‌ها را بهمراه می‌داشت . احتمال ضعیف این است که کاهش تستوسترون به صورت حاد بوده است و سرم موقعی گرفته شده است که فرصت کافی جهت بروز تغییرات غلظت گونادوتروپین‌ها در سرم موجود نبوده است . همچنین تغییرات در گلوبولین متصل شونده به تستوسترون در سرم را باید در نظر داشت ؛ لذا اندازه‌گیری غلظت تستوسترون آزاد در سرم ضروری است .

مکانیسم اثرات سمی خردل گوگردی را سالها پیش به علت هیدرولیز آن و آزاد شدن اسید کلریدریک آزاد و یا تولید کاتیول چرخشی اونیوم می‌دانستند (۹) . خردل گوگردی همچنین سبب کاهش شدید و توقف بسیاری از آنزیمهای حیاتی سلول می‌شود . امروزه بنظر می‌رسد که اثر سمی مواد الکی لتینگ (alkylating agents) ــ که خردلها نیز جزو آنها هستند ــ به علت اثر بر ملکول درشت DNA و جلوگیری از تکثیر آن است (۱۰) . لذا احتمال دارد که اثرات سلاحهای شیمیایی حاوی خردل گوگردی بر سلولهای آندوکرین نیز از این راه باشد . اگر چه در این بررسی گزارشی از اثر خردل بر اسپرماتوژنز نشده است ، ولی اثر مواد مشابه مانند سیکلوفسفامید بر توقف اسپرماتوژنز (۱۱) و اختلال در کار تخمدان (۱۲) توسط محققین دیگر گزارش شده است .

در جنگ جهانی دوم با اینکه هر دو طرف ، سلاحهای شیمیایی زیادی داشتند ، این مواد مخرب مورد استفاده قرار نگرفت و این امر سبب شد که تصور شود سلاحهای شیمیایی هرگز مصرف نخواهند شد .

Torald Stollmann در کتاب فارماکولوژی خود که در سال ۱۹۵۷ چاپ شد می‌نویسد : "... اهمیت گاز خردل امروزه دیگر به صورت افسانه درآمده است و احتمالا هیچوقت تجدید نخواهد شد..." (۱۰). مع هذا انگلیسیها و آمریکائیها ، تحقیقات در مورد سلاحهای شیمیایی را در دهه های ۵ و ۶ قرن بیستم میلادی ادامه داده و به سلاحهای مخرب جدیدی دست یافتند (۳) . ارتش آمریکا سلاحهای شیمیایی ضد گیاه و انسان را در جنگ ویتنام (سالهای ۱۹۶۱ تا ۱۹۷۳) به‌کار برد (۱۳) و برای استفاده از این سلاحهای مرگبار دوره جدیدی را گشود (۱۴) . حملات ضد انسانی رژیم عراق که از ۵ سال پیش با استفاده از سلاحهای شیمیایی آغاز شد ، متاسفانه با واکنش مناسب بین‌المللی مواجه نشد و ادامه آنها به شهرهای سردشت و حلبچه ، زنان و کودکان و پیران و افراد غیر نظامی را نیز در برگرفت . در صورتی که اقدامات مناسبی در سطح بین‌المللی در این مورد به عمل نیاید ، متاءسفانه شاهد گسترش این سلاحهای مخرب و اثرات مرگبار آنها در بسیاری از نقاط جهان خواهیم بود .

تشکر و قدردانی : نگارندگان از زحمات خواهران پروین آذرتاش و پروانه ارباب دهکردی در انجام امور آزمایشگاهی ، آماری و دفتری این پژوهش تشکر می‌نمایند .

مراجع

1. Goodman LS, and Gilman A: The Pharmacological basis of therapeutics. Second edition. New York: McMillan, 1955, p 1415

2. Geneva Protocol of 1925: Prohibition of the use in war of asphyxiating poisonous or other gases,and of bactriological method of warfare.United Nations, New York, U.S.A.

3. Editorial: Chemical and bacteriological weapons in the 1980 s. Lancet II: 141-143, 1984

4. UN Security Council. Report of specialists appointed by the Secretary General, 1984, paper no S/16433

5. Note by the President of the Security Council. 1986, paper no S/17932

6. Sawin CT, Chopra D, Albano J, Azizi F: The free triiodothyronine (T_3 index). Ann Int Med 88:474-477, 1978

7. Vagenakis A, Rapaport B, Azizi F, et al: Hyper-response to thyrotropin releasing hormone (TRH) accompanying small decreases in serum thyroid hormone concentrations. J Clin Invest 53:913-918, 1974

8. Azizi F: The effect of dietary composition of fasting induced change in serum thyroid hormones and thyrotropin. Metabolism 27:935-942,1978

9. Stollmann T: A manual of pharmacology and its applications to therapeu - tics and toxicology. Eighth edition. Philadelphia: WB Saunders, 1957

10. Lanley PD and Brookes P: Molecular mechanism of the cytotoxic action of disfunctional alkylating agents and of resistance to this action. Nature 206:480-483,1965

11. Miller DG: Alkylating agents and human spermatogenesis JAMA 217:1662 - 1665,1971

12. Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB, and Martin FIR: Cyclophosphamide-induced ovarian failure. N Engl J Med 289: 1159-1162, 1973

13. Dienstbier Z: Late effects of use of nuclear and certain chemical wea - pons in man. Medicine and war 1: 25-30, 1985

14. Hay A: The chemical scythe.New York:Plenum Press,1982