

بررسی اثرات گاز خردل بر میزان برخی هورمونها در مجروهین شیمیایی جنگ تحمیلی عراق علیه ایران

محمد پژوهی^۱، زهیر محمد حسن^۲، فرزانه شیخ الاسلامی^۳، M.Sc.

* آدرس مکاتبه: بیمارستان شریعتی - مرکز تحقیقات غدد

** دانشگاه علوم پزشکی تربیت مدرسان - دانشکده پزشکی - گروه ایمونولوژی

*** دانشگاه علوم پزشکی تربیت مدرسان - دانشکده پزشکی - گروه بیوشیمی

مقدمه

قرن اخیر، قرن تحولات عظیم در تمامی شئون زندگی انسان، برویزه پیشرفت در قلمرو دانش و تکنولوژی نظامی است و پیدایش دو پدیده جنگ افزارهای شیمیایی و میکروبی و همچنین سلاحهای هسته‌ای به جنگها چهرهٔ وحشتناک تر و کره‌تر بخشیده است. سلاحهای فوق بدلیل داشتن توانایی انهدام قطعی بنام جنگ افزارهای تخریبی یا کشتار جمعی مشهور شده‌اند. سلاحهای شیمیایی به دلیل هزینه کم تولیدشان و همچنین عدم وجود پادزه را اختصاصی و مؤثر علیه آنها، در سالهای اخیر در جنگهای منطقه‌ای به دفعات مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در پوش و حشیانه رژیم بعضی عراق علیه میهن اسلامی مأ، این عوامل در سطح گسترده‌ای بر علیه رژیمندگان ما استفاده شد [۱].

گاز خردل (Sulfur Mustard) به سختی در آب حل می‌شود ولی در حلال‌های آلمی، چربیها، الکل، اتر، نفت، تراکلریدکرین و گازوئیل محلول است. چون خردل در چربیها محلول است بسهولت از غشاء چربی نفوذ کرده و ضایعات زیادی به موجود زنده وارد می‌کند. گاز خردل در درجه حرارت و فشار طبیعی ترکیبی پایدار و غیر قابل تجزیه است و در آب به کندی به اسید کلریدریک و تیودی گلیکول هیدرولیز می‌شود [۲].

میزان نفوذ خردل پستنگی به درجه حرارت دارد. در مطالعات آزمایشگاهی مشاهده شده است که گاز خردل نفوذ کننده از پوست در طی ۶-۳۰ دقیقه سبب ضایعاتی در

احتمالی آینده، از تابع حاصل از این تحقیق استفاده کرد.

هیپوفیز پیشین تحت تأثیر هورمون‌های هیپوتالاموس، علاوه بر ترشح تعدادی هورمون خاص، روند رشد و عمل سایر

توجه به اثر خردل بر DNA و توقف میتوز و اثرات جبران‌نایذیر آن در بافت‌هایی که میتوز سویع دارند و نیز مراجعته برخی از مصدومین به علت عقبیمی،^{۴۰} نفر از جانبازانی که از ۱-۳ سال قبل شیمیابی شده بودند، بورسی شدند.

غلظت تستوسترون سرم در دو نفر از ۴۰ نفر (۵٪/کمتر از ng/dL ۳۰۰) بود ولی متوسط غلظت تستوسترون در مصدومین شیمیابی از نظر آماری با افراد طبیعی تغییر مشخص را نشان نداد، در ۲۰٪ افراد تعداد اسپرم به کمتر از سی میلیون در میلی لیتر، کاهش یافته بود. بیوپسی بیضه در ۶ نفر از افرادی که

دچار اولیگوسپرمی بودند، آتروفی بیضه و توقف نسی بی کامل اسپرماتوزن را نشان داد. این بورسی نشان می‌دهد که اثر ترکیبات خردلی بر توقف تکثیر سلولهای اسپرماتوگی ممکن است دائمی باشد، حال آنکه اثر آن بر سلولهای لاپیدیگ مؤقتی است. غلظت گناد و تروپین‌ها و پرولاکتین در همه شیماران طبیعی و در حد افراد نرمال قرار داشت. در بورسی آزمایشات عملی آندوکرین در مصدومین با خردل [۹]، پژوهشگران بار دیگر غلظت گنادوتروپین‌ها-پرولاکتین -کورتیکوتروپین‌ها و تستوسترون را در ۱۴۶ میلی‌متر که از چند روز تا ۴ هفته قبلاً از میانش توسط شیماران شیمیابی مصدوم شده بودند، اندازه گرفتند. علایم بالینی و آزمایشگاهی مصدومین استفاده از ترکیبات خردلی را اثبات کرده بود. در برخی از مصدومین شیمیابی غلظت LH، FSH و TSH و پرولاکتین غیرطبیعی بود ولی در مقایسه با افراد طبیعی، غلظت متوسط این هورمونها، تفاوت معنی داری را نشان نداد. غلظت تستوسترون سرم در ۱۲ نفر کمتر از میزان طبیعی و متوسط آن تقریباً نصف متوسط افراد طبیعی بود (۳۶۱ در مقابل ng/dL ۶۷۶). که با توجه به طبیعی بودن غلظت گنادوتروپین‌ها، کاهش غلظت تستوسترون باید به علت اثر مستقیم خردل بر سلولهای لاپیدیگ باشد.

حمدی روچی بروجنی و قریانعلی رحیمیان در بورسی تغییرات تستهای آندوکرین در مجروحین شیمیابی جنگ ایران و عراق [۱۰] اظهار داشته‌اند که در شیماران شیمیابی غلظت تستوسترون در حدود ۳ سال پس از مجموع شدن و تعاس با مواد شیمیابی (خصوصاً خردل) کاهش می‌باید. ۶۴٪ افراد،

عدد آندوکرین را نیز تنظیم می‌کند که بر روی واکنش‌های متابولیک در سایر بافت‌های هدف تأثیر می‌گذاردند. از بین رفتن و یا کاسته شدن از عملکرد هیپوفیز پیش منجر به اختلال در عملکرد تیروئید، قشر فوق کلیه (آدرنال) و گنادها می‌گردد، از این‌رو محققین ایرانی در بورسی اثرات خردل بر بدنه مصدومین شیمیابی دو محور عمده هیپوتالاموس - هیپوفیز پیشین و گنادها و تیروئید-پاراتیروئید و آدرنال را به دقت مورد بورسی قرار داده‌اند که نتایج آن به قرار زیر است.

محور هیپوتالاموس - هیپوفیز پیشین و گنادها
عزیزی و همکاران [۷] اثر ترکیبات خردل بر غلظت تستوسترون در هفته‌های اول پس از صدمات شیمیابی سنجیدند. پژوهش‌های اولیه نشان داد که در ۱۵٪ از مصدومین فوق غلظت تستوسترون در هفته‌های اول، کمتر از میزان طبیعی است و غلظت متوسط تستوسترون آنها به حدود نصف متوسط افراد طبیعی می‌رسد (۳۶۱ در مقابل ng/dL ۶۷۶) و بواز اینکه مشخص شود غلظت تستوسترون چند روز پس از تعاس با ترکیبات خردل کاهش می‌باید، غلظت تستوسترون، LH، FSH در هشت مرد که با ترکیبات خردل مصدوم شده بودند، در هفته‌های مختلف اندازه گیری شد. ۲-۵ روز پس از تعاس با خردل، غلظت تستوسترون سرم 350 ± 172 ng/dL بود که در مقایسه با متوسط افراد طبیعی (۶۷۶ ng/dL) بطور مشخص کاهش داشت. غلظت تستوسترون در هفته‌های دوم و سوم پست‌تعییب: 377 ± 188 و 408 ± 171 ng/dL بود که تغییر فاصلی تسبیت به روزهای اول نشان نمی‌داد ولی در هفته پنجم به 277 ± 188 ng/dL کاهش یافته بود که در مقایسه با هفته‌های قبل، از نظر آماری کاهش معنی داری بود. غلظت FSH و LH اکثر موارد طبیعی بود و تغییر فاصلی نشان نمی‌داد. این بورسی اثرات شدید ترکیبات خردل را بر سلولهای لاپیدیگ در هفته‌های اول نشان می‌داد. در تحقیق دیگر [۸]، اثر ترکیبات خردل بر غلظت پرولاکتین، گنادوتروپین‌ها و بر اعمال بیضه‌ها در مصدومین شیمیابی، نشان داد که غلظت تستوسترون در هفته‌های اول پس از تعاس مصدومین شیمیابی با ترکیبات خردل کاهش می‌باید و به حدود نصف میزان طبیعی می‌رسد. با

FSH ۷/۷۶±۰/۶۱٪، افراد تستوسترون کمتر از حد طبیعی، LH ۰/۹±۰/۴٪ زیر حد طبیعی و LH کمتر از مقدار طبیعی داشتند. در ۲۰۵ مورد گروه کنترل میانگین تستوسترون ۶/۸۴±۰/۷۲ Mlu/ml FSH ۳/۹±۰/۴۳، میانگین ۶/۲۴±۰/۳۹ ng/dL و میانگین ۰/۴±۰/۰۵ Mlu/ml LH ۰/۹±۰/۱ بود. بین میانگین های تستوسترون در دو گروه بیماران و افراد کنترل تفاوت معنی داری مشاهده شد ($P < 0.05$). مطالعه فوق نشان داد که مصدومان پس از گذشت ۳ سال از مصدومیتشان به هایپوگنانادیسم هایپوگناندوتروپیک مبتلا شده اند. محققین فوق توصیه کردند در مطالعات بعدی اثر عوامل شیمیابی بر سایر محورهای هیبوفیز از جمله آدرنال و تیروئید ارزیابی شود.

پاراتیروئید - تیروئید و آدرنال

فریدون عزیزی و همکارانش [۸] اثر ترکیبات خودل را بر کورتیزول و تستهای عملی تیروئید در ۴۰ نفر از جانیازانی که از ۱-۳ سال قبل از سنجش چهار مصدومیت شیمیابی شده بودند، سنجیدند. یافته های عزیزی نشان داد که مقدار کورتیزول و تستهای تیروئید در حد طبیعی قرار دارند. در پژوهشی دیگر [۹] محققین میزان کورتیزول، تیروکسین (T₄)، تری یدوتیروئین (T₃) و جذب تری یدوتیروئین توسط رزین Resin Uptake (R.U.) را در ۱۴۶ مرد که چند روز تا ۴ هفته قبل از آزمایش توسط بیماران شیمیابی مصدوم شده بودند، اندازه گرفتند.

اندیکس T₄ آزاد (FT₄) در ۶ نفر کمتر از میزان طبیعی و متوسط آن نیز مختصراً کمتر از افراد طبیعی بود (۰/۸-۰/۱۴)، اندیکس T₃ آزاد (FT₃) در ۱۴ نفر کمتر از مقدار طبیعی و متوسط آن نیز به مرائب کمتر از افراد طبیعی بود (۰/۱۱-۰/۰۹). غلظت کورتیزول سرم در ۸ نفر بیشتر و در ۱۱ نفر کمتر از میزان طبیعی بود. متوسط کورتیزول سرم تفاوت معنی داری را در مقایسه با افراد طبیعی نشان نداد. بررسی های فوق نشان می دهد که ترکیبات خودل دارای اثرات قابل توجهی بر اعمال غدد مترشحه داخلی مانند غده فوق کلیه و تیروئید می باشد. همچنین کاهش غلظت تری یدوتیروئین سرم بیشتر مربوط به کاهش تبدیل T₄ به T₃ در

غلظت تستوسترون مباین تر از حد نرمال داشته اند. که همراه با بالا بودن LH نبوده است. کاهش فوق می تواند به دلیل بیماری مزمن یا استرس روحی- روانی مؤثر بر محور هیبوتالاموس- هیبوفیز- گنادها و یا به دلیل کمیود پروتئین ها ناقص تستوسترون (البته چون گروه کنترلی از افراد نرمال برای مقایسه در جامعه مورده نظر در اختبار نبوده است، سنجش میزان متوسط تستوسترون در جامعه مورد نظر کمتر از آمار خارجی است) باشد.

محمد فرهادی و نورج ادب مرادی از سازمان استقال حکوم ایران [۱۱]، بررسی میان مدت اثر گازهای شیمیابی بر سیستم آندوکرین را انجام دادند و طی تحقیق خود تستوسترون استرادیول، FSH، LH، جانیازان شیمیابی را طی یک سال سنجیدند و دریافتند که در میان مدت عملکرد گناندوتروپین ها تغییر نمی کنند، هرچند در مرحله حاد تغییرات خفیف مشاهده می شود. محققین ضرورت پیگیری دراز مدت سیستم آندوکرین را با توجه به اثرات دیبورس خودل بر ارگانها که گاهی تا ۲۰ سال پس از مصدومیت برگزینند یادآوری کرده و کنترل هر دو سال یکبار غدد مترشحه داخلی را یادآوری می کنند، همچنین بررسی پایداری بر روی غده پانکراس و هورمونهای غده هیبوفیز و بررسی جامع نولایی جنسی پیشنهاد می شود.

مسعود امینی و همکارانش از مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم اصفهان [۱۲] در سال ۱۳۷۷ در شهر اصفهان بر روی جانیازان شیمیابی که حداقل ۳ سال از مصدومیت شیمیابی آغاز گذشته بود، آزمونهای محور گناد- هیبوفیز را انجام دادند. برای این منظور ابتدا معاینات فیزیکی انجام شده و موارد مشکوک ابتلاء به بیماری عمومی حذف شدند. جهت مقایسه از مردانی که برای آزمایش های ازدواج مراجعت کرده بودند و بیماری خاصی نداشتند، بعنوان گروه کنترل استفاده شد. پس از استخراج نتایج، درصد فراوانی مصدومان بر حسب مقادیر مختلف آزمونهای محور گناد- هیبوفیز محاسبه شد. با استفاده از آزمونهای آماری مشخص شد که در ۱۶۸ مصدوم بررسی شده، میانگین تستوسترون ۰/۰۲ Mlu/ml FSH ۰/۰۵±۰/۳ و میانگین LH ۰/۰۴±۰/۰۶ Mlu/ml تری یدوتیروئین ۰/۰۸±۰/۰۶ ng/dL بود. بر اساس یافته های فوق

سلولهاست.

روحی بروجنی و رحیمیان در بررسی تغییرات نشایی آندوکرین (بخصوص آدنال و تیروئید) در مجموعین شیمیایی [۱۰] دریافتند که غلظت T_4 و TSH بیماران در مراحل حاد و مزمن مسمومیت تفاوت چندان بارزی با غلظت هورمون‌های فوق در افراد طبیعی نداشته است.

فرهادی و همکارانش در سازمان انتقال خون [۱۱] که بررسی میان مدت اثر گازهای شیمیایی بر میستم آندوکرین را در مدت یک سال انجام می‌دادند، اظهار داشتند که در میان مدت عملکرد غدد تیروئید، پاراتیروئید و قوق کلیه تغییر نمی‌کند گرچه در مرحله حاد تغییرات خفیفی در مقادیر T_4 و PTH و کورتیزول مشاهده می‌شود.

فرزاده شیخ‌الاسلامی از دانشگاه تربیت مدرس تهران [۱۲] طی تحقیقی به مطالعه T_4 و TSH سرم در ۷۶ نفر از جانبازان شیمیایی که حداقل ۱۱ سال از مصدومیت آنها با گاز خردل گوگردی گذشته بود، پرداخت. وی ابتدا جانبازان شیمیایی را بر اساس آین نامه تعیین شد ضایعه تفسی در جانبازان شیمیایی مورد استناد بنیاد کوثر [۱۴] به سه گروه بیماران دارای شدت ضایعه خفیف، دارای شدت ضایعه متوسط و دارای شدت ضایعه شدید تقسیم‌بندی نمود و سپس افراد فوق را با ۳۰ مرد سالم که به طور تصادفی انتخاب شده بودند و تنها شرط انتخابشان نداشتن سایقه کهیر و آرژی، بیماریهای مزمن و عقونی، مصرف نکردن سیگار و داروهای خاص بود مقایسه کرد. وی سنجش T_3 Resin Uptake، وی سنجش FT_3 سرم را به RIA و TSH سرم را به $IRMA$ و به وسیله دستگاه گاماکانتر انجام داد.

تعداد افراد در گروه خفیف ۳۰ نفر، متوسط ۲۳ نفر و شدید ۲۳ نفر بود. میانگین مقدار TT_4 سرم در گروه خفیف $4/15 \pm 2/56$ mg/dL و در گروه متوسط $4/99 \pm 2/21$ و در گروه شدید $4/77 \pm 2/22$ بود. مقدار T_3 کل سرم در گروه خفیف نسبت به گروه شاهد ($7/44 \pm 1/96$ mg/dL) افزایش یافته بود ولی در دو گروه دیگر کاهش مقدار TT_4 مشاهده می‌شد. همچنان اختلاف آماری معنی‌داری در بین گروه‌های مورد مطالعه یافت شد ($P < 0.05$). ۱/۳٪ افراد بیمار مورد

ستجش TT_4 بیش از حد طبیعی و ۲۱٪ افراد بیمار مورد سنجش TT_4 کمتر از حد طبیعی داشتند. میانگین TT_4 سرم در گروه خفیف $1/17 \pm 3/31$ ng/dL، $1/53 \pm 5/0$ در گروه متوسط $1/15/3 \pm 5/0$ و در گروه شدید $1/15/8 \pm 1/15/5$ بود که در مقایسه با میانگین TT_4 سرم گروه شاهد که در اختلاف آماری معنی‌داری را نشان می‌داد، تعداد افرادی که T_4 کل کمتر از حد طبیعی داشتند ۴٪ و کسانی که T_4 کل بیشتر از حد طبیعی داشتند ۵/۵٪ کل افراد بیمار مورد سنجش بود. میانگین FT_4 در گروه خفیف $1/18/6 \pm 0/52$ ng/dL، $1/19/5 \pm 0/48$ در گروه متوسط $1/19/4 \pm 0/45$ و در گروه شدید $1/19/0 \pm 0/40$ بود که نسبت به گروه شاهد $1/17 \pm 0/40$ ng/dL، افزایش مقدار با تفاوت آماری معنی‌داری همراه بود. تعداد افرادی که آندیکس FT_4 آنان بیش از حد طبیعی بود $6/4 \pm 5/6$ ٪ و تعداد افرادی که آندیکس FT_4 آنان کمتر از حد طبیعی بود $1/13$ ٪ کل بیماران مورد سنجش بود. میانگین FT_4 در گروه خفیف $1/16/3 \pm 0/62$ pg/ml، در گروه متوسط $1/18/0 \pm 0/86$ و در گروه شدید $1/19/1 \pm 0/90$ pg/ml بود که نسبت به گروه شاهد ($1/17/6 \pm 0/91$) افزایش معنی‌داری را نشان می‌داد، هر چند که در گروه شدید آندیکس FT_4 $1/18/0 \pm 0/90$ pg/ml بود و در مقایسه با افراد شاهد آندیکس FT_4 فقط در گروه شدید کاهش یافته بود. در جمعیت بیماران مورد سنجش هیچ فردی که آندیکس FT_4 کمتر از حد طبیعی داشته باشد، یافت نشد ولی $14/5$ ٪ افراد آندیکس FT_4 بیش از حد طبیعی داشتند.

میانگین T_3 Resin Uptake سرم در افراد گروه خفیف $31/35 \pm 2/27$ درصد، در گروه متوسط $31/77 \pm 3/39$ در گروه شدید $29/92 \pm 2/96$ درصد بود که نشان دهنده اختلاف آماری معنی‌دار و افزایش مقدار T_3 Resin Uptake در هر سه گروه بیماران نسبت به گروه شاهد بود. در جمعیت بیمار مورد مطالعه مقدار T_3 Resin Uptake کمتر از حد طبیعی وجود نداشت ولی در $7/5 \pm 3/3$ ٪ افراد مقدار آن بیش از حد طبیعی بود.

طی بررسی که درباره مقادیر TSH سرم بعمل آمد، در گروه خفیف این مقدار $1/23 \pm 1/32$ MU/ml، در گروه متوسط

۷. عزیزی فریدون، نفرآبادی ماهطلعت و آذرناال پروین. اثر ترکیبات خودی بر علطف تستوسترون سرم در هفتنهای اول پس از صدومات شبیابی. اولین گنگره بین المللی پرشکی گازهای شبیابی حنگی در ایران، دانشگاه علوم پرشکی مشهد، خلاصه مقاله ۵۲ خرداد ۱۳۷۶.
۸. عزیزی فریدون، کشاورز عابن، الباسی حسین و نفرآبادی ماهطلعت اثر ترکیبات خردل بر اعمال بضمدها در صدومین شبیابی اولین گنگره بین المللی پرشکی گازهای شبیابی حنگی در ایران، دانشگاه علوم پرشکی مشهد، خلاصه مقاله ۲۷ خرداد ۱۳۶۷.
۹. عزیزی فریدون، الباسی حسین، سهابور حمید و نفرآبادی ماهطلعت بررسی آزمایشات عملی آندوکرین در مصدومین با خردل. اولین گنگره بین المللی پرشکی گازهای شبیابی حنگی در ایران، دانشگاه علوم پرشکی مشهد، خلاصه مقاله ۵۱ خرداد ۱۳۶۷.
۱۰. روحی سروجنی، حسینی و رحیمیان فریانعلی. بررسی تغییرات نتایج آندوکرین بخصوص آدنال و تیروئید در محو حمل شبیابی حنگ اسراف و عراق. پایان نامه دکترای تحصیلی داخلی. دانشگاه علوم پرشکی اصفهان، ۱۳۷۱.
۱۱. فرهادی محمد و ادب مرادی نوروز بررسی میاد مدت الایت گازهای شبیابی بر میشم آندوکرین. مجموعه مقالات مربوط به سینه ارات حنگهای شبیابی. بیولوژیک سرانان، محیط زیست و جامعه دانشکده فنی دانشگاه تهران، صفحه ۷۷-۹۸، آذر ۱۳۷۱.
۱۲. امی مسعود و حسین پور مهرداد. عوارض دربرین گازهای شبیابی حنگی بر محور گناد-هیپوفیز پزو هش در پرشکی (محله پزو هنی دانشگاه پرشکی دانشگاه علوم پرشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، سال ۲۱، شماره ۴، صفحات ۲۷-۳۱، دی - استند ۱۳۷۶).
۱۳. شیخ الاسلامی فرزانه مطالعه TSH و سرم و پارامترهای سیستم ایمنی هرمونال در جانیازان شبیابی که حداقل ۱۱ سال از صدوموت آنها باگار خردل گذشته است. پایان نامه دوره کارشناسی ارشد بیوشیمی بالی، دانشکده پرشکی دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ۱۳۷۹.
۱۴. آین نامه تعیین شدت صاعات سیستم تنفسی در جانیازان شبیابی، مرکز رسیدگی به جانیازان شبیابی، سند ۲، ۱۳۷۷.
۱. علایی حسن. تاریخچه کاربرد جنگ افرازهای شبیابی مجموعه مقالات مربوط به سینه ارات جنگهای شبیابی، بیولوژیک سرانان، محیط زیست و جامعه، دانشکده فنی دانشگاه تهران، صفحه ۱-۱۱، آذر ۱۳۷۱.
۲. انصاری حجت‌الله. بررسی شیوع عوارض توکسیک تأثیری سلاحهای شبیابی در صدومین حنگ تحملی. پایان نامه دکترای داروساری، دانشگاه علوم پرشکی کرمان، ۱۳۷۴.
۳. داکری نیا م نمودار و علوی س. بدختیهای همانولوژیک در فریانیان جنگهای شبیابی. خلاصه مقالات پنجمین سینه ارات سالانه بارآموری بررسی عوارض میوس گازهای شبیابی حنگی، صفحه ۳۲-۳۳، استند ۱۳۷۵.
۴. ریس‌المحدثین، محمود. بررسی وضعیت ایمنی NK Cell در افرادی که در معرض گاز خردل قرار گرفته‌اند. پایان نامه کارشناسی ارشد، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ۱۳۷۵.
۵. شاکر زهرا بررسی وضعیت T Cells در افرادی که در معرض گاز خردل قرار گرفته‌اند. پایان نامه کارشناسی ارشد، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ۱۳۷۸.
۶. هوشیار ابراهیم بررسی وضعیت نوتروفیل‌ها در افرادی که در معرض گاز خردل قرار گرفته‌اند. پایان نامه کارشناسی ارشد، دانشگاه علوم پرشکی طب نظامی، پاییز و زمستان ۱۳۷۹، شماره ۳ (۳) و ۴ (۴).