

پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شهید بهشتی
سال ۲۴، شماره ۱، صفحات ۶۰-۵۱ (بهار ۱۳۷۹)

اولین بررسی نحوه عملکرد غده درون ریز در مردان + H.I.V. در ایران

دکتر امیر سیدعلی مهدی*، دکتر مینو محرز**، دکتر مهرناز رسولی نژاد***، احمد رضا معمار****
مصطفی لیبب زاده*****

* استادیار دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارتش جمهوری اسلامی ایران
** دانشیار دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
*** استادیار دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
**** کارشناس ارشد انگل شناسی پزشکی
***** دانشجوی دوره دکترای علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

خلاصه

عفونت با ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) بیماری مزمن سیستمیکی است که می تواند گرفتاری بسیاری از ارگانهای بدن و از جمله غده درون ریز را سبب شود. هدف از این بررسی ارزیابی وضعیت عملکرد غده درون ریز در بیماران ایرانی و مقایسه نتایج به دست آمده با گزارشات مشابه از دیگر کشورها بود. در ۱۵ بیمار مرد مبتلا به ایدز که تشخیص آزمایشگاهی آنها قطعی بود، اندازه گیری غلظت سرمی هورمونهای تیروئید، آدرنال، هیپوفیز و بیضه ها انجام گردید. کلیه آزمایشات هورمون شناسی به طریق RIA صورت گرفت و نتایج با یافته های ۱۵ فرد سالم مقایسه گردید. علائم بالینی اختلال در کار تیروئید وجود نداشت و اختلاف معنی داری در غلظت T_3 و T_4 با افراد سالم دیده نشد. معهذاً ارتباط مستقیمی بین کاهش هورمون T_3 با نقصان سلولهای $CD4^+$ وجود داشت ($r = 0.87$). در مقایسه با گروه شاهد و دامنه طبیعی، میانگین PTH سرم بیماران پایین بوده ($P < 0.01$) و ارتباط بین کاهش آن با تعداد لنفوسیت های $CD4^+$ خون محیطی ($r = 0.88$) وجود داشت.

در مقایسه با گروه شاهد و دامنه طبیعی، کاهش معنی داری در میانگین هورمون رشد بیماران دیده شد ولی این نقصان تنها در مورد بیماران هموفیل شاخص بود. کورتیزول سرم در ۱۲ بیمار افزایش داشت ولی افزایش ACTH تنها در بیمارانی دیده شد که دارای درصد های بالای سلولهای $CD4^+$ خون محیطی بودند. تستوسترون سرم در ۵ نفر افزایش و در بقیه کاهش داشت. در ۷ نفر کاهش همزمان تستوسترون، LH و FSH و در ۵ نفر آنها افزایش استرادیول و در ۴ نفرشان افزایش پرولاکتین دیده شد. این گروه را عمدتاً کسانی تشکیل می دادند که نارسائی کبدی در آنها به اثبات رسیده بود. نتایج نشان داد که اختلالات شدید در غلظت سرمی هورمونهای مختلف در بیماران مبتلا به ایدز دیده می شود.

واژگان کلیدی: HIV، هورمونهای تیروئیدی، FSH, LH, PTH، تستوسترون، ACTH، استرادیول، کورتیزول، DHEA

مقدمه

متعدد عفونی، سیتوکینها (cytokines)، بدخیمها و به طور غیر مستقیم به علت استفاده از داروهای متعدد درمانی و پیشگیری کننده درگیر شوند، که این مهم می تواند در موارد نادری منجر به بروز علائم بالینی گردد (۱، ۲، ۳ و ۴).

در این تحقیق که به طریق کور صورت گرفت سعی شد، ضمن بررسی آزمایشگاهی نحوه عملکرد غده درون ریز و مقایسه نتایج بدست آمده با گزارشات موجود از دیگر

عفونت با ویروس نقص ایمنی انسانی (Human Immuno Deficiency = HIV) بیماری مزمن سیستمیکی می باشد که در طی آن با تضعیف تدریجی سیستم ایمنی بیمار، شاهد گرفتاری بسیاری از اعضاء و ارگانهای وی خواهیم بود (۱). غدد درون ریز نیز از این مهم مستثنی نبوده و می توانند مستقیماً به وسیله خود ویروس، عوامل

کشورها، به ارتباط بین علایم بالینی و داروهای مصرفی با یافته های فوق نیز پردازیم.

مواد و روشها

۱۵ بیمار مبتلا به ایدز که بیماری آنها به روش های Western blot، EIA و PCR تأیید شده بود، جمعیت تحت این بررسی را تشکیل می دادند.

کلیه بیماران مذکر و بالغ بوده و متوسط سن آنها ۲۳ سال (دامنه ۱۵ الی ۳۸ سال) بود. ۱۳ نفر از طریق تزریق فاکتورهای انعقادی آلوده و ۲ نفر از راه تماس جنسی مبتلا گشته بودند. ۸ نفر از بیماران در بخش عفونی بیمارستان امام خمینی بستری بوده و بقیه به صورت سرپایی در آن بخش و یا درمانگاه هموفیلی آن بیمارستان تحت درمان بودند. قبل از انجام نمونه گیری پرسشنامه ای تهیه می شد که در آن علاوه بر مشخصات فردی، علایم بالینی، نتایج معاینات، سوابق بیماری های قبلی، نوع و مدت داروهای مصرفی، سابقه تزریق کلیه فرآورده های خونی و همچنین نتایج آخرین آزمایشات تعیین درصد $CD4^+$ خون محیطی ثبت گردید.

خون گیری از بیماران ساعت ۸ صبح پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن، انجام گرفت. جهت حذف خطاهای ناشی از ترشح ریتمیک غده هیپوفیز، نمونه گیری از هر بیمار در سه نوبت و به فواصل حدود ۷ دقیقه به عمل آمد. پس از خونگیری نمونه ها به سرعت به محل انجام آزمایشات (آزمایشگاه بیمارستان ۵۰۲ ارتش جمهوری اسلامی ایران) منتقل و سرم آنها جدا گردید. از ۱۵ مرد بالغ و

سالمی که از نظر سنی با بیماران مشابهت داشتند نیز دقیقاً مانند گروه تحت بررسی، خونگیری به عمل آمد. کلیه سرماها تا زمان انجام آزمایشات در سردخانه و در دمای $20^{\circ}C$ - درجه سانتیگراد نگهداری شدند.

آزمایشهای مربوط به هر غده بصورت یکجا و در یک روز با روش های رادیوایمیونوآسی و یا IRMA و بوسیله دستگاه گاما کاتر برتهولد (Berthold) انجام گرفت. کیت های مربوط به ساخت کارخانه Kodak و یا شرکت کاوشیار بوده، و تاریخ مصرف آنها معتبر بود. با استفاده از اتوآنالیز ELAN ساخت کارخانه Eppendorf و با استفاده از کیت های شرکت ابوریحان، همراه با تغییر مقادیر هورمون پاراتیروئید (PTH)، آزمایشات کلسیم و فسفر سرم نیز به عمل آمد.

به کمک محلولهای استاندارد مربوطه، سرم کنترل های موجود در کیتها و همچنین سرم کنترل های ساخت کارخانجات Kodak و Trace اعمال کالیبراسیون و کنترل کیفی به بهترین وجهی رعایت گشته و در صورت وجود هر نوع عدم همخوانی، آزمایش مربوطه تکرار می گردید.

مقایسه بین یافته های مبتلایان به ایدز و گروه شاهد با آزمون t انجام گرفت. ارتباط بین متغیرها با ضریب همبستگی Pearson مشخص گردید.

یافته ها

در ۱۵ بیمار مبتلا به ایدز درصد $CD4^+$ مساوی $10/2 \pm 14/7$ بود و در ۱۲ نفر آنها در محدوده طبیعی (27 ± 52) کمتر بود. همانطور که در جدول ۱ مشاهده

جدول ۱- غلظت T_3 ، T_4 و TSH و نتایج آزمون جذب T_3 توسط رزین در ۱۵ بیمار مبتلا به ایدز و گروه شاهد

گروهها	T_4 (m mol/l)	T_3 (m mol/l)	T_3 RU (%)	FT ₄ I	TSH (μ U/ml)
بیماران ایدزی (n = 15)	118 ± 46*	1/6 ± 0/8	29 ± 7	32 ± 9	1/4 ± 0/6
گروه شاهد (n = 15)	93 ± 21	2/0 ± 0/5	30 ± 2	28 ± 5	1/9 ± 0/6

* نتایج هیچیک از متغیرها در مقایسه با گروه شاهد از نظر آماری معنی دار نیست.

جدول ۲- غلظت هورمونهای هیپوفیزی، هورمونهای جنسی و هورمونهای غده فوق کلیه در

۱۵ بیمار مبتلا به ایدز و افراد شاهد

P	گروه شاهد (n = ۱۵)	مبتلایان به ایدز (n = ۱۵)	غلظت سرمی هورمون
NS	۶/۹ ± ۱/۴	۱۳/۲ ± ۱۲/۵	(MIU/ml)FSH
< ۰/۰۵	۵/۶ ± ۱/۸	۱۵/۵ ± ۱۵/۶	(MIU/ml)LH
NS	۶/۲ ± ۱/۵	۴/۳ ± ۵/۲	تستوسترون ng/ml
	۳۷ ± ۷	۵۴ ± ۲۲	استرادیول pg/ml
NS	۵۵ ± ۵	۶۲ ± ۴۶	(pg/ml)ACTH
< ۰/۰۰۱	۱۹ ± ۳	۳۵ ± ۶	کورتیزول (μg/dl)
< ۰/۰۰۱	۳۲۷۵ ± ۸۳۰	۱۷۱۹ ± ۷۷۶	ng/ml DHEA
< ۰/۰۰۱	۶/۵ ± ۲/۷	۲/۷ ± ۰/۸	هورمون رشد ng/ml
	۲/۸ ± ۰/۹	۸/۷ ± ۶/۰	پرولاکتین ng/ml

وجود داشت ولی غلظت ACTH سرم تفاوتی را نشان نداد. کاهش معنی دار هورمون رشد و افزایش پرولاکتین در مبتلایان به ایدز دیده شد.

بجز ۴ نفر (۲۷٪) که گرفتار هیپرپرولاکتینمی بودند، نتایج بقیه بیماران و همچنین میانگین محاسبه شده در دامنه طبیعی قرار داشت. افزایش مقادیر پایه کورتیزول سرم در ۱۲ نفر دیده شد که در نیمی از آنها غلظت ACTH سرم نیز افزایش نشان داد. میانگین غلظت کورتیزول در بیماران افزایش یافته و حدوداً دو برابر افراد طبیعی و اختلاف از نظر آماری معنی دار بود. DHEA سرم در افرادی که دارای افزایش ACTH بودند طبیعی و در بقیه افراد کمتر از محدوده طبیعی کمتر بود. میانگین غلظت DHEA سرم در بیماران کاهش یافته و حدوداً نصف میزان افراد طبیعی و از نظر آماری اختلاف معنی داری داشت (جدول ۲). در کلیه بیمارانی که افزایش ACTH داشتند، CD4⁺ خون محیطی نیز درصد بالایی داشت.

در ۱۰ بیمار غلظت FSH و LH بالاتر از حدود طبیعی بود. در ۷ نفر از بیماران غلظت سرمی تستوسترون، FSH و LH هر سه پائین بود و در ۳ نفر از بیماران کاهش تستوسترون همراه با افزایش FSH و LH سرم بود. غلظت استرادیول در ۵ نفر از بیماران بالاتر و در بقیه در حدود طبیعی بود. از ۷ بیماری که FSH و LH سرم بود. غلظت

می شود، غلظت T₃ سرم در ۶ نفر از بیماران تحت بررسی کمتر از دامنه طبیعی بود. غلظت T₄ سرم در ۳ مورد (۲۰٪) بالا بود، ولی هر سه نفر دارای T₃ Resine Uptake پایین و لذا FT₄ طبیعی بود. غلظت TSH سرم در همه بیماران طبیعی بود. غلظت T₃ سرم در ۵ بیمار کمتر از حدود طبیعی بود، معهداً تفاوت آماری معنی داری بین گروه بیمار و شاهد و هیچیک از آزمونهای فعالیت تیروئید دیده نشد. در بیمارانی که کاهش T₃ داشتند. درصد CD4⁺ کاهش داشت. ضریب همبستگی T₃ سرم و درصد CD4⁺ برابر ۰/۸۷ (P < 0.05) بود. بجز ۲ بیمار گرفتار هیپرکلسمی، مقادیر کلسیم و فسفر سرم بقیه بیماران طبیعی بوده و مقادیر هورمون پاراتیروئید (PTH) همه آنها نیز در حد پایین دامنه طبیعی قرار داشت. میانگین فسفر بیماران مبتلا به ایدز نسبت به گروه شاهد افزایش و غلظت PTH کاهش نشان داد. همچنین رابطه مستقیمی بین غلظت PTH و درصد CD4⁺ وجود داشت (r = 0.88 و P < 0.05).
جدول ۲ غلظت هورمونهای هیپوفیزی، غدد فوق کلیه و جنسی را نشان می دهد. غلظت LH و استرادیول سرم در افراد مبتلا به ایدز افزایش معنی داری در مقایسه با گروه شاهد داشت ولی افزایش FSH و کاهش تستوسترون از نظر آماری معنی دار نبود. افزایش کورتیزول و کاهش DHEA در بیماران مبتلا به ایدز در مقایسه با گروه شاهد

استرادیول دارای کاهش همزمان تستوسترون، LH* و FSH* بودند ۵ نفر دارای استرادیول بالاتر از حدود طبیعی بوده و نسبت تستوسترون به استرادیول کاهش قابل توجهی را نشان می‌داد. همچنین ۴ نفر آنها دارای افزایش پرولاکتین بودند. این گروه را عمدتاً کسانی تشکیل می‌دادند که مبتلا به نارسائی کبدی بودند.

بحث

در بروز علائم بالینی و یافته‌های آزمایشگاهی مبتلایان به عفونت با ویروس HIV عوامل متعددی دخالت می‌کنند و از جمله آنها می‌توان از نحوه ابتلا، قابلیت سیستم ایمنی بیماران قبل و بعد از بروز عفونت، مقادیر و نوع سیتوکینهای مترشحه، نوع و مدت داروهای مصرفی، نوع و مدت ابتلا به عفونتهای نهفته و آشکار، نوع و مدت ابتلا به بدخیمیهای نهفته و یا بارز، وضعیت تغذیه و بسیاری از فاکتورهای مداخله‌گر دیگر را نام برد (۳، ۵ و ۶). به همین علت نیز گرچه مطالعات زیادی در مورد نحوه عملکرد غدد درون‌ریز آنها در سرتاسر جهان صورت گرفته ولی در بسیاری از موارد شاهد تضادهای آشکار در نتایج ارائه شده هستیم. به نظر پاره‌ای از محققان بدلائل فوق، هرگز نباید انتظار واحدی را در بیمارانی داشته باشیم که در مرحله مشابهی از عفونت قرار داشته و یا آنکه دارای مقادیر یکسان لنفوسیت‌های $CD4^+$ خون محیطی می‌باشند. به نظر آنها هر بیمار HIV^+ را باید مستقلاً و با توجه به علائم بالینی و تاریخچه‌اش مورد ارزیابی قرار داده و از مقایسه وی با دیگر مبتلایان حذر نمائیم (۵). در بیماران ما ۶ نفر از ۱۵ بیمار دارای T_3 کمتر از حدود طبیعی بودند. گرچه در مبتلایان به عفونتهای مزمن انتظار کاهش مقادیر T_3 را داریم (۷) ولی همان‌طوریکه از نتایج ۶۰ درصد بیماران نیز مشهود است، در مبتلایان به ایدز ممکن است به دلائلی چون افزایش پروتئینهای حمل و نقل کننده T_3 یا با بالا رفتن میل اتصال آنها و یا افزایش تبدیل محیطی T_4 به T_3 توسط اثر سیتوکینهای چون فاکتورهای نکروز کننده تومور (TNFS)، شاهد مقادیر نسبتاً طبیعی این هورمون باشیم (۵). در بیماران تحت این بررسی نیز چون بسیاری از گزارشات موجود (۷، ۸ و ۹)، با نقصان تدریجی

سلولهای $CD4^+$ ، مقادیر T_3 سرم نیز کاهش یافته و اگر اختلافاتی در این روند دیده می‌شود، عمدتاً باید آنرا ناشی از استفاده از درصد، بجای مقدار مطلق لنفوسیت‌های $CD4^+$ دانست که متأسفانه در این تحقیق جهت تعیین پیش‌آگهی بیماران از آن استفاده شده و حساسیت کمتری دارد.

گرچه به اعتقاد Lambert (۸)، در سیر عفونت HIV بدلائل متعددی چون خود عفونت، بالا بودن استروژنها (Estrogens)، مصرف و یا تجویز مواد مخدر (بیمار شماره ۶)، تجویز ممتد AZT) Zidovudine و غیره، ممکن است شاهد افزایش اختصاصی سنتز گلبولین متصل شونده به تیروکسین (TBG) و در نتیجه کاهش مقادیر T_3 باشیم، ولی در این بررسی اختلافی مابین میانگین بدست آمده از این آزمایش در بیماران در مقایسه با دامنه طبیعی و گروه شاهد مشاهده نشد. با وجود این در ۵ نفر از مبتلایان نتایج T_3 کاهش داشت که می‌توان آنرا ناشی از افزایش TBG دانست. از آنجائیکه میانگین مقادیر FT_4 و TSH بیماران اختلاف آماری معنی‌داری با گروه شاهد و دامنه طبیعی نداشت، می‌توان چنین نتیجه‌گیری نمود که در مجموع جز کاهش وابسته به درصد $CD4^+$ هورمون T_3 ، نکته مهمی در آزمایشات تیروئیدی مبتلایان تحت این بررسی دیده نشد.

هر چند علل مختلفی چون سوء جذب، افزایش سنتز متابولیت‌های ویتامین D، اتصال کلسیم یونیزه به پروتئینهای غیر طبیعی، کاهش منیزیم، مقاومت بافت‌ها به اثرات HIV^+ موجب هیپوکلسمی گشته و یا بر عکس، بدلائلی چون تجویز پاره‌ای از داروها (Foscarnet)، ابتلاء توأم بیمار به لنفوم یا دیگر بدخیمیهای ثانویه و بیماریهای گرانولوماتوز، با افزایش فعالیت استئوکلاستها، شاهد بروز هیپرکلسمی در آنها باشیم (۱۳، ۱۲، ۱۱، ۱۰ و ۳) ولی در مقایسه با دیگر غدد درون‌ریز، احتمال درگیری این غدد کمتر است. اگرچه در این بررسی جز افزایش کلسیم سرم در ۲ نفر، مقادیر کلسیم، فسفر و PTH بقیه بیماران در دامنه طبیعی قرار داشته و هیچ اختلال بالینی خاصی که حکایت از درگیری پاراتیروئید باشد در آنها مشاهده نگردید. در این بررسی شاهد کاهش PTH و افزایش فسفر سرم

مبتلایان بودیم و کاهش PTH با نقصان لنفوسیت‌های CD4⁺ ارتباط معنی‌داری داشت.

کاهش وزن حدود ۶۰ درصد که در سیر عفونت HIV و به خصوص مراحل نهائی آن مشاهده می‌گردد، مشابه تغییرات متابولیکی است که در فقر هورمون رشد (GH) دیده می‌شود (۳). گرچه بنظر پاره‌ای از محققان چون Oppenheim (۳)، علت اصلی این کاهش وزن را عمدتاً باید ناشی از هیپوگوناדיسم بدانیم ولی از آنجائیکه تجویز GH به تنهایی توانسته تا حد زیادی کاهش وزن را در تمام مراحل عفونت کنترل نماید (۳)، تصور بر آن است که در پروسه عفونت HIV باید به نحوی سنتز، ترشح و یا عملکرد این هورمون دچار اختلال شده باشد. در عین حال هر چند Mulligan (۳) در تحقیقات خود شاهد کاهش فاکتور رشد مشابه انسولین (IGF-1) همراه با مقادیر نسبتاً طبیعی تر GH بوده و فرضیه مقاومت بافتی را در مورد این بیماران مطرح نموده است، در تحقیقات Laue (۱۴) که بر روی کودکان HIV⁺ انجام شده، جز در یک کودک، کاهش در مقادیر IGF-1 و GH مشاهده نگشته است.

نتایج بدست آمده از این بررسی نشان دادند که هر چند میانگین GH مبتلایان در دامنه طبیعی قرار دارد و هیچ‌یک از آنها علائم خاصی را که نشانه کم‌کاری این هورمون باشد از خود بروز ندادند ولی میانگین این هورمون در بیماران تحت بررسی کمتر بود. اگرچه برطبق گزارشات موجود (۱۵) نقصان GH می‌تواند در پاره‌ای از کودکان HIV⁺ گرفتار هموفیلی موجب بروز علائم گردد ولی در ۱۳ بیمار بالغ هموفیل تحت این بررسی بجز کاهش شدید وزن، علائم خاصی دال بر نقصان این هورمون مشاهده نشد. در عین حال اختلافی نیز مابین میانگینهای این هورمون در بیماران غیر هموفیل (۸ و ۲) و گروه شاهد دیده نشد. متأسفانه امکان انجام آزمونهای تحریکی مانند تست کلونیدین و یا هیپوگلیسمی با تزریق انسولین میسر نشد تا تشخیص نهائی کمی ترشح هورمون رشد در بیماران ما به اثبات برسد.

در رابطه با هورمون پرولاکتین نتایج گزارشات، متضاد بوده و عمدتاً تابع مراحل بیماری و عوامل مداخله‌گر می‌باشد. بطور مثال هرچند به اعتقاد Dobs (۲)

Merenich (۱۵ و ۴)، مقادیر این هورمون در آغاز عفونت فرق چندانی با افراد طبیعی ندارد، ولی به نظر Croxson و Milligan (۱۶ و ۱۵)، در مراحل نهایی بیماری ممکن است شاهد افزایش و یا برعکس کاهش آن باشیم که احتمالاً ناشی از کاهش اثرات مهارى سیتوکینها می‌باشند. در این مطالعه گرچه میانگین مقادیر PRL مبتلایان در ظاهر در دامنه طبیعی قرار داشت ولی افزایش آن نسبت به گروه شاهد مشهود بود. در بررسی ما ارتباطی بین کاهش لنفوسیت‌های CD4⁺ با افزایش و یا کاهش PRL سرم بیماران نیز دیده نشد. در رابطه با علت تغییرات مقادیر سرمی PRL، هر یک از محققان دلائل خاصی را مطرح نمودند. بطور مثال Milligan و Sulliran (۱۵) علت کاهش PRL سرم مبتلایان را عمدتاً بروز Panhypopituitarism معرفی نموده و Sousan (۱۵) علت آن را کاهش لنفوسیت‌های CD4⁺ و اثرات تنظیمی آنها دانسته است. Croxson (۱۶) افزایش این هورمون را اثرات سوء اولیه و ثانویه‌ای دانسته که به خصوص در مراحل نهائی عفونت خواه توسط یک ویروس و خواه به دلائل دیگر، بر روی سیستم اعصاب مرکزی بیماران گذاشته می‌شود. اما از آنجائی که در هنگام نمونه‌گیری، هر ۴ بیمار گرفتار هیپپرولاکتینمیا، دارای اختلالات تحت بالینی (Subclinical) کبدی نیز بودند (۳۸)، درگیری این ارگان و در نتیجه کاهش قابلیت‌های سم زدائی و کاتابولیسم آنرا نیز می‌توان تا حدی مسئول افزایش این هورمون در ۴ بیمار تحت این بررسی دانست. در عین حال گرچه درصد لنفوسیت‌های CD4⁺ خون هر ۴ بیمار بسیار پائین بوده، و همه آنها پس از مدت کمی فوت نمودند ولی در هنگام بررسی، در هیچ‌یک از آنها علائم بالینی خاص که نشان‌دهنده افزایش PRL باشد، مشاهده نشد.

گزارشات موجود در مورد مقادیر کورتیزول پایه سرم افراد HIV⁺ نیز با نتایج متضاد و بسیار پیچیده‌ای توأم می‌باشد (۲، ۳، ۱۴، ۴، ۱۷، ۹، ۱۸ و ۱۹). گرچه عده‌ای آن را طبیعی و گروهی آن را کمتر از حد طبیعی یافته‌اند ولی در اکثر گزارشات، محققان با مقادیر بالای آن روبرو بودند که در اینجا نیز عمدتاً باید، مراحل مختلف عفونت و دیگر عوامل مداخله‌گر را مسئول عدم هم‌خوانی نتایج دانست.

نتایج گزارش شده بسیاری از محققان (۲۰، ۱۷، ۱۸ و ۱۹) هماهنگ است ولی در مورد علت مشاهده آنها بحث‌های فراوانی وجود دارد. متأسفانه، توانستیم آزمون CRH را در بیماران مورد بررسی انجام دهیم.

علاوه بر اثرات دیگر عوامل مداخله‌گر می‌توان ترشح ممتد سیتوکین‌ها را نیز مسئول این تغییرات دانست. در این راستا پاره‌ای از محققان چون Norbiato (۲۱ و ۲۰) و Nunez (۲۲) معتقدند که سیتوکین‌های مختلف چون اینترفرون‌های آلفا و گاما (Alfa & Gama INF)، اینترلوکین‌های ۱ و ۶ (IL-1 و IL-6) و TNF که در سیر عفونت HIV بتدریج و به میزان زیاد تولید و ترشح می‌گردند، می‌توانند موجب اختلال در محور هیپوتالاموس، هیپوفیز و آدرنال گشته و با تحریک مستقیم یا غیرمستقیم آدرنال و یا تأثیر سوء بر روی گیرنده‌های سلولی آن، موجب افزایش کورتیزول سرم و اثرات متقابلی گردند که بر روی سیستم ایمنی سلولی (CMI) القاء می‌شود (۱۸). سؤال دیگری که در رابطه با این گروه از بیماران مطرح می‌شود توجیه دلیل عدم مشاهده علائم بالینی پرکاری آدرنال است؟

Norbiato (۲۱ و ۲۰)، Merenich (۱۵) و دیگران (۳ و ۹) معتقدند که در اثر ترشح ممتد کورتیزول و سیتوکین‌های فوق‌الذکر، در مراحل انتهائی عفونت به تدریج شاهد بروز مقاومت بافتی به این هورمون خواهیم بود. به نظر آنها هم‌چنانکه در دیابت نوع II نیز دیده می‌شود، ضعف عملکرد کورتیزول در سطح گیرنده‌های سلولی نه تنها باعث افزایش مقادیر سرمی این هورمون و عدم پاسخ‌مهارى مناسب سلول‌های هیپوتالاموس و هیپوفیز می‌گردد، بلکه باعث عدم بروز علائم پرکاری فوق‌کلیه در آنها نیز خواهد شد. به عبارت کامل‌تر همانند دیابت نوع II، حتی اگر قرار باشد علائمی در این بیماران دیده شود، با وجود مقادیر بالای کورتیزول سرم باید انتظار نارسائی آدرنال و علائمی شبیه به بیماری آدیسون را داشته باشیم که این مهم در مورد یکی از بیماران خارج از این بررسی نیز قبلاً مشاهده گشته و در صورت بروز باید آن را از Panhypopituitarism افتراق داد. بجز ۵ بیمار که مقادیر سرمی DHEA غیر سولفات‌ها طبیعی داشتند، در بقیه مقادیر این هورمون کاهش

در این مطالعه گرچه کورتیزول سرم ۳ نفر از بیماران در حد اکثر دامنه طبیعی بود ولی در ۸۰ درصد بقیه موارد شاهد افزایش نسبتاً شاخص آن بودیم و در مقایسه با گروه شاهد نیز این افزایش بوضوح به چشم می‌خورد. میانگین مقادیر کورتیکوتروپین (ACTH) بیماران در مقایسه با گروه شاهد اختلاف معنی‌داری نداشت ولی در ۶ نفر از بیمارانی که دارای درصد بالایی از لنفوسیت‌های $CD4^+$ خون محیطی بودند، مقادیر ACTH سرم نیز بالا بوده است. به عبارت دیگر گرچه به علت استفاده از درصد بجای مقادیر مطلق لنفوسیت‌های $CD4^+$ در میلی‌متر مکعب خون، ارتباط نزدیک و مستقیمی بین کاهش این سلول‌ها و مقادیر ACTH در درصد‌های پایین سلولی دیده نشد ولی در درصد‌های بالا، این ارتباط را می‌توان متوجه شد. بر مبنای مقایسه توأم مقادیر کورتیزول و ACTH سرم بیماران تحت این بررسی، آنها را می‌توان به ۳ گروه طبقه‌بندی نمود: گروه اول را بیمارانی تشکیل می‌دادند که در آنها شاهد افزایش هر دو هورمون بودیم. این گروه ۴۰ درصد جمعیت تحت بررسی را تشکیل داده و درصد لنفوسیت‌های $CD4^+$ خون محیطی آنها نیز بالاتر بود. از آنجائیکه به علت استرس در اکثر التهابات و عفونت‌های مزمن شاهد مقادیر بالای کورتیزول و ACTH سرم بیماران هستیم (۳)، تفسیر یافته‌های این گروه چندان مشکل نمی‌باشد. عبارت دیگر نه تنها می‌توان بالا بودن توأم این هورمون‌ها در سرم آنها را ناشی از نیاز بالاتر بدن دانست، بلکه می‌توان به این نتیجه نیز رسید که محور هیپوتالاموس، هیپوفیز و آدرنال آنها هنوز سالم و فعال می‌باشد، چرا که غدد فوق‌کلیه با ترشح کورتیزول بیشتر هنوز قادرند، جواب مناسبی را برای مقادیر بالای ACTH بدهند. گروه دوم که ۲۰ درصد بیماران تحت بررسی را تشکیل می‌دادند، دارای حداقل ۵۰ درصد کاهش در لنفوسیت‌های $CD4^+$ بوده، مقادیر کورتیزول این گروه در حداکثر دامنه طبیعی ولی ACTH آنها در دامنه طبیعی قرار داشت. در گروه سوم که ۴۰ درصد بیماران را تشکیل می‌دادند، کاهش سلول‌های $CD4^+$ کاملاً شاخص بود. در این گروه با وجود مقادیر طبیعی یا تحت طبیعی ACTH مقادیر کورتیزول پایه سرم به‌طور شاخصی افزایش داشت. اگرچه یافته‌های فوق با

داشت و در مقایسه با گروه شاهد نیز این کاهش واضح بود. این نتایج با یافته‌های دیگر پژوهندگان نیز هماهنگی داشت (۲۲ و ۱۹). در سالهای اخیر محققان نقشه‌های زیادی را جهت DHEA در تنظیم و تقویت سیستم ایمنی قائل شده‌اند (۲۳، ۲۴، ۲۵ و ۲۶). گرچه در این بررسی جزء سولفات این هورمون اندازه‌گیری نشده و در حالت طبیعی نیز تنها ۱۰ درصد این هورمون منشاء از بیضه دارد ولی با توجه به کاهش تستوسترون بیماران که بعداً ذکر می‌گردد، مشخص می‌گردد که کم کاری بیضه‌ها در تولید این هورمون نیز در این رابطه بی‌تأثیر نبوده است. اگرچه علت اصلی کاهش سنتز DHEA آدرنال در افراد HIV⁺ هنوز کاملاً روشن نیست ولی به نظر Grinspoon (۳) و Villette (۱۹)، افزایش نیاز بدن، تحریک ممتد آدرنال توسط سیتوکینها و مختل شدن کنترل‌های هیپوتالاموس هیپوفیزی، موجب می‌گردد که در سیر عفونت HIV، غدد فوق کلیه تمام امکانات خود را برای سنتز کورتیزول بکار گرفته، و نه تنها DHEA بلکه مقادیر مینرالوکورتیکوئیدها چون دزوکسی کورتیکوسترون (Doc) و آلدوسترون سرم بیماران که در این بررسی اندازه‌گیری نشده‌اند، نیز کاهش یابند. مقادیر هورمونهای جنسی در مردان HIV⁺ نیز تابع مرحله عفونت و دیگر عوامل مداخله‌گر است. در این راستا گرچه گزارش Maggi (۵) حکایت از مقادیر طبیعی سرم در آغاز عفونت داشته و به اعتقاد Merenich (۱۵ و ۴) مقادیر آن می‌تواند در ابتدا افزایش نیز داشته باشد ولی اکثر محققان چون Dods (۲) در این مهم متفق القول هستند که با پیشرفت عفونت در ۶۰ تا ۷۵ درصد موارد، شاهد کاهش شدید مقادیر این هورمون خواهیم بود. تستوسترون سرم ۱۰ نفر از مبتلایان به شدت کاهش داشت، ولی در ۵ بیمار دیگر شاهد مقادیر بالاتر از طبیعی آن بودیم.

در مورد علت افزایش توأم این هورمونها در ابتدای عفونت HIV نظریات متعددی ارائه شده است. هر چند Martin (۲۷) افزایش میل اتصال پروتئین‌های حمل و نقل کننده هورمونهای جنسی را مسئول این یافته دانسته و معتقد است که این مهم موجب افزایش توأم گونادوتروپین‌ها و تستوسترون به همراه کاهش مقادیر آزاد سرمی این هورمون در ابتدای عفونت می‌گردد، ولی در

گزارش Lambert (۸)، تنها پروتئین حمل و نقل کننده هورمونی که احتمال اختلال آن در فرآیند عفونت HIV ذکر شده TBG بوده و ذکری از SHBG به میان نیامده است.

گرچه به خاطر کمبود امکانات، موفق به اندازه‌گیری سطح تستوسترون آزاد سرم بیماران در این بررسی نشدیم ولی با توجه به نتایج موجود، ما نیز چون Merenich (۴ و ۱۵) چنین تصور می‌کنیم که احتمالاً افزایش تحریک بیضه‌ها توسط مقادیر بالای FSH و LH و به عبارت بهتر عدم کفایت محور هیپوتالاموس هیپوفیزی در تنظیم سطح سرمی تستوسترون، و یا تحریک هیپوفیز برای تولید و ترشح بیشتر گونادوتروپین‌ها می‌توانند، دلیلی بر این یافته محسوب گردند.

هر چند عوامل متعددی (۳، ۲۸ و ۶) چون خود عفونت HIV به تنهایی، مصرف داروهای مانند کتوکونازول (Ketoconazole)، اسپرونولاکتون (Spironolactone)، سورآمین (Suramin) و مخدرها (Opiates)، پرتوهای پرانرژی X و گاما، خودایمنی، عفونتهای متعدد فرصت طلب، و یا بر طبق عقیده Grinspoon (۳) ترشح ممتد سیتوکین‌ها چون TNF می‌توانند موجب هیپوگنادیسم شوند، ولی با توجه به مقادیر گونادوتروپین‌های ۱۰ بیماری که دارای مقادیر پائین تستوسترون سرم بوده‌اند، روشن می‌گردد که این مبتلایان یک دست نبوده و در حالی که FSH و LH سه نفر از آنها افزایش دارد (۳۰ درصد موارد) در ۷ نفر بقیه شاهد مقادیر پائین هر ۳ هورمون می‌باشیم. گرچه عفونتهای هیپوتالاموس و هیپوفیز (۱۵)، مصرف داروها (۳، ۲۸ و ۶) و هم چنین از کار افتادن محور هیپوتالاموس و هیپوفیزی به علت تحریک‌های ممتد ناشی از نقصان تستوسترون (۶) را می‌توان علت کاهش هم‌زمان هر سه هورمون در ۷ بیمار فوق دانست ولی از آنجائی که در تحقیقات قبلی (۲۹) مشخص گردیده بود که ۵ نفر از آنها دارای نارسائی کبدی نیز می‌باشند و با توجه به مقادیر بالای پرولاکتین و استرادیول آنها، احتمال ارتباط این دو یافته نیز وجود دارد. به عبارت دیگر گرچه در این بررسی سطح سرمی آندروستن دیون (که بویژه در اختلالات کبدی برداشت آن

یکی از دلایل اولیه و یا ثانویه نارسائی غدد جنسی در مردان مطرح گردد. نتایج این بررسی نشان می‌دهد که اختلالات شدید در غلظت سرمی هورمونهای مختلف در بیماران مبتلا به ایدز ایجاد می‌شود که بعضی بدلیل اشکالات در انتقال و متابولیزه شدن هورمون و برخی بدلیل کاهش یا افزایش ترشح هورمونها است. این تغییرات باید در مراقبت از بیماران مبتلا به ایدز مورد نظر پزشکان قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

در خاتمه وظیفه خود می‌دانم که از همکاران صمیمانه جناب آقای دکتر صدرخانلو ریاست وقت بیمارستان ۵۰۲ نیروی زمینی ارتش جمهوری اسلامی ایران و همچنین کلیه کارکنان آزمایشگاه آن بیمارستان خصوصاً آقایان شیرازی و قاسمی که امکان انجام این مهم را برای ما فراهم ساختند، تشکر و قدردانی نمائیم.

مختل می‌گردد) اندازه‌گیری نگریدید ولی تا حدی می‌توان در پنج نفر از ۷ بیمار فوق‌الذکر افزایش PRL و استرادیول سرم را که احتمالاً بدلیل نارسائی کبدیشان رخ داده، تا حدی مسئول عدم ساخت و ترشح گونادوتروپین‌ها و در نتیجه کاهش تستوسترون در آنها دانست. هر چند در مقالات خارجی مقادیر استرادیول و PRL سرم بیماران متغیر ذکر گشته و در پاره‌ای شاهد افزایش تک‌تک و یا توأم آنها هستیم (۱۶ و ۲۲) و با وجود گزارشات متعددی که مبنی بر احتمال نارسائی کبدی در سیر عفونت HIV وجود دارد (۳۰، ۳۱، ۳۲، ۳۳، ۳۴ و ۳۵) ولی در هیچ کدام از آنها اشاره‌ای به احتمال ارتباط این دو یافته با هم نشده است. در عین حال چون تحقیقات قبلی صورت گرفته توسط ما (۳۸) نشان‌دهنده افزایش مقادیر آهن و فریتین سرم در همین بیماران بود که می‌تواند بدلائل متعددی مانند تخریب ماکروفاژها در مراحل نهائی رخ دهد (۳۶ و ۳۷) و با عنایت به این مهم که هموکروماتوز نیز می‌تواند به عنوان

REFERENCES

1. Wilson, Braunwald, et al. *Harrisons Principle of Internal Medicine Int. Ed.* 1991 Chap:264.
2. Dobs Adrian S, Dempsey Michael A, et al. Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus. *The American Journal of medicine.* march 1988; Vol: 84; 611 - 616.
3. Grinspoon Steven K, Donovan JR, Daniel S, et al. Aetiology and pathogenesis of Hormonal and metabolic disorders in HIV infection. *Baillieres Clinical Endocrinology and metabolism.* Oct. 1994; Vol: 8; No: 4, 735 - 753.
4. Merenich John A, Mcdernott Michael T, Asp Arnold A, et al. Evidence of Endocrine Involvement Early in the Course of Human Immunodeficiency Virus infection. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 1990; Vol:70, No:3;566-571.
5. Maggi Mario, Forti Gianni: Gonadal function in AIDS. *Baillieres Clinical Endocrinology and Metabolism.* Oct 1994; Vol: 8; No: 4; 849-856.
6. Wilson, Braunwald, et al. *Harrisons Principle of Internal medicine Int. Ed.* 1991; Chap: 321.
7. Lopresti, Jonathan S, Fried Jeffrey C, et al. Unique Alterations of Thyroid Hormone Indices in the Acquired emmunodeficiency syndrome (AIDS). *Annals of Internal Medicine.* 1989; 110: 970 - 975.
8. Lambert Micheal. Thyroid dysfunction in HIV infection. *Baillieres Clinical Endocrinology and metabolism.* Oct 1994; Vol: 8; No: 4. 825 - 833.
9. Raffi, francois; Drisseau, Jean-Marie, et al. Endocrine Function in 98 HIV infected patients; a prospective

- study. AIDS. 1991; Vol; 5; No:6; 729-733.
10. Bartlett JG & Belitsos PC. AIDS enteropathy clinical Infectious Disease 1992; 15: 726 - 735
 11. Desai TK, Carlson W, et al. Prevalence and clinical implications of hypocalcemia in acutely ill patients in a medical intensive care setting. American Journal of Medicine. 1988; 84: 209 - 214.
 12. Evely RS, Bonomo A, et al. Structural requirements for the action of parathyroid hormone related protein (PTHrP) on bone resorption by isolated Osteoclasts. Journal of Bone and Mineral Research. 1991; 6: 85 - 93.
 13. Grinspoon, Steven K, Bilezikian RG. Endocrine systems affected in HIV disease. AIDS Reader. 1993; 3: 194 - 202.
 14. Laue Louisa, Pizzo Phillip A, et al. Growth and neuroendocrind dysfunction in children with acquirped emmunodeficieency syndrome. The Journal of pediatrics. Oct 1990; Vol: 117, No: 4; 541 - 545.
 15. Merenich John A. Hypothalimic and pituitary function in AIDS. Baillieres clinical Endocrinology and metabolism. Oct 1994; Vol: 8, No: 4; 757-766.
 16. Croxson, Thomas S, Chapman, William E, et al. Changes in the Hypothalamic - pituitary - Gonadal Axis in Human Immunodeficiency Virus infected Homosexual men. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1989; Vol: 68; No: 2; 317 - 321.
 17. Opocher G, Mantero F. Adrenal complication of HIV infection. Baillieres Clinical Endocrinology & Metabolism. Oct 1994; Vol: 8; No:4; 769-776.
 18. Vago, Tarcisio, Clerici Mario, Norbiato Guigo. Glucocorticoids and the immune system in AIDS. Baillieres Clinical Endocrinology & Metabolism Oct 1994; Vol: 8; No: 4; 789-801.
 19. Villette JM, Bourin P, Doniel C, et al. Circadian Variations in plasma levels of Hypophyseal, Adrenocortical and Testicular Hormones in men infected with Human Immunodeficiency Virus. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1994; Vol: 70; No:3; 572-577.
 20. Norbiato Guido, Galli, Massimo, et al. The syndrome of acqueried glucocorticoid resistance in HIV infection. Baillieres Clinical Endocrinology & Metabolism. Oct 1994; Vol: 8; No:4; 777-787.
 21. Norbiato G, Bevilacqua M, et al. Cortisol resistance in Acquired Immunodeficiency syndrom. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1992; Vol: 74, No:3; 608-613.
 22. Nunez, Emmanuel A, Christeff, Nevena: steroid hormone, Cytokine, Lipid and Metabolic disturbances in HIV infection. Baillieres Clinical Endocrinology & Metabolism. Oct 1994; Vol: 8; No:4: 803-823.
 23. Lora RM, Padgett DI, et al. Dehydroepiandrosterone as an immun upregulator. Symposium pharmaco - sclinique Rous Sci. UCLAF; 1989; No: 9; 24.
 24. Orenterich N, Brind JL, et al. Age changes and sex differences in serum dehydriepoandrosterone sulfate concentration through out adulthood. J clin Endocrionl. Metab. 1984; 59:551-555.
 25. Schwartz AG. Inhibition of spontaneous breast cancer formation in female C3H (A^{wy/a}) mice by long term treatment with dehydriepoandrosterone. Cancer Res. 1979; 39:1129-1132.
 26. Schwartz AG. The effect of dehydriepoandrosterone on the rate of development of cancer & autoimunc

- processes in laboratory rodents. Basic life Sci. 1985; 35:181-191.
27. Martin ME, Benassayage C, et al. Alteration in the concentrations and binding properties of sex steroid binding protein and corticosteroid binding globulin in HIV⁺ patients. J Endocrinol. Invest 1992; 15:597-603.
28. Marzouk, Hamdy FAI, Hofland Leo J, et al. Effects of Surmin on hormone release by cultured rat anterior pituitary cells. Molecular and Cellular Endocrinology. 1990;72:95-102.
۲۹. مهبد امیر سیدعلی، محرز مینو، رسولی نژاد مهرناز و همکاران. اولین بررسی نحوه عملکرد کبد و کلیه‌های مبتلایان به عفونت HIV در ایران. گزارش در حال انتشار ۱۳۷۵.
30. Ducreux M, Buffet C, et al. Diagnosis and prognosis of AIDS related cholangitis. AIDS. Aug 1995; 9 (8): 876 - 880.
31. Farman J, Brunetti J, et al. AIDS Related cholangiopancreatographic changes. Abdom. Imaging; Sep - Oct 1994; 19 (5); 417 - 422.
32. Garcia Tsaco G, Panzini L. Bacillary peliosis Hepatis as a case of acute anemia in a patient with the acquired Immunodeficiency syndrome. Gastroenterology. Mar 1992; 102 (3): 1065 - 1070.
33. Markel IS, Good CB, et al. Chronic Pneumocystis carinii infection of the liver. J ClinGastroentrol. Jul 1992; 15(1): 55-58.
34. Osornio JS, Cortes, GP, et al. Cyclospora cayetanesis infection in patients with and with out AIDS. Biliary disease another clinical manifestation. Clin. Infect. Disease. 1995; 21:1092-1097.
35. Singh N, Yu VL, Abdominal pain and cholestatic hepatitis in an AIDS patient. Hos pract off Ed. Jul 1993; 15; 28(7); 104,107-109.
36. Gelman BB, Rodriguez Wolf MG, et al. Siderotic cerebral macrophages in the acquired immuno deficiency syndrome. Arch. Pathol. Lab. Med May 1992; 116 (5): 509 - 516.
37. Lacroix C, Said G. Muscle Siderosis in AIDS. a marker for macrophage dysfunction? N. Neurol. Jan. 1992; 239 (1): 46 - 48.
۳۸. مهبد امیر سیدعلی، محرز مینو، رسولی نژاد مهرناز و همکاران. اولین بررسی نحوه عملکرد کبد و کلیه‌های مبتلایان به عفونت HIV در ایران. گزارش در حال انتشار ۱۳۷۵.