

اثرات سلاهای شیمیایی حامل سولفور موستارد بر دستگاه تولید مثل مردان

دکتر فریدون عزیزی*، دکتر عباس کشاورز*، دکتر فتح‌الله... روشن ضمیر*، ماه طلعت نفرآبادی*، پروانه ارباب*

خلاصه

برای بررسی تأثیر سلاهای شیمیایی حاوی سولفور موستارد - به‌طور حاد و مزمن - بر دستگاه تولید مثل، تغییرات غلظت تستوسترون توتال و آزاد در سرم، دهیدرواپی آندروسترون (DS)، FSH، LH و پرولاکتین در هفته‌های اول پس از مصدومیت با سلاح شیمیایی در ۱۶ مرد و فعالیت بیضه‌ها، یک تا سه سال بعد از تماس با سولفور موستارد، در ۴۲ مرد مطالعه شد. در مرحله حاد، غلظت تستوسترون توتال و آزاد و DS در پنج هفته اول پس از صدمه به مقدار زیاد کاهش یافته بود. تستوسترون توتال 236 ± 165 نانوگرم درصد سی سی (طبیعی 245 ± 773)، تستوسترون آزاد $22/5 \pm 9/7$ پیکوگرم در سی سی (طبیعی $11/2 \pm 35/5$) و DS 39 ± 25 میکروگرم درصد سی سی (طبیعی 37 ± 207) بود. هورمونهای دیگر در هفته اول بعد از تماس با موستارد طبیعی بودند ولی جواب FSH و LH به تزریق GnRH کمتر از حد طبیعی بود. در سومین هفته پس از صدمه، افزایش LH و در هفته پنجم افزایش FSH و پرولاکتین به وقوع پیوست. غلظت کلیه هورمونها ۱۲ هفته پس از مصدومیت، به میزان طبیعی بازگشت.

میزان اسپرم در ۲۸ نفر از ۴۲ مردی که یک تا سه سال پس از تماس با سولفور موستارد مراجعه کرده بودند، کمتر از ۳۰ میلیون در هر سی سی بود و غلظت FSH از آنانی که دارای اسپرم بیشتر از ۶۰ میلیون در هر سی سی بودند، بالاتر بود. تکه برداری از بیضه توقف کامل یا نسبی اسپرماتوزن را نشان داد.

* مرکز تحقیقات غدد درون ریز بیمارستان آیت‌الله طالقانی، دانشگاه علوم

پزشکی شهید بهشتی

این بررسی نشان می‌دهد که مصدومیت با سلاحهای شیمیایی حاوی سولفور مستارد سبب کاهش هورمونهای آندروژن و نقصان جواب‌گوناود و تروپین‌ها به GnRH می‌گردد. این تغییرات هورمونی موقت هستند و تا سه ماه پس از صدمه به حدود طبیعی باز می‌گردند. مع‌هذا عارضه دیررس سولفور مستارد، اثر آن بر سلولهای مولد اسپرما توزوئید می‌باشد که ممکن است با ناباروری همراه باشد.

سلاحهای شیمیایی حاوی مستارد اثرات نامناسبی بر چشم، پوست، دستگاههای تنفسی، گوارشی و خونساز دارند (۱). این مواد امکان دارد باعث افزایش وقوع نئوپلازیها شوند (۲). اثر نیتروژن مستارد بر بیضه‌ها در حیوانات (۳) و انسان (۵ و ۴) مطالعه شده، ولی اثر یک بار تماس با سلاحهای شیمیایی حاوی سولفور مستارد هنوز مورد بررسی قرار نگرفته است.

در جنگ عراق علیه ایران که طی آن طبق تایید مراجع بین‌المللی از جمله متخصصان سازمان ملل متحد - عراق از سلاحهای شیمیایی استفاده کرد (۶)، تعدادی از رزمندگان که با سولفور مستارد تماس داشتند مورد بررسی قرار گرفتند. ما قبلاً گزارش کردیم که میزان تستوسترون توتال ۲ تا ۱۰ روز پس از صدمه به مقدار قابل توجهی کاهش نشان می‌دهد (۸ و ۷). در این نوشتار سعی شده است که اثرات حاد سولفور مستارد بر تستوسترون توتال و آزاد هورمونهای دیگری، که با دستگاه تولید مثل مرد در ارتباط هستند، مشخص شود و نیز فعالیت بیضه‌های کسانی که چند سال قبل مورد اصابت این سلاحها قرار گرفته بودند، مورد مطالعه قرار گیرد.

بیماران و روش بررسی

بیماران

رزمندگان در چند هفته اول در پوست، چشم و دستگاه تنفسی اثرات سمی شدید داشتند. علایم پوستی چشمی در چند هفته، بتدریج بهبود یافت ولی در ۲۶ نفر از ۴۲ مرد علایم مختصر یا متوسطی از اثر سولفور مستارد بر دستگاه تنفسی، از جمله تشدید گاهگاه برونشیت مزمن دیده می‌شد. از ۱۲ بیماری که ازدواج کرده بودند فقط یک نفر در این مدت صاحب فرزند شد. هیچ کدام از کاهش میل جنسی شکایت نداشتند. علایم ثانویه جنسی و اندازه بیضه‌ها طبیعی بود.

نمونه‌گیری

در بررسی الف، نمونه‌های خونی در هفته‌های اول، سوم، پنجم و دوازدهم بعد از مصدومیت گرفته شد. غلظت تستوسترون توتال و آزاد، LH، FSH، DS، پرولاکتین و α -OH ۱۷ پروژسترون توسط کیت‌های تجارتي تعیین گردید. در ۵ بیمار، در هفته اول تماس، تست GnRH با تزریق درون سیاهرگی ۱۰۰ میکروگرم انجام شد.

در بررسی ب، نمونه خونی برای انجام آزمایشهای هورمونی و نمونه اسپرم بعد از حداقل ۴ روز دوری از انزال گرفته شد و از ۱۴ مردی که دچار اولیگو اسپرمی بودند ۶ نفر برای تکه برداری از بیضه‌ها داوطلب شدند.

در سال ۱۳۶۶، مردانی که با سلاحهای شیمیایی مصدوم شده بودند مورد بررسی قرار گرفتند. خصوصیات بمب شیمیایی در میدان جنگ، و فقدان علایم تا چندین ساعت پس از تماس و بالاخره ایجاد ضایعات پاتوگنومونیک در پوست، چشم و دستگاه تنفسی، مؤید آن بود که سلاحهای شیمیایی حاوی سولفور مستارد بوده‌اند.

در ۱۴۶ بیماری که در هفته اول بررسی شدند و قبلاً گزارش شده بودند، تستوسترون حدود نصف افراد طبیعی (361 ± 256) در برابر 676 ± 273 نانوگرم درصد سی سی) بوده و تستوسترون ۲۹ درصد بیماران کمتر از حداقل میزان طبیعی، یعنی ۳۰۰ نانوگرم درصد سی سی، بود (۸). با توجه به این یافته، بررسی بیشتر در دو مرحله طراحی شد: الف) اندازه‌گیری هورمونها در ۳۰ مرد ۲۰ تا ۳۸ ساله، در سه ماه اول پس از مصدومیت انجام شود. از این تعداد، در ۱۶ نفر بررسی به‌طور کامل انجام شد و بقیه یا زودتر از بیمارستان مرخص شدند و یا فوت کردند؛

ب) بررسی فعالیت بیضه‌ها چند سال پس از مصدومیت در کمیته مصدومانی که برای بررسی مجدد مراجعه می‌کردند، انجام شد. از تعداد اولیه، ۴۲ بیمار بین ۱۸ تا ۳۷ سالگی، یک تا سه سال پس از تماس با سولفور مستارد مراجعه کردند. همه

گروه شاهد

۳۴ مرد جوان که در سنین مشابه رزمندگان بودند، به عنوان نمونه، انتخاب شدند. مقادیر طبیعی هورمونها در این عده به شرح زیر بود: تستوسترون توتال، ۳۵۳ تا ۱۷۴۰ (طبیعی) 773 ± 245 نانوگرم درصد سی سی؛ تستوسترون آزاد، ۲۰ تا $70/4$ $35/5 \pm 11/2$ پیکوگرم در سی سی؛ $17 \alpha\text{-OH}$ پروژسترون $0/22$ تا $2/13$ میکروگرم درصد سی سی؛ FSH، $3/5$ تا 16 میلی یونیت در سی سی؛ LH، $3/0$ تا $15/2$ میلی یونیت در سی سی و پرولاکتین، $6/8$ تا $20/5$ نانوگرم در سی سی.

بررسی آماری

تفاوت بین میانگینها از طریق آزمونهای Student's t انجام شد. آزمون t برای مقایسه متغیرها بین افراد سالم و مصدومان شیمیایی و آزمون t مزدوج برای مقایسه نتایج به دست آمده در افراد مصدوم در زمانهای مختلف به کار رفت.

نتایج

بررسی الف)

همان گونه که در نمودار ۱ دیده می شود در غلظت تستوسترون توتال و آزاد سرم و DS در هفته های اول تا پنجم مصدومیّت

قابل چشمگیری مشاهده می شود. در هفته اول تستوسترون توتال نسبت به افراد طبیعی کاهش با اهمیتی پیدا کرد (441 ± 132 در مقابل 773 ± 245 نانوگرم درصد سی سی؛ $P < 0/001$). غلظت تستوسترون چهار نفر از ۱۶ مصدوم (۲۵ درصد) کمتر از حداقل میزان طبیعی یعنی ۳۰۰ نانوگرم درصد سی سی بود. در هفته سوم تغییر عمده ای به وجود نیامد ولی در هفته پنجم پس از تماس، میزان تستوسترون کاهش بیشتری یافت و به 237 ± 165 رسید. این میزان از مقدار تستوسترون هفته اول به مراتب کمتر بود ($P < 0/001$). غلظت تستوسترون ۱۱ نفر از ۱۶ بیمار (۶۹ درصد) کمتر از ۳۰ نانوگرم درصد سی سی بود. در هفته دوازدهم میزان تستوسترون سرم به 640 ± 24 افزایش یافته و از نظر آماری، نسبت به مقدار طبیعی، تفاوت عمده ای را نشان نمی داد.

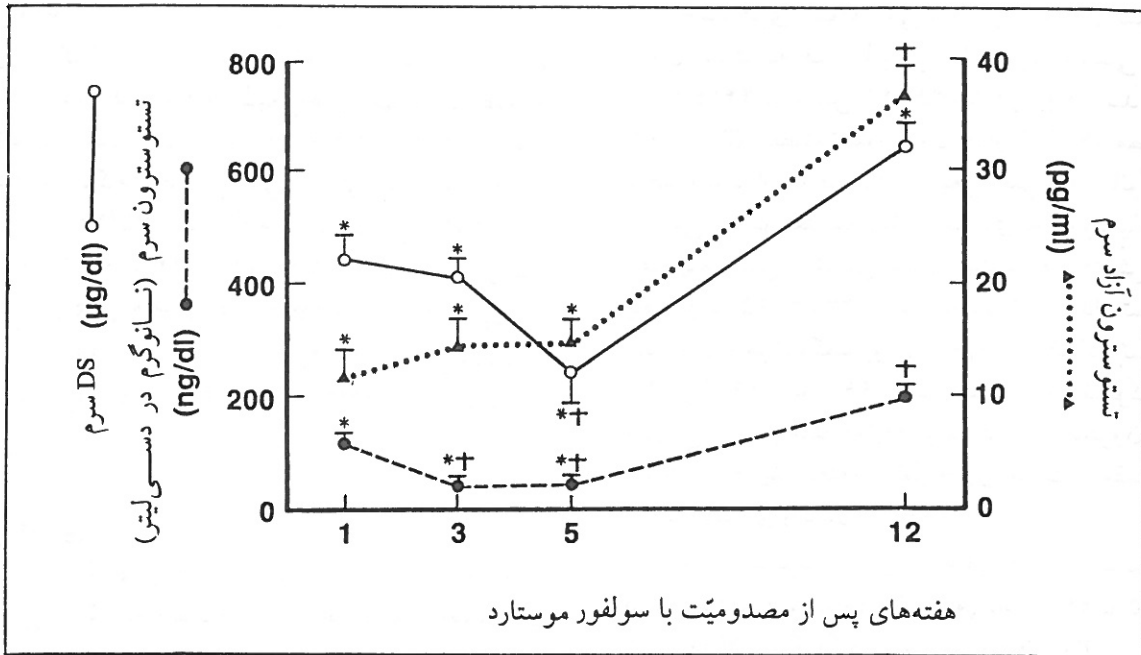
میانگین تستوسترون آزاد سرم در هفته اول نسبت به افراد طبیعی کاهش قابل توجهی نشان می داد ($25/5 \pm 9/7$ در برابر $35/5 \pm 11/2$ میکروگرم در سی سی؛ $P < 0/05$). تستوسترون آزاد سرم تا هفته پنجم کاهش با اهمیتی پیدا نکرد و در هفته دوازدهم به حد طبیعی - یعنی $38/2 \pm 8/5$ - افزایش یافت. غلظت DS سرم نیز در هفته اول، نسبت به مقدار طبیعی 207 ± 37 میکروگرم در ۱۰۰ سی سی کاهش داشت (110 ± 56 ؛ $P < 0/001$). در هفته های سوم و پنجم غلظت DS کاهش بیشتری یافت و به حداقل 37 ± 25 میکروگرم در ۱۰۰ سی سی رسید که حدود ۱۸ درصد میانگین افراد طبیعی بود.

جدول (۱) غلظت $17\alpha\text{-OH}$ پروژسترون، LH، FSH و پرولاکتین در ۱۶ مصدوم شیمیایی با سولفورموستارد و ۳۴ مرد طبیعی

مصدومان شیمیایی، هفته های پس از تماس با سولفورموستارد				افراد طبیعی
۱۲	۵	۳	۱	
$0/86 \pm 0/63$	$0/90 \pm 0/85$	$0/72 \pm 0/38$	$1/01 \pm 0/48$	$0/81 \pm 0/72$ پروژسترون $17\alpha\text{-OH}$ ($\mu\text{g/dl}$)
$12/0 \pm 4/2$	$16/0 \pm 7/6^{**}$	$12/1 \pm 5/6$	$9/1 \pm 4/6$	FSH (mU/ml)
$9/1 \pm 3/8$	$11/8 \pm 4/7$	$12/6 \pm 4/9^{\neq}$	$8/5 \pm 5/5$	LH (mU/ml)
$12/6 \pm 5/3$	$15/7 \pm 5/4^{\neq}$	$10/2 \pm 8/9$	$9/8 \pm 6/4$	پرولاکتین (ng/ml)

* $P < 0/001$ در مقایسه با افراد طبیعی

+ $P < 0/001$ و $P < 0/05$ در مقایسه با نتایج هفته اول



نمودار ۱) غلظت تستوسترون توتال و آزاد و دهیدرواپی آندروسترون (DS) سرم در مصدومان شیمیایی ۱۲، ۳، ۵ و ۱ هفته پس از تماس با سولفورموستارد. خطوط عمودی ± 1 SEM را نشان می‌دهد.

* $P < 0.001$ در مقایسه با افراد طبیعی
 + $P < 0.001$ در مقایسه با نتایج هفته اول مصدومیت

اثر تزریق GnRH بر غلظت سرمی FSH و LH در ۵ بیمار در هفته اول تماس با خردل گوگردی در جدول ۲ آورده شده است. GnRH در گونادوتروپین‌ها افزایش قابل توجهی ایجاد نکرد. میانگین افزایش FSH $1/9 \pm 1/5$ و LH $2/2 \pm 3/6$ میلی‌یونیت در سی‌سی بود. فقط در یکی از بیماران جواب LH در حد طبیعی بود.

هفته دوازدهم غلظت DS افزایش پیدا کرد و به حد طبیعی رسید. در جدول ۱، تغییرات سایر هورمون‌ها دیده می‌شود. $17\alpha - OH$ پروژسترون از ابتدا طبیعی بود و در طول سه ماه تغییری نکرد. غلظت هورمونهای FSH، LH و پرولاکتین در هفته اول پس از تماس طبیعی بودند. غلظت LH در هفته سوم و FSH و پرولاکتین در هفته پنجم پس از مصدومیت دگرگونی مختصری پیدا کردند که از نظر آماری با اهمیت بود.

جدول ۲) غلظت FSH و LH سرم قبل و پس از تزریق درون سیاهرگی GnRH در ۵ مصدوم شیمیایی با سولفورموستارد

سن (سال)	LH			FSH		
	حداکثر Δ	قبل از تزریق	حداکثر Δ	قبل از تزریق	حداکثر Δ	
۳۲	۳/۱	۸/۵	۵/۴	-۰/۱	۱۵/۶	۱۵/۷
۲۸	۱۱/۷	۱۹/۸	۸/۱	۰/۶	۹/۰	۸/۴
۲۵	۳/۳	۴/۶	۳/۱	۲/۷	۶/۸	۴/۱
۱۹	-۰/۹	۱۶/۳	۱۷/۲	۰/۹	۱۸/۱	۱۷/۲
۲۹	۰/۷	۱۲/۸	۱۲/۱	۴/۲	۱۵/۸	۱۱/۶
متوسط	۳/۶	۱۲/۸	۹/۲	۱/۷	۱۳/۱	۱۱/۴
انحراف معیار	۴/۸	۵/۵	۵/۶	۱/۸	۴/۹	۵/۳
P		NS			NS*	

* از نظر آماری، قبل و پس از تزریق، تفاوت معنی‌دار نیست

جدول ۳) غلظت تستوسترون، LH، FSH، پرولاکتین و تعداد اسپرم در مصدومان شیمیایی یک تا سه سال پس از تماس با سولفورموستارد

بیماران	تعداد اسپرم (میلیون در سی سی)	تستوسترون (ng/dl)	LH (mU/ml)	FSH (mU/ml)	پرولاکتین (ng/ml)
همه (تعداد=۴۲)	۸۴±۸۳	۶۳۲±۲۰۳	۸/۳±۸/۶	۱۱/۶±۹/۵	۱۴/۰±۷/۸
اسپرم کمتر از ۳۰ میلیون در سی سی (تعداد=۲۸)	۱۱۵±۸۳	۶۱۵±۱۸۹	۷/۷±۹/۸	۱۰/۶±۹/۵	۱۳/۷±۷/۳
اسپرم بیشتر از ۳۰ میلیون در سی سی (تعداد=۱۴)	۱۴/۶±۹/۴	۶۶۵±۲۳۲	۹/۵±۵/۷	۱۳/۹±۹/۶	۱۴/۹±۹/۴
P	<۰/۰۰۱	NS*	NS	NS	NS

* از نظر آماری بین دو گروه با اسپرم کمتر و بالاتر از ۳۰ میلیون تفاوت معنی داری وجود ندارد

بررسی ب)

در مردانی که یک تا سه سال پس از تماس با خردل گوگردی مراجعه کردند غلظت تستوسترون، FSH و LH و پرولاکتین طبیعی بود. متوسط تعداد اسپرم 84 ± 83 و دامنه آن از صفر تا ۳۲۸ میلیون سلول در سی سی بود. تعداد اسپرم ۲۸ بیمار بالای ۳۰ میلیون (115 ± 83) و ۱۴ نفر کمتر از ۳۰ میلیون ($14/9 \pm 9/4$; $P < 0/001$) بود. همان طوری که در جدول ۳ دیده می شود، غلظت هورمونها در دو گروه تفاوت با اهمیتی را نشان نداد. از ۲۸ بیماری که تعداد اسپرم بالاتر از ۳۰ میلیون در سی سی داشتند، در ۲۰ نفر تعداد اسپرم بالاتر از ۶۰ میلیون بود. وقتی این زیر گروه با گروهی که اسپرم کمتر از ۳۰ میلیون داشتند مقایسه شدند، میانگین غلظت FSH سرم در گروهی که اولیگوسپرمی داشتند بالاتر بود ($13/9 \pm 9/7$) در برابر $7/4 \pm 7/8$ میلی یونیت در سی سی؛ $P < 0/05$) ولی غلظت تستوسترون، LH و پرولاکتین تفاوت معنی داری نداشتند.

در ۶ مرد مبتلا به اولیگوسپرمی که برای تکه برداری از بیضه داوطلب شدند، در نمونه های آسیب شناسی توقف کامل یا نسبی اسپرماتوزن دیده شد. دو نفر از ۶ بیمار دارای FSH بالاتر از ۲۰ میلی یونیت در سی سی بودند. غلظت تستوسترون در همه آنان طبیعی بود.

بحث

این بررسی جهت مطالعه اثر سلاحهای شیمیایی حاوی سولفورموستارد بر فعالیت دستگاه تولید مثل مردان انجام شد. یافته های

مهم این تحقیق، کاهش شدید تستوسترون توتال و آزاد و DS در هفته های اول، و اولیگوسپرمی، یک تا سه سال پس از مصدوم شدن بود.

غلظت تستوسترون توتال سرم در هفته اول به نصف و در هفته پنجم، به حدود یک سوم غلظت تستوسترون افراد طبیعی رسید. مقدار تستوسترون آزاد سرم نیز در هفته اول کاهش داشت ولی به مقدار کمتری از تستوسترون توتال (۷۲ درصد غلظت تستوسترون آزاد افراد طبیعی)؛ بعلاوه دو هفته بعد غلظت آن کاهش بیشتری نیافت. به احتمال زیاد این عدم هماهنگی به علت کاهش میزان گلوبولین متصل کننده هورمونهای جنسی (SHBG) از هفته اول به بعد بوده است، اگرچه فقط اندازه گیری و تخمین میزان SHBG می توانست این نظر را به اثبات برساند. توجیه کاهش هورمونهای آندروژن پس از مصدومیت با سلاحهای شیمیایی کار ساده ای نیست. مع هذا به نظر می رسد کاهش تستوسترون توتال و آزاد سرم در روزهای اول پس از تماس به علت کاهش فعالیت سلولهای لیدینگ بیضه ها باشد. میزان طبیعی گونادوتروپین ها در ابتدا و سپس افزایش مختصر ولی از نظر آماری با اهمیت LH و FSH در هفته های سوم تا پنجم، فرضیه کاهش فعالیت هورمونی بیضه ها را تأیید می کند. افزایش پرولاکتین در هفته پنجم به احتمال زیاد ناشی از وضعیت بالینی استرس زا همراه با درگیری سیستمهای مختلف بدن بوده است.

در جریان جنگ اول جهانی مشخص شد که موستاردها در بافتهای گوناگون بدن انسان اثرات سمی برجای می گذارند (۹).

برجای گذارد. از ۴۲ بیمار، ۱۴ نفرشان - یعنی ۳۰ درصد افرادی که به دلایل دیگر پزشکی مراجعه کرده بودند، کاهش اسپرم داشتند؛ مع هذا به نظر نمی‌رسد که شیوع اولیگوسپرمی در مجروحان شیمیایی در این حد باشد. چون مجروحانی که مراجعه نکردند و قطعاً علائم ناراحتیهای دیگر رانداشته بودند مورد بررسی قرار نگرفتند. اکثر مصدومان شیمیایی پس از عوارض حاد هفته‌های اول کاملاً بهبودی می‌یابند. زیادی وقوع اولیگوسپرمی در بیماران ما، نشانه شدت عارضه ناشی از تماس با سولفور مستارد بوده و اغلب آنان از گرفتاری دستگاه تنفسی - به میزان متوسط تا شدید - رنج می‌بردند.

عوارض سمی سولفور مستارد را، ابتدا به علت اثر آن در هیدرولیز و آزاد شدن اسید کلریدریک آزاد، یا تشکیل مواد زائد و یا اثر روی آنزیمهای متعدد سلولی می‌دانستند (۲۱). ولی به نظر می‌رسد که مواد Alkylating بیشتر اثرات سوء خود را از راه متوقف کردن تکثیر DNA در هسته سلولی ایجاد می‌کنند (۲۲). می‌توان این چنین فرض کرد که سولفور مستارد سبب اختلال در تکثیر DNA در سلولهای مربوط به محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - بیضه شده و در نتیجه در سلولهای مولد هورمونهای محرک و تستوسترون در مرحله حاد تماس با این مواد شیمیایی اثرات سویی بجا می‌گذارند. این اثر روی یاخته‌های مولد اسپرماتوزوئید طولانیتر و در بعضی‌ها ممکن است سبب کاهش توانایی تولید مثل شود.

بررسی روی اثرات نیتروژن مستارد بر بافتهای مختلف، از جمله بیضه، هنگامی به عمل آمد که این دارو برای شیمی درمانی بیماری هوجکین و سایر بیماریهای لمفوپرولیفراتیو بکار برده شد. صغر بیضه و اختلال در اسپرماتوژنز در کالبدگشایی افرادی که نیتروژن مستارد را به عنوان تنها داروی شیمی درمانی استفاده کرده بودند (۴) و نیز در تجربیات حیوانی (۳ و ۱۰) گزارش شد. اثرات مواد شیمیایی، از جمله نیتروژن مستارد بر باروری و فعالیت گوناها بررسی شده‌اند (۵ و ۱۱)؛ ولی در همه تجربه‌های انسانی، نیتروژن مستارد و سایر مواد Alkylating برای ماهها به صورت سیکلیک به عنوان شیمی درمانی مصرف شده است، در حالی که تماس با سلاحهای شیمیایی فقط یک بار اتفاق می‌افتد و چند ثانیه تا چند دقیقه هم طول می‌کشد. اثر نیتروژن مستارد بر تستوسترون سرم تا بحال گزارش نشده ولی در یک مطالعه که تعداد زیادی از مواد شیمیایی، از جمله نیتروژن مستارد تحت عنوان شیمی درمانی استفاده شده بود، میزان تستوسترون سرم طبیعی گزارش شد (۱۱).

کاهش تستوسترون سرم در ضربه‌های سر، صدمات متعدد بدن، استرس جراحی، و پس از تجویز مواد مخدر و استروئیدها اتفاق می‌افتد (۱۲ و ۱۳). تحقیق قبلی ما نشان داد که آن عده از مجروحان شیمیایی که با عوامل عصبی درگیر بودند در غلظت هورمونهای خون آنان هیچ تغییری پیش نیامد (۷) و لذا یافته‌های بررسی کنونی نمی‌تواند به علت استرس جنگ و یا شرایط محیطی باشد.

کاهش تستوسترون که در این تحقیق مشاهده شد، مشابه تغییراتی است که پس از سوختگی شدید بروز می‌کند (۱۴ و ۱۷). پس از سوختگی شدید در هفته اول میزان تستوسترون توتال سرم کاهش یافته، و سه تا ۱۸ ماه پس از سوختگی به میزان طبیعی باز می‌گردد (۱۲ و ۱۵). کاهش DS نیز در سوختگیها گزارش شده است (۱۷ و ۱۸). غلظت طبیعی یا افزایش مختصر FSH که در این نوشتار به آن اشاره شد، با آنچه که در سوختگی گزارش شده متفاوت است. زیرا در سوختگیها FSH سرم معمولاً پایین است (۱۴، ۱۵، ۱۹ و ۲۰). همچنین عدم جواب به GnRH در سوختگی دیده نمی‌شود و معمولاً LH پس از تزریق GnRH افزایش می‌یابد (۱۵). آنچه که مسلم است مجموعه‌ای از غلظت طبیعی گونادوتروپین‌ها، کاهش تستوسترون توتال و آزاد و کاهش جواب گونادوتروپین‌ها به GnRH نشان می‌دهد که سولفور مستارد در عمل تحریک بیضه‌ها توسط هیپوتالاموس و هیپوفیز اختلال پدید می‌آورد.

وقوع اولیگوسپرمی و اختلال در اسپرماتوژنز یک تا سه سال پس از تماس با سولفور مستارد نشانه اثرات سوئی است که امکان دارد سلاحهای شیمیایی بر دستگاه تولید مثل مردان

مراجع

- 1) Goodman LS, Gilman A: The pharmacological basis of therapeutics. Second Ed. New York: McMillan 1955, p 1415
- 2) Case RAM, Lea AJ: Mustard gas poisoning, chronic bronchitis and lung cancer. Brit J Prev Soc Med 9: 62-68, 1955
- 3) Landing BH, Goldin A, Noe HA: Testicular lesions in mice following parenteral administration of nitrogen mustards. Cancer 2: 1075-1082, 1949
- 4) Spitz S: The histological effects of nitrogen mustards on human tumors and tissues. Cancer 1: 383-398, 1948
- 5) Sherins RJ, Devita VT: Effect of drug treatment for lymphoma on male reproductive capacity. An Intern Med 79: 216-220, 1973
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Azizi F, Elyasi H, Sohrabpour H et al: Serum concentrations of various hormones following exposure to chemical weapons containing sulfur mustard. MJIRI 3: 105-107, 1989
- 9) World Health Organization. Health aspects of chemical and biological weapons. Report of a WHO group of consultants, WHO Geneva, 1970
- 10) Landing BH, Goldin A, Noe HA: Systemic pathological effects of nitrogen mustards, and a comparison of toxicity, chemical structure and cytotoxic effect with reference to the chemotherapy of tumors. Cancer 2: 1055-1066, 1949
- 11) Chapman RM, Sutcliffe SB et al: Cyclical combination chemotherapy and gonadal function. Lancet 1: 285-289, 1979
- 12) Askvaag A, Bentdal O, Quigstad K, et al: Testosterone and Testosterone binding globulin (TeBG) in young men during prolonged stress. Int J Androl 1: 22-31, 1978
- 13) Cumming DC, Quigley ME, Yen SSC: Acute Suppression of circulating testosterone levels by cortisol men. J Clin Endocrinol Metab 57: 671-673, 1983
- 14) Dolecek R, Adamkova M: Endocrine response after burn. Scand J Plast Reconstr Surg 13: 9-16, 1979
- 15) Dolecek R, Dvoracek C, et al: Very low serum testosterone levels and severe impairments of spermatogenesis in burned male patients. Correlations with basal levels and levels of FSH, LH, PRL after LHRH and TRH. Endocrinol Exp 17: 33-45, 1983
- 16) Vogel AV, Peake GT, Rada RT: Pituitary testicular axis dysfunction in burned men. J Clin Endocrinol Metab 60: 653-665, 1985
- 17) Lephard ED, Baxter CR, Parker CR: Effect of burn trauma on adrenal and testicular steroid hormone production. J Clin Endocrinol Metab 64: 842-848, 1987
- 18) Dolecek R, Hampl R, Jezek M, et al: Endocrine studies after the burn trauma. Dialysis Transplantation, Burn 2: 24-29, 1984
- 19) Popp M, Srivastava LS, Knowles HC, MacMillan BG: Anterior pituitary function in thermally injured children and young adults. Surg Gynecol Obstet 145: 517-524, 1977
- 20) Brizio-Molteni L, Molteni A, Wardeha RL, et al: Prolactin, corticotropin, and gonadotropin concentrations following thermal injury in adults. J Trauma 24: 1-7, 1984
- 21) Stollmann T: A manual of pharmacology and its applications to therapeutics and toxicology. 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1957, P 193
- 22) Lanley P, Brookes P: Molecular mechanism of the cytotoxic action of disfunctional alkylating agents and of resistance to this action. Nature 206: 480-483, 1965

Diabetes insipidus and trauma (15 Cases Report)

Tahmasebi A

Isfahan university of Medical Sciences

SUMMARY

In a survey during a period of 3 years (1363 – 1366), we have studied 15 Patients with diabetes insipidus due to accidents, measles and surgery. Finally, after this period we find that permanent diabetes insipidus was clear in (2

head - injury, 2 patients with head measles, and two after surgery for craniopharyngioma). In eight rest patients diabetes insipidus was temporary and subsided after 6-12 months treatment with DDAVP.

Reproductive Function In Men Following Exposure to Chemical Warfare Containing Sulfur Mustard

Azizi F, Keshavarz A, Roshanzamir F, Nafarabadi M T

The Endocrine Research center and the Dept. of Internal Medicine & Surgery

Shaheed Beheshti University of Medical Sciences

Tehran, Iran

SUMMARY

In order to investigate acute and chronic effects of exposure to warfare containing mustards in young men, the time course of changes in serum concentrations of total and free testosterone, dehydroepiandrosterone (DS), FSH, LH and prolactin was evaluated in 16 men in the first 3 months and testicular function in 42 men one to three years after injury. Serum total and free testosterone and DS were markedly decreased in the first 5 weeks after exposure. The lowest values were: Total testosterone 237 ± 165 , free testosterone 22.5 ± 9.7 , DS 39 ± 25 , as compared to controls: Total testosterone 773 ± 245 ng/dl, free testosterone 35.5 ± 11.2 pg/ml and DS 207 ± 37 μ g/dl. FSH, LH, prolactin and 17α -OH progesterone were normal in the first week. The response to GnRH was

subnormal in 4 of 5 subjects. LH increased by the 3rd and FSH and prolactin by the 5th week. All hormone levels had returned to normal by 12th week after exposure.

In 28 of 42 men seen 1 to 3 years following injury, sperm count was below 30 million cells/ml, and FSH was increased as compared to men with sperm above 60 million cells/ml. Testicular biopsy showed complete or relative arrest of spermatogenesis.

This study demonstrates that the exposure to sulfur mustard results in very low androgen levels and hyporesponsiveness to GnRH in the first 5 weeks and normalization by 12th week after injury. However, side effects of mustard on sperm cells persist and may cause defective spermatogenesis years after exposure.