

عوارض دیررس گازهای شیمیایی جنگی بر محور گوناد-هیپوفیز

دکتر مسعود امینی* و دکتر بهر داد حسین پور*
* مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اهلبان

خلاصه

مقدمه. با توجه به نتایج به دست آمد از مطالعه سیستم شاد دروزیز - در رابطه با مرحله شاد مسومیت 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 اهلبان که دستکم سه سال از مصدومیت شیمیایی آنان گذشته بود، انتخاب شدند و پس از انجام معاینات فیزیکی و حذف موارد مشکوک ابتدا 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 اندازه گیری رادیوایسوتوپی با دستگاه گاماکانتر و کیت آمرشام بود. پس از استخراج نتایج، درصد فراوانی مصدومان، بر حسب 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 $19/6 \pm 27/41$ نانوگرم در دسی لیتر، میانگین هورمون محرک فولیکولی $0/02 \pm 3/95$ میکرویونیت در سی سی و میانگین هورمون لوتئیزان $6/34 \pm 9/8$ بود. درصد افراد تستوسترون کمتر از حد طبیعی (۲۹-۱۰۵)، $76/7$ درصد هورمون محرک فولیکولی زیر حد طبیعی (۵-۲۰) و $9/4$ درصد هورمون لوتئیزان نیز زیر حد طبیعی (۵-۲۰) داشتند ($d=0/06$ ، $e=0/05$). در ۲۰۰ مورد گروه کنترل میانگین تستوسترون $24/39 \pm 42/33$ نانوگرم در دسی لیتر،

میانگین هورمون محرک فولیکولی $6/72 \pm 6/84$ میکرویونیت در صی صی و میانگین هورمون لوتئیزان $10/9 \pm 4/7$ بود. بین میانگین‌های تستوسترون در گروه تفاوت معنی داری دیده شد ($P < 0/02$).

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

مقدمه

امضاه گسترده و پی‌سابقه 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 مسرم بر اعضای مختلف مصدومان برجای گذاشت. متأسفانه در بیشتر منابع پزشکی، بیشتر بررسی‌های انجام شده در مورد عوارض مصرف مراد 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 غسانه 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 $91/8 \pm 30/7$ نانوگرم در دسی‌لیتر، غلظت FSH $8/7 \pm 4$ $\mu U/cc$ و غلظت LH $10/9 \pm 3/7$ $\mu U/cc$ بوده است که از نظر آماری با متوسط غلظت این هورمون‌ها در گروه کنترل تفاوتی نداشت. در مطالعه 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 $35 \pm 17/2$ نانوگرم در دسی‌لیتر بود. در هفته‌های دوم و سوم نیز غلظت تستوسترون به ترتیب $18/8 \pm 17/7$ و $17/1 \pm 40/8$ نانوگرم در دسی‌لیتر بود که در مقایسه با روزهای اول تغییرات فاحشی را نشان نمی‌داد، ولی در هفته پنجم غلظت تستوسترون به $18/1 \pm 22/7$ نانوگرم در دسی‌لیتر کاهش یافت که در مقایسه با هفته‌های قبل، کاهش معنی‌داری را نشان می‌داد. در هفته هشتم 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 گاز خردل بر توقف تکثیر یاخته‌های اسپرماتوگونی را به صورت احتمالی، دائم و اثر روی سلولهای لیدینگ را موقتی اعلام کرده است. با گذشت چهلین سال از پایان جنگ تحمیلی ایران و عراق، این مطالعه جهت بررسی آثار دیررس گازهای شیمیایی جنگی بر محور گوناد-هیپوفیز مصدومان انجام گرفت.

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

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

* P=۰/۰۳

جدول (۲) درصد فراوانی مقادیران تحت بررسی بر حسب مقادیر غیر طبیعی آزمونهای محور گوناد-هیپوفیز

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

* مقادیر طبیعی تستوسترون ۱۰۵-۲۱۱ نانوگرم در دسی لیتر

** مقادیر طبیعی FSH ۱-۱۰ میکروبریت در دسی لیتر

*** مقادیر طبیعی LH ۱-۱۰ میکروبریت در دسی لیتر

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 شبیه بایی 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 مشکوک 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 کم کاری گوناد نداشتند. سپس برای مصدومان پرونده تشکیل شد و میزان قد و وزن بیماران به ثبت رسید. برای بررسی محور گوناد-هیپوفیز پنج سانتی متر مکعب خون از ناحیه آرنج دست راست افراد گرفته شد و بلافاصله به آزمایشگاه مرکز رشد ارسال شد. در آزمایشگاه مقادیر تستهای تستوسترون، FSH و LH مصدومان با روش RIA با دستگاه گاماکانتر و کیت آمرشام اندازه گیری شد. مقادیر طبیعی آزمایشگاه برای تستوسترون، FSH و LH به ترتیب ۲۰-۱۰۵ نانوگرم در دسی لیتر، ۵-۲۰ و ۵-۲۰ میکرونیوت در سی سی بود. گروه کنترل از بین مردان سالم مراجعه کننده جهت آزمایشهای ازدواج- که از لحاظ سنی نیز با گروه مورد سخنانی داشتند- انتخاب شدند. نتایج توسط نرم افزار EPI استخراج شد؛ در مرحله اول، درصد فراوانی مصدومان بر حسب 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 اندازه گیری آزمونهای محور گوناد-هیپوفیز در ۱۶۸ مصدوم و ۲۰۰ فرد کنترل در جدول ۱ آمده است. میانگین سن مصدومان ۲۸/۷ ± ۲/۹۷ سال بود و بیشتر آنان (۷۲ درصد) در گروه سنی ۲۰ تا ۳۰ سال قرار داشتند. وزن متوسط مصدومان ۶۵/۵۵ ± ۳/۱۷ کیلوگرم و متوسط قد بیماران ۱۷۰/۵۸ ± ۲/۳ سانتی متر بود. طبق جدول ۲، در ۶۱/۵ درصد مصدومانی که تحت بررسی قرار داشتند، مقدار تستوسترون کمتر از ۲۹ نانوگرم در دسی لیتر بود. FSH در ۷۶/۵ درصد موارد و LH در ۹/۴ درصد موارد که زیر ۵ میکرونیوت (کمترین محدوده طبیعی آزمایشگاه) بود (d=۰/۰۶، s=۰/۰۵).

میانگین غلظت تستوسترون در این مطالعه ۱۹/۶ ± ۲۷/۴۱ نانوگرم در دسی لیتر بود که در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی داری را نشان می داد (P<۰/۰۳). میانگین غلظت FSH در این مطالعه ۲/۰۲ ± ۳/۹۵ بود که از نظر آماری با هیچ گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت.

میانگین غلظت LH در این مطالعه ۶/۳۴ ± ۹/۸ میلی نیوت در سی سی بود که در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی داری را نشان نمی داد.

بحث

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

(به علت عدم رضایت بیشتر مصدومان) بود. توصیه می‌شود که در مطالعات بعدی، اولاً 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)؛ ثانیاً، در سایر مطالعات، آزمایش تحریکی LH-RH برای جدا کردن موارد مزمن انجام شود. با توجه به بالا بودن درصد فراوانی بیماری که میزان FSH آنها زیر حد طبیعی آزمایشگاه است، پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی با تهیه اسپرموگرام وضعیت اسپرماتوژنز این بیماران بررسی شود.

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 سری 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 هیپوگنادیسم هیپوگنادوتروپیک شده‌اند. محدودیت مهم این مطالعه، عدم انجام اسپرموگرام

مراجع

- 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; 1988. Report S/16433.
- 2) Azizi F, Elyasi H, Sobrahpour H. Serum concentrations of various hormones following exposure to chemical weapons containing sulfur mustard. MJIRI 1989; 105-107.
- 3) Araki S, Kusuyama H. A case of advanced prostatic cancer in a 44 year old treated effectively with combination chemo-endocrine therapy. Hingukika-kig. 1980; 36:465-9.
- 4) عزیزی فریدون. اثر عوامل اصحاب بر آزمایشات حمل غدد مترشح‌دهنده. در: کنگره بین‌المللی پزشکی گازهای شیمیایی جنگی در ایران (خرداد ماه). مشهد: دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ۱۳۶۷.

- 5) عزیزی فریدون، نقرآبادی طلعت. اثر ترکیبات خردل بر غلظت تستوسترون سرم در هفته‌های اول پس از مصدومات شیمیایی. در: کنگره بین‌المللی پزشکی گازهای شیمیایی جنگی در ایران. مشهد: دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ۱۳۶۷.
- 6) عزیزی فریدون، کشاورز عباس. اثر ترکیبات خردل بر افعال بیضه‌ها در مصدومان شیمیایی. در: کنگره بین‌المللی پزشکی گازهای شیمیایی جنگی در ایران. (خرداد ماه)، مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ۱۳۶۷.
- 7) عزیزی فریدون، امینی مسعود، ارباب پروین. غلظت هورمونهای تیروئید، هیپوفیز و کورتیزول در هفته‌های پس از مصدومیت شیمیایی. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد، شماره ۱ و ۲: ۱۷-۲۲.