مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال سوم ـ شمارهٔ ۳ ـ صفحه‌های ۲۲۲ ـ ۲۱۱ (پاییز ۱۳۸۰)

مقالهٔ مروری

اثر سلاح‌های شیمیایی بر سیستم آندوکرین

دکتر فریدون عزیزی

چکیده

اثرات مختلف سلاح‌های حاوی خردل گوگردی بر سیستم‌های تنفسی، خونی، گوارشی و اثرات آن بر پوست، چشم، تغییرات ژنتیکی و سرطان‌زایی قبلاً گزارش شده‌اند، ولی اثرات آن بر سیستم آندوکرین تا ۱۵ سال پیش ناشناخته بود. اگر چه شیمی‌درمانی سرطان‌ها با مواد مشابه در توقف اسپرماتوژنز و ایجاد نارسایی تخمدان مشخص بود، ولی این اثرات در پی مصرف مکرر مجموعه‌ای از چند داروی شیمیایی بروز می‌کند و نمی‌تواند به سلاح‌های شیمیایی تعمیم یابد. در جریان جنگ عراق علیه ایران، مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز برای اولین بار در جهان تحقیقات وسیعی برای شناخت اثرات سلاح‌های شیمیایی انجام داد. در هفتهٔ اول پس از مصدومیت شیمیایی، غلظت سرمی هورمون‌های تیروئید کاهش یافته و T_3 معکوس افزایش می‌یابد. T_4و FT_4I سه هفته بعد از حادثه افزایش می‌یابد، ولی T_3 و FT_3I تا هفتهٔ پنجم هنوز کاهش قابل توجهی دارد. غلظت TSH تغییر مهمی نشان نمی‌دهد. این تغییرات در رزمندگان با گازهای عصبی دیده نشد. تغییرات در هورمون‌های تیروئید شبیه سوختگی‌های شدید است و به علت کاهش فعالیت محور هیپوفیز ـ تیروئید و نیز کاهش تبدیل T_4 به T_3 در سلول‌های محیطی است. غلظت کورتیزول و ACTH سرم در هفتهٔ اول پس از مصدومیت افزایش می‌یابد. ACTH تا هفتهٔ پنجم همچنان افزایش می‌یابد، ولی کورتیزول بتدریج کاهش پیدا نموده و در هفتهٔ پنجم کاهش چشمگیری نشان می‌دهد. لذا در ابتدای مصدومیت، استرس شدید سبب افزایش کورتیزول و ACTH می‌شود، ولی در هفته‌های ۳ تا ۵ پس از تماس، خردل گوگردی اثرات مستقیم بر غدهٔ فوق کلیه دارد. در هفته‌های اول غلظت تستوسترون تام و آزاد و دی‌هیدرواپی‌آندروسترون به مقدار زیاد کاهش می‌یابد. سطح سرمی FSH و LH طبیعی است، ولی پاسخ آنها به GnRH ناکافی است. در سومین هفته LH و در پنجمین هفته FSH و پرولاکتین افزایش می‌یابد. غلظت این هورمون‌ها ۱۲ هفته پس از مصدومیت طبیعی است. میزان اسپرم در سال‌های پس از صدمه کاهش عمده‌ای را در بسیاری از مصدومین شیمیایی با خردل داشت و تکه‌برداری از بیضه توقف کامل یا نسبی اسپرماتوژنز را نشان داد. در مجموع اثرات سلاح‌های شیمیایی حاوی خردل گوگردی در هفته‌های اول به علت استرس شدید شبیه سوختگی است و از طرف دیگر اثرات مستقیم بر توقف تکثیر DNA در هستهٔ سلول‌ها دارد که اثرات مخرب آن در اسپرماتوژنز ممکن است برای سال‌ها باقی بماند. پیگیری فعالیت هورمونی مصدومین شیمیایی در سال‌های پس از مصدومیت بویژه کار عملی بیضه‌ها و اسپرماتوژنز توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی: سلاح‌های شیمیایی، خردل گوگردی، آزمون‌های فعالیت تیروئید، هیپوفیز، آدرنال.

مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-17]

مقدمه

سلاح‌های شیمیایی در جنگ جهانی اول به طور وسیعی مورد استفاده قرار گرفتند[۱] و عوارض چشمی, پوستی, ریوی, خونی و گوارشی آن در کتب معتبر گزارش گردید.[۲] اگرچه به علت ضایعات شدیدی که این مواد ایجاد می‌کردند, استفاده از آنها غیرانسانی تلقی شده بود و نیز توسط معاهده ۱۹۲۵ ژنو[۳] مصرف آنها ممنوع گردید, ولی تحقیقات در مورد عوامل شیمیایی جنگی, نحوهٔ استفاده از آنها و موادی که اثر آنها را خنثی می‌کنند, چند سال بعد ابتدا توسط انگلیسی‌ها و سپس آمریکایی‌ها شروع شد و تا کنون که بیش از ۷۵ سال از معاهده ژنو می‌گذرد, همچنان ادامه دارد.[۴] متأسفانه این عوامل مخرب توسط رژیم عراق در طول سال‌های جنگ تحمیلی در دفعات مختلف استفاده شد و با این که استفاده از عوامل شیمیایی توسط شورای امنیت سازمان ملل گزارش شده[۵] و دولت عراق محکوم شده بود،[۶] ولی مصرف آن همچنان ادامه یافت.

خردل گوگردی می‌تواند از دو راه در بدن انسان ضایعه ایجاد کند. تماس ممکن است فقط یک بار با مقدار زیاد این ماده اتفاق افتد و باعث بروز علایم حاد شود. این نوع مصدومیت در جریان جنگ‌هایی که عوامل شیمیایی بکار برده می‌شوند[۷] یا تماس ماهیگیران با محفظه‌های حاوی خردل گوگردی که سال‌ها قبل به دریا ریخته شده‌اند, دیده می‌شود.[۸] امکان دارد که تماس این ماده به طور مستمر باشد و عوارض مسمومیت مزمن ایجاد کند. این نوع عارضه در کارگران کارخانه‌های شیمیایی گزارش شده است که بیشتر از نوع عوارض نئوپلاستیک می‌باشد.[۹] اثرات مختلف خردل گوگردی روی سیستم‌های تنفسی, خونی, گوارشی و اثرات آن بر پوست, چشم و تغییرات ژنتیکی و سرطانزایی آن قبلاً گزارش شده‌اند،[۲،۱۰] ولی اثرات آن بر سیستم آندوکرین تا دههٔ اخیر ناشناخته بود. البته اثر سایر عواملی که Alkylating هستند و برای شیمی درمانی سرطان‌ها به کار می‌روند در توقف اسپرماتوژنز[۱۱] و ایجاد نارسایی تخمدان[۱۲] گزارش شده، ولی این اثرات در پی مصرف مکرر مجموعه‌ای از چند داروی شیمیایی بروز می‌کنند.

در جریان جنگ تحمیلی عراق علیه ایران, مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی, تحقیقات دامنه‌داری را برای شناخت اثرات سلاح‌های شیمیایی بر سیستم آندوکرین انجام داد که در نوع خود در جهان بی‌سابقه بود.[۱۳-۲۰] این تحقیقات در دو مرحله انجام گردید. یکی مرحلهٔ حاد مصدومیت با سلاح‌های شیمیایی که عمدتاً در سال‌های ۱۳۶۶ و ۱۳۶۷ انجام شد و دیگری پژوهش‌هایی که چند سال پس از مصدومیت در مجروحین جنگی به عمل آمد. این مقالهٔ مروری، اثرات سلاح‌های شیمیایی بر غدد مترشحهٔ داخلی را بازبینی می‌کند. از دو نوع سلاح عمدهٔ شیمیایی که توسط رژیم عراق علیه رزمندگان ما بکار برده شد, خردل گوگردی دارای اثرات شدید بر سیستم آندوکرین بود، ولی پژوهش‌های مرکز تحقیقات در مرحله حاد مصدومیت نشان داد، مجروحینی که از صدمهٔ اولیهٔ تماس با گازهای عصبی زنده مانده‌اند, هیچ گونه اختلالی در عملکرد غدد مترشحه داخلی ندارند.

غلظت هورمون‌های سرم در هفتهٔ اول مصدومیت

در اولین تحقیق, یافته‌های بدست آمده از اندازه‌گیری غلظت هورمون‌ها در سرم ۱۴۶ رزمنده ۱۸ تا ۵۴ ساله که با سلاح شیمیایی مصدوم شده بودند, در مقایسه با ۳۴ مرد شاهد به شرح زیر بود:[۱۳-۱۵]

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-17]

نمایه‌های T_4، T_3 آزاد و غلظت TSH سرم

نمایهٔ T_4 آزاد در ۶ نفر از مصدومین شیمیایی (۴ درصد) کمتر از حد طبیعی بود. میانگین این نمایه ۷/۴±۰/۸ در مقایسه با گروه شاهد کاهش معنی‌داری نشان داد (گروه شاهد ۸/۷±۱/۲, P<۰/۰۵). نمایهٔ T_3 آزاد در ۱۴ رزمنده (۱۰٪) کمتر از میزان طبیعی بود. میانگین این اندکس (۹۲±۲۰) از میانگین گروه شاهد (۱۳±۱۱) به طور معنی‌داری پایین‌تر بود (P<۰/۰۰۱). غلظت TSH سرم در مصدومین شیمیایی ۱/۹±۱/۷ و در گروه شاهد ۲/۰±۰/۸ میکرویونیت در میلی‌لیتر, تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (جدول ۱).

جدول ۱ـ غلظت هورمون‌ها در سرم ۱۴۶ رزمنده‌ای که با خردل گوگردی در جنگ ایران و عراق مصدوم شده بودند

آزمایش هورمونی	مصدمین (۱۴۶ نفر)	طبیعی (۳۴ نفر)	P
FT_4I	۷/۴±۱/۸	۸/۷±۱/۲	<۰/۰۵
FT_3I	۹۲±۲۰	۱۳۰±۱۱	<۰/۰۰۱
تیروتروپین(μU/mL)	۱/۹±۱/۷	۲/۰±۰/۸	NS*
کورتیزول(μg/dL)	۱۳/۷±۲۲/۷	۱۵/۱±۵/۲	NS
کورتیکوتروپین(pg/mL)	۵۴±۳۱	۳۵±۱۹	<۰/۰۰۱
تستوسترون(ng/dL)	۳۶۱±۲۵۴	۶۷۶±۲۷۳	<۰/۰۰۱
LH(mU/mL)	۹/۶±۶/۲	۸/۳±۲/۱	NS
FSH (mU/mL)	۹/۵±۶/۳	۱۰/۱±۳/۲	NS
پرولاکتین(ng/mL)	۱۰/۴±۷/۱	۱۳/۹±۵/۵	NS

* NS: از نظر آماری معنی‌دار نیست. (non-significant)

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 (۱۳/۸±۲۲/۷) در مقایسه با مقادیری که در گروه شاهد دیده شد (۱۵/۱±۵/۲ میکروگرم در دسی‌لیتر) تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. غلظت ACTH سرم در مصدومین شیمیایی بمراتب بیشتر از گروه شاهد بود (۵۴±۳۱ در مقابل ۳۵±۱۹ پیکوگرم در میلی‌لیتر, P<۰/۰۰۱).

جدول ۲ـ درصد غیرطبیعی غلظت هورمون‌ها در سرم ۱۴۶ رزمنده که با خردل گوگردی در جریان جنگ عراق علیه ایران مصدوم شده بودند

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

غلظت تستوسترون, گونادوتروپین‌ها و پرولاکتین سرم

۴۲ نفر از ۱۴۶ مصدوم شیمیایی (۲۹٪) غلظت تستوسترون پایین‌تر از ۳۰۰ نانوگرم در دسی‌لیتر داشتند (جدول ۲).

میانگین تستوسترون در مصدومین شیمیایی بمراتب کمتر از میانگین گروه شاهد بود (۳۶۱±۲۵۷ در مقابل ۶۷۶±۲۷۳ نانوگرم در دسی‌لیتر, P<۰/۰۰۱). میانگین غلظت FSH, LH و پرولاکتین سرم در مصدومین شیمیایی بترتیب ۹/۵±۶/۳ و ۹/۶±۶/۲ میکرویونیت در میلی‌لیتر و ۱۰/۴±۷/۱ نانوگرم در میلی‌لیتر و در گروه شاهد بترتیب ۱۰/۱±۳/۲, ۸/۳±۲/۱ و ۱۳/۹±۵/۵, تفاوت معنی‌داری را از نظر آماری نشان نداد (جدول ۱).

غلظت هورمون‌های سرم در هفته‌های بعد از مصدومیت

در بررسی دیگر در سال ۱۳۶۶, ۱۳ رزمنده که با سلاح شیمیایی حاوی خردل گوگردی مصدوم شده

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-17]

بودند, مورد مطالعه قرار گرفتند.[۱۶،۱۷] از روی خصوصیاتی که در مورد سلاح شیمیایی ذکر شده بود, شروع شکایت‌ها و علایم چند ساعت پس از بروز حادثه, و نیز علایم مشخصه‌ای که در پوست, چشم و دستگاه تنفسی ایجاد شده بود, مسلم شد که ماده شیمیایی, خردل گوگردی بوده است. رزمندگان ۲۱ تا ۲۲ ساله بودند که چند روز پس از تماس با ماده شیمیایی در بیمارستان‌های دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی بستری شدند. علایم چشمی و پوستی بتدریج از هفتهٔ سوم به بعد کاهش یافت، ولی هشت نفر از آنان هفته‌ها از ناراحتی تنفسی رنج می‌بردند. شکایت‌ها و علایم بالینی ناشی از گرفتاری غدد درون‌ریز وجود نداشت. خون‌گیری بین ساعت ۷ تا ۸ صبح در هفته‌های اول, سوم و پنجم پس از حادثه انجام شد.

نتایج بدست آمده از اندازه‌گیری آزمون‌های عملکردی تیروئید و تیروگلوبولین رزمندگان در هفته‌های اول, سوم و پنجم در جدول (۳) آورده شده است. در هفتهٔ اول پس از تماس با خردل گوگردی, شاخص‌های آزاد تیروئید, در مقایسه با افراد طبیعی, کاهش نشان می‌داد. FT_4I در رزمندگان ۱/۴±۶/۸ و در افراد طبیعی ۱/۲±۸/۷ ($P<۰/۰۰۱$) و FT_3I در رزمندگان ۱۹±۱۰۰ و در افراد طبیعی ۱۱±۱۳۰ ($P<۰/۰۱$) بود. غلظت rT_3 (T_3 معکوس) افزایش یافته بود: در رزمندگان ۱۰±۳۱ و در افراد طبیعی ۶±۲۴ نانوگرم در دسی‌لیتر ($P<۰/۰۰۱$). غلظت سرمی TSH و تیروگلوبولین طبیعی بود. در دو نفر از سه رزمنده‌ای که آزمون TRH در آنان انجام شده بود, افزایش TSH پس از تزریق TRH ناچیز (۴/۹ و ۱/۴ میکرویونیت در میلی‌لیتر) و در یک نفر ۱۲/۲ میکرویونیت در میلی‌لیتر, یعنی طبیعی بود.

در هفتهٔ سوم پس از مصدومیت شیمیایی, شاخص‌های آزاد تیروئید, نسبت به هفتهٔ نخست, افزایش با اهمیتی را نشان دادند. FT_4I از ۱/۴±۶/۸ به ۲/۱±۹/۲ ($P<۰/۰۲۵$) و FT_3I از ۱۹±۱۰۰ به ۱۹±۱۱۳ ($P<۰/۰۵$) افزایش یافته بودند و غلظت rT_3 از ۱۰±۳۱ به ۶±۲۴ نانوگرم در دسی‌لیتر ($P<۰/۰۲۵$) کاهش نشان داد. در این زمان, غلظت TSH از ۱/۴±۲/۰ در هفتهٔ اول به ۰/۹±۱/۶ میکرویونیت در میلی‌لیتر ($P<۰/۰۵$) کاهش یافت.

پنج هفته پس از تماس با خردل گوگردی, FT_4I بار دیگر کاهش و TSH کمی افزایش یافت. در این زمان, مقادیر FT_4I و TSH, نسبت به هفتهٔ اول تفاوت با اهمیتی را نشان نداد. هر دو نمایهٔ آزاد هورمون‌های تیروئید, نسبت به افراد طبیعی, کاهش داشت، ولی rT_3 تفاوت با اهمیتی را نشان نداد. غلظت تیروگلوبولین سرم در طول این بررسی طبیعی بود.

در هفتهٔ اول مصدومیت, غلظت کورتیزول و ACTH سرم افزایش قابل توجهی را نشان دادند. کورتیزول در مصدومین ۹±۲۱ و در افراد طبیعی ۵±۱۵ میکروگرم در دسی‌لیتر ($P<۰/۰۱$) و ACTH در مصدومین ۲۴±۶۳ و در افراد طبیعی ۱۹±۳۵ پیکوگرم در میلی‌لیتر ($P<۰/۰۰۱$) بود. ACTH هشت نفر از ۱۳ رزمنده بالاتر از ۶۰ پیکوگرم در میلی‌لیتر بود. غلظت ACTH تا هفتهٔ پنجم همچنان افزایش نشان داد (جدول ۴), در حالی که غلظت کورتیزول در هفتهٔ سوم کاهش یافت و در هفتهٔ پنجم به کمترین میزان رسید. در این زمان, میزان کورتیزول ۵±۷ میکروگرم در دسی‌لیتر بود که این غلظت برای ساعت ۸ صبح این هورمون پایین است. در مقایسه با غلظت کورتیزول در افراد طبیعی و نیز در هفتهٔ اول پس از تماس, کاهش کورتیزول از نظر آماری با اهمیت بود ($P<۰/۰۰۱$). در هفتهٔ پنجم

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-17]

فقط یک نفر از ۱۳ رزمنده غلظت کورتیزول بالای ۱۰ میکروگرم در دسی‌لیتر (حداقل کورتیزول طبیعی در ساعت ۸ صبح) داشت, در حالی که ۶ نفر از رزمندگان دارای ACTH بالای ۶۰ بوده, متوسط غلظت ACTH در گروه رزمنده ۴۲±۶۲ پیکوگرم در میلی‌لیتر بود.

جدول ۳ـ شاخص‌های هورمون‌های آزاد تیروئید و غلظت rT3 و TSH در ۱۳ رزمنده در هفته‌های اول, سوم و پنجم پس از مصدومیت با خردل گوگردی

آزمایش	هفته‌های پس از تماس			افرادطبیعی
	۱	۳	۵	(۳۴ نفر)
FT4I	۶/۸±۱/۴*	۹/۱±۲/۱†	۶/۴±۱/۳*	۸/۷±۱/۲
FT3I	۱۰۰±۱۹*	۱۱۳±۱۹*	۱۱۲±۱۴*	۱۳۰±۱۱
rT3 (ng/dL)	۳۱±۱۰‡	۲۴±۶*	۲۶±۶*	۲۴±۶
TSH (μU/mL)	۲/۰±۱/۴	۱/۶±۰/۹§	۲/۶±۰/۸۴	۲/۰±۰/۸
تیروگلوبولین (ng/mL)	۳۳±۳۹	۳۳±۲۳	۳۱±۲۳	۳۶±۱۹

در مقایسه با افرد طبیعی: * P<۰/۰۰۱, ‡ P<۰/۰۱

در مقایسه با هفتهٔ اول: † P<۰/۰۲۵ و § P<۰/۰۵

جدول ۴ـ غلظت کورتیزول و ACTH سرم در ۱۳ رزمنده در هفته‌های اول, سوم و پنجم پس از مصدومیت با خردل گوگردی

آزمایش	هفته‌های پس از تماس			افرادطبیعی
	۱	۳	۵	(۳۴ نفر)
کورتیزول (μg/dL)	۲۱±۹*	۱۵±۵	۷±۵†	۱۵±۵
ACTH (pg/mL)	۶۳±۲۴*	۵۵±۲۶*	۶۲±۴۲*	۳۵±۱۹

در مقایسه با افراد طبیعی: * P<۰/۰۱,

در مقایسه با هفته اول: † P<۰/۰۰۱

اثر سلاح شیمیایی خردل گوگردی بر تولید مثل

در بررسی دیگری که به منظور بررسی اثر سلاح‌های شیمیایی بر سیستم تولید مثل انجام شده, پژوهش در دو مرحله طراحی شد:

الف) غلظت هورمون‌های سرم در ۳۰ مرد ۲۰ تا ۳۸ ساله در سه ماه اول پس از مصدومیت اندازه‌گیری شد. از این تعداد, در ۱۶ نفر بررسی به طور کامل انجام شد و بقیه یا زودتر از بیمارستان مرخص شدند یا فوت کردند.[۱۸،۱۹]

ب) بررسی فعالیت بیضه‌ها چند سال پس از مصدومیت در همهٔ مصدومانی که برای بررسی مجدد مراجعه می‌کردند, انجام شد. ۴۲ بیمار بین ۱۸ تا ۳۷ ساله, یک تا سه سال پس از تماس با سولفور موستارد مراجعه کردند.[۲۱] همهٔ رزمندگان, در چند هفته اول در پوست, چشم و دستگاه تنفسی اثرات مسمومیت 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 موستارد 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 ثانویهٔ جنسی و اندازه بیضه‌ها طبیعی بود.

در بررسی الف, نمونه‌های خونی در هفته‌های اول, سوم, پنجم و دوازدهم بعد از مصدومیت گرفته شد. غلظت تستوسترون تام[i] و آزاد دی‌هیدرواپی‌آندروسترون سولفات (DHEA-s), FSH, LH, پرولاکتین و α–OH ۱۷ پروژسترون توسط کیت‌های تجارتی تعیین گردید. در ۵ بیمار, در هفتهٔ اول تماس, آزمون GnRH با تزریق درون سیاهرگی ۱۰۰ میکروگرم انجام شد.

در بررسی ب, نمونهٔ خونی برای انجام آزمایش‌های هورمونی و نمونهٔ اسپرم بعد از حداقل

i- Total testosterone

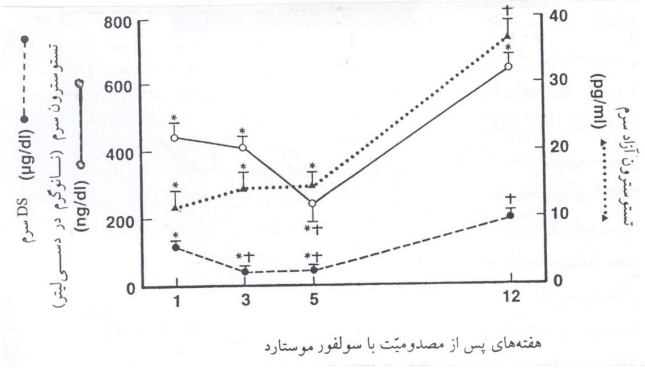
[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-17]

۴ روز دوری از انزال گرفته شد و از ۱۴ مردی که دچار اولیگوسپرمی بودند، ۶ نفر برای تکه‌برداری از بیضه‌ها داوطلب شدند.

بررسی الف

همان گونه که در نمودار (۱) دیده می‌شود، در غلظت تستوسترون تام و آزاد سرم و DHEA-s در هفته‌های اول تا پنجم مصدومیت، کاهش چشمگیری مشاهده می‌شود. در هفتهٔ اول تستوسترون تام نسبت به افراد طبیعی کاهش با اهمیتی پیدا کرد (۱۳۲±۴۴۱ در مقابل ۲۴۵±۷۷۳ نانوگرم در دسی‌لیتر؛ P<۰/۰۰۱). غلظت تستوسترون چهار نفر از ۱۶ مصدوم (۲۵ درصد) کمتر از حداقل میزان طبیعی یعنی ۳۰۰ نانوگرم در دسی‌لیتر بود. در هفتهٔ سوم تغییر عمده‌ای به وجود نیامد، ولی در هفتهٔ پنجم پس از تماس, میزان تستوسترون کاهش بیشتری یافت و به ۱۶۵±۲۳۷ رسید. این میزان از مقدار تستوسترون هفته اول به طور معنی‌داری کمتر بود (P<۰/۰۰۱). غلظت تستوسترون ۱۱ نفر از ۱۶ بیمار (۶۹٪) کمتر از ۳۰۰ نانوگرم در دسی‌لیتر بود. در هفتهٔ دوازدهم میزان تستوسترون سرم به ۲۴±۶۴۰ افزایش یافته و از نظر آماری, نسبت به مقدار طبیعی, تفاوت عمده‌ای را نشان نمی‌داد.

میانگین تستوسترون آزاد سرم در هفتهٔ اول نسبت به افراد طبیعی کاهش قابل توجهی نشان داد (۹/۷±۲۵/۵ در برابر ۱۱/۲±۳۵/۵ میکروگرم در میلی‌لیتر، P<۰/۰۵). تستوسترون آزاد سرم تا هفتهٔ پنجم کاهش با اهمیتی پیدا نکرد و در هفتهٔ دوازدهم به حدود طبیعی افزایش یافت و میانگین آن به ۸/۵±۳۸/۲ رسید. غلظت DHEA-s سرم نیز در هفته اول, نسبت به مقدار طبیعی ۳۷±۲۰۷ میکروگرم در دسی‌لیتر کاهش داشت (۵۶±۱۱۰؛ P<۰/۰۰۱). در هفته‌های سوم و پنجم غلظت DHEA-s کاهش بیشتری یافت و به حداقل ۲۵±۳۷ میکروگرم در دسی‌لیتر که حدود ۱۸٪ میانگین افراد طبیعی بود. در هفتهٔ دوازدهم غلظتDHEA-s افزایش پیدا کرد و به حد طبیعی رسید. در جدول (۵), تغییرات سایر هورمون‌ها دیده می‌شود. ۱۷α –OH پروژسترون از ابتدا طبیعی بود و در طول سه ماه تغییری نکرد. غلظت هورمون‌های FSH, LH و پرولاکتین در هفتهٔ اول پس از تماس طبیعی بودند. غلظت LH در هفتهٔ سوم و FSH و پرولاکتین در هفته پنجم پس از مصدومیت دگرگونی مختصری پیدا کردند که از نظر آماری با اهمیت بود.



*P<۰/۰۰۱ در مقایسه با افراد طبیعی

† P<۰/۰۰۱ در مقایسه با نتایج هفته اول مصدومیت

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

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-17]

جدول ۵) غلظت ۱۷α–OH پروژسترون, FSH, LH و پرولاکتین در ۱۶ مصدوم شیمیایی با سولفور موستارد و ۳۴ مرد طبیعی

افراد طبیعی		مصدومان شیمیایی در هفته‌های پس از تماس با سولفور موستارد			
		۱	۳	۵	۱۲
۱۷α–OH پروژسترون (µg/dL)	۰/۸۱±۰/۷۲	۱/۰۱±۰/۴۸	۰/۷۲±۰/۳۸	۰/۹۰±۰/۸۵	۰/۸۶±۰/۶۳
FSH(mU/mL)	۱۰/۱±۳۰/۲	۹/۱±۴/۶	۱۲/۱±۵/۶	۱۶/۰±۷/۶*†	۱۲/۰±۴/۲
LH(mU/mL)	۸/۱±۲/۱	۸/۵±۵/۵	۱۲/۶±۴/۹‡	۱۱/۸±۴/۷	۹/۱±۳/۸
پرولاکتین(ng/mL)	۱۳/۹±۵/۵	۹/۸±۶/۴	۱۰/۲±۸/۹	۱۵/۷±۵/۴‡	۱۲/۶±۵/۳

*P<۰/۰۰۱ در مقایسه با افراد طبیعی

† P<۰/۰۰۱ و ‡ P<۰/۰۵ در مقایسه با نتایج هفته اول

اثر تزریق GnRH بر غلظت سرمی FSH و LH در ۵ بیمار در هفته اول تماس با خردل گوگردی در جدول (۶) آورده شده است. GnRH در گونادوتروپین‌ها افزایش قابل توجهی ایجاد نکرد. میانگین افزایش FSH ۱/۵±۱/۹ و LH ۳/۶±۴/۲ میلی‌یونیت در میلی‌لیتر بود. فقط در یکی از بیماران جواب LH در حد طبیعی بود.

بررسی ب

در مردانی که یک تا سه سال پس از تماس با خردل گوگردی مراجعه کردند، غلظت تستوسترون, FSH، LH و پرولاکتین طبیعی بود. متوسط تعداد اسپرم ۸۳±۸۴ و دامنه آن از صفر تا ۳۲۸ میلیون سلول در میلی‌لیتر بود. تعداد اسپرم ۲۸ بیمار بالای ۳۰ میلیون (۸۳±۱۱۵) و ۱۴ نفر کمتر از ۳۰ میلیون (P<۰/۰۰۱؛۱۴/۹±۹/۴) بود. همان طوری که در جدول (۷) دیده می‌شود, غلظت هورمون‌ها در دو گروه تفاوت با اهمیتی را نشان نداد. از ۲۸ بیماری که تعداد اسپرم بالاتر از ۳۰ میلیون در میلی‌لیتر 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 اولیگواسپرمی داشتند، بالاتر بود (۹/۷±۱۳/۹ در برابر ۷/۸±۷/۴ میلی‌یونیت در میلی‌لیتر؛ P<۰/۰۵)، ولی غلظت‌های تستوسترون, LH و پرولاکتین تفاوت معنی‌داری نداشتند.

در ۶ مرد مبتلا به اولیگوسپرمی که برای تکه‌برداری از بیضه داوطلب شدند, در نمونه‌های آسیب‌شناسی توقف کامل یا نسبی اسپرماتوژنز دیده شد. دو نفر از ۶ بیمار دارای FSH بالاتر از ۲۰ میلی‌یونیت در میلی‌لیتر بودند. غلظت تستوسترون در همهٔ آنان طبیعی بود.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-17]

جدول ۶ـ غلظت FSH و LH سرم قبل و پس از تزریق درون سیاهرگی GnRHدر ۵ مصدوم شیمیایی با سولفور موستارد

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

* از نظر آماری, قبل و پس از تزریق, تفاوت معنی‌دار نیست.

بحث و نتیجه‌گیری

این بررسی‌ها اثر سلاح‌های شیمیایی حاوی سولفور موستارد را بر فعالیت برخی از غدد درون‌ریز مورد مطالعه قرار داده‌اند. یافته‌های مهم این بررسی‌ها کاهش هورمون‌های تیروئید و افزایش T_3 معکوس و ACTH در هفتهٔ اول, افزایش FT_4I و TSH در هفتهٔ سوم, استمرار افزایش ACTH تا هفتهٔ پنجم و کاهش قابل توجه کورتیزول در هفته‌های چهارم و پنجم پس از مصدومیت با سلاح‌های شیمیایی حاوی خردل گوگردی است. بعلاوه کاهش شدید تستوسترون تام و آزاد و DHEA-s در هفته‌های اول, و اولیگوسپرمی, یک تا سه سال پس از مصدومیت شیمیایی مشاهده گردید.

تغییرات هورمونی ناشی از گاز خردل به علت عوامل محیطی منطقه و یا استرس جنگ نبوده است, زیرا در رزمندگانی که با گازهای عصبی مصدوم نشده بودند, هیچ گونه اختلالی در غلظت هورمون‌های مختلف مشاهده نشد.[۱۴] کاهش شاخص‌های هورمون‌های آزاد تیروئید در این نوشتار مانند تغییراتی است که قبلاً در بسیاری از شرایطی که در کار تیروئید اختلالی وجود ندارد, مانند گرسنگی, بیماری‌های حاد و صعب‌العلاج و نیز در بیمارانی که سوختگی شدید دارند, گزارش شده است.[۲۵-۲۲] افزایش rT_3 مختصرتر از کاهش شدید FT_3I است و چون FT_4I نیز کاهش یافته, مبین این ادعا است که پس از مصدومیت با خردل نه تنها کاهش تبدیل محیطی T_4 به T_3 وجود دارد، بلکه ترشح هورمون‌ها از غده تیروئید نیز کاهش یافته است. اگر این کاهش به علت کم‌کاری اولیه تیروئیدی بود, TSH سرم باید افزایش می‌یافت. زیرا تغییرات مختصر در ترشح هورمون‌های تیروئید سبب بالا رفتن TSH می‌شود.[۲۶] بنابراین باید فرض کرد که ترشح TSH از هیپوفیز کاهش یافته و با توجه به کاهش هورمون‌های تیروئید جواب طبیعی نداشته است. در واقع, عدم جواب طبیعی TSH به تزریق TRH در دو نفر از سه رزمنده, این فرضیه را قوت می‌بخشد. بسیاری از تغییرات یاد شده شبیه اختلال‌هایی است که در سوختگی‌های شدید گزارش شده است. در

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-17]

جدول ۷ـ غلظت تستوسترون, LH, FSH, پرولاکتین و تعداد اسپرم در مصدومان شیمیایی یک تا سه سال پس از تماس با سولفور موستارد

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

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

سوختگی‌ها نیزغلظت T_4 و T_3 کاهش و rT_3 افزایش می‌یابد.[۲۳-۲۵] غلظت TSH و واکنش آن به تزریق TRH اغلب طبیعی ولی در موارد شدید کاهش نشان داده است.[۲۷]

توجیه دگرگونی‌هایی که پس از هفتهٔ نخست در هورمون‌های تیروئید پدید می‌آید, ساده نیست. کاهش rT_3 و افزایش FT_3I نمایانگر آن است که متابولیسم محیطی T_4 به حد طبیعی باز می‌گردد. افزایش FT_4I و کاهش TSH در هفتهٔ سوم نشانه‌ای از فعال شدن محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز در ترشح TSH و فعالیت بیشتر تیروئید می‌باشد، ولی در هفتهٔ پنجم T_4 و TSH مجدداً به مقادیری مشابه هفته اول برمی‌گردند، در حالی که در T_3 و rT_3 تغییری دیده نمی‌شود. مجموعهٔ این تغییرات ممکن است به علت اثر دوباره خردل گوگردی در محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز ـ تیروئید باشد.

افزایش کورتیزول در برخی مصدومین و ACTH در همهٔ آنها در هفته اول پس از تماس با خردل گوگردی به احتمال زیاد به علت استرس و شبیه یافته‌هایی است که در سوختگی‌های شدید بروز می‌کند.[۲۵,۲۸] مقادیر بالای ACTH در هفته‌های بعد نیز در این بیماران که دچار ناراحتی‌های عمومی (سیستمیک) فراوان و استرس‌زا بوده‌اند قابل توجیه است, ولی کاهش کورتیزول در هفته‌های سوم و پنجم, در حضور مقدار زیاد ACTH نمایانگر اثر مستقیم خردل بر غده فوق کلیوی است.

غلظت تستوسترون تام سرم در هفتهٔ اول به نصف و در هفتهٔ پنجم, به حدود یک سوم غلظت تستوسترون افراد طبیعی رسید. مقدار تستوسترون آزاد سرم نیز در هفتهٔ اول کاهش داشت، ولی این کاهش بمراتب کمتر از سقوط تستوسترون تام سرم بود؛ به علاوه 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 هفتهٔ اول به بعد بوده است, اگرچه اندازه‌گیری و تخمین میزان SHBG می‌توانست این نظر را به اثبات برساند, توجیه کاهش هورمون‌های آندروژن پس از مصدومیت با سلاح‌های شیمیایی دشوار است. به نظر می‌رسد کاهش تستوسترون تام و آزاد سرم در روزهای اول پس از تماس، به علت کاهش

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-17]

فعالیت سلول‌های لیدیگ بیضه‌ها باشد. میزان طبیعی گونادوتروپین‌ها در ابتدا و سپس افزایش مختصر ولی از نظر آماری با اهمیت LH و FSH در هفته‌های سوم تا پنجم, فرضیه کاهش فعالیت هورمونی بیضه‌ها را تأیید می‌کند. افزایش پرولاکتین در هفتهٔ پنجم به احتمال زیاد ناشی از وضعیت بالینی استرس‌زا با درگیری سیستم‌های مختلف بدن بوده است.

در جریان جنگ اول جهانی مشخص شد که موستاردها در بافت‌های گوناگون بدن انسان اثرات سمی بر جای می‌گذارند.[۲۹] بررسی اثرات نیتروژن موستارد 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 موستارد را به عنوان تنها داروی شیمی درمانی استفاده کرده بودند[۳۰] و نیز در تجربیات حیوانی[۳۱،۳۲] گزارش شد. اثرات مواد شیمیایی, از جمله نیتروژن موستارد بر باروری و فعالیت گونادها بررسی شده‌اند؛[۳۳،۳۴] ولی در همه تجربه‌های انسانی, نیتروژن موستارد به همراه سایر مواد Alkylating برای ماه‌ها بصورت سیکلیک به عنوان شیمی درمانی مخلوط مصرف شده است, در حالی که تماس با سلاح‌های شیمیایی فقط یک بار اتفاق می‌افتد و چند ثانیه تا چند دقیقه طول می‌کشد. اثر نیتروژن موستارد بر تستوسترون سرم تا به حال گزارش نشده، ولی در یک مطالعه که تعداد زیادی از مواد شیمیایی, از جمله نیتروژن موستارد تحت عنوان شیمی درمانی استفاده شده بود, میزان تستوسترون سرم طبیعی گزارش شد.[۳۴]

کاهش تستوسترون سرم در ضربه‌های سر, صدمات متعدد بدن, استرس جراحی, و پس از تجویز مواد مخدر و استروئیدها اتفاق می‌افتد.[۳۵،۳۶] 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.[۳۷،۳۸] پس از سوختگی شدید در هفتهٔ اول میزان تستوسترون‌تام سرم کاهش یافته, سه تا ۱۸ ماه پس از سوختگی به میزان طبیعی باز می‌گردد.[۳۵،۳۹] کاهش DHEA-s نیز در سوختگی گزارش شده است.[۳۸،۴۰] غلظت طبیعی یا افزایش مختصر FSH که در این نوشتار به آن اشاره شد, با آن چه که در سوختگی گزارش شده متفاوت است. زیرا در سوختگی‌ها FSH سرم معمولاً پایین است.[۳۷،۳۹،۴۱،۴۲] همچنین عدم جواب به GnRH در سوختگی دیده نمی‌شود و معمولاً LH پس از تزریق GnRH افزایش می‌یابد.[۳۹] آنچه که مسلم است مجموعه‌ای از غلظت طبیعی گونادوتروپین‌ها, کاهش تستوسترون تام و آزاد و کاهش جواب گونادوتروپین‌ها به GnRH نشان می‌دهد که سولفور موستارد 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 موستارد نشانهٔ اثرات سویی است که امکان دارد سلاح‌های شیمیایی بر دستگاه تولید مثل مردان بر جای گذارد. از ۴۲ بیمار, ۱۴ نفر (۳۰٪) افرادی که به دلایل دیگر پزشکی مراجعه کرده بودند, کاهش اسپرم داشتند؛ معهذا به نظر نمی‌رسد که شیوع

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-17]

اولیگوسپرمی در مجروحان شیمیایی در این حد باشد. چون مجروحانی که مراجعه نکردند و قطعاً علایم ناراحتی‌های دیگر را نداشتند، مورد بررسی قرار نگرفتند. اکثر مصدومان شیمیایی پس از عوارض حاد هفته‌های اول کاملاً بهبود می‌یابند. زیادی وقوع اولیگوسپرمی در بیماران ما, نشانهٔ شدت عارضه ناشی از تماس با سولفور موستارد بوده و اغلب آنان از گرفتاری دستگاه تنفسی ـ به میزان متوسط تا شدید ـ رنج می‌بردند.

عوارض سمی سولفور موستارد را ابتدا به علت اثر آن در هیدرولیز و آزاد شدن اسیدکلریدریک آزاد, یا تشکیل مواد زاید یا اثر روی آنزیم‌های متعدد سلولی می‌دانستند.[۴۳] ولی به نظر می‌رسد که مواد Alkylating بیشتر اثرات سوء خود را از راه متوقف کردن تکثیر DNA در هسته سلولی ایجاد می‌کنند.[۴۴] به احتمال زیاد اثرات خردل گوگردی بر غدد درون‌ریز به علت اثر این ماده بر DNA است, زیرا مواد Alkylating علاوه بر اثرات زیادی که بر اجزای مختلف سلول, بخصوص میتوکندری و آنزیم‌ها دارند از تکثیر DNA جلوگیری می‌کنند.[۲۰] این اثر در سلول‌هایی که فعالیت زیاد دارند ـ مانند سلول‌های غدد درون‌ریز ـ بیقین عملکرد یاخته را دچار اختلال‌های شدید می‌کند.

References

1. International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man: some aziridines, N-, S- and O-mustards and selenium. Vol 9. Lyon: IARC 1975.
2. Goodman LS, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. 2nd ed. New York, McMillan, 1995; p 1415.
3. Geneva Protocol of 1925. Prohibition of the use in war of asphyxiating poisonous or other gases, and of bacteriological method of warfare. United Nations. New York, U.S.A.
4. Editorial Chemical and bacteriological weapons in the 1980s. Lancet. 1984; 2:141-3.
5. UN Security Council. Report of specialists appointed by the secretary General, 1984, paper no S/16433.
6. Note by the president of the Security Council. 1986, paper no S/17932.
7. Dienstbier Z. Late effects of use of nuclear and certain chemical weapons in man. Med War. 1985; 1:25-30.
8. Dahl H, Gluud B, Vangsted P, Norn M. Eye lesions induced by mustard gas. Acta Ophthalm 1985; 63 (Suppl): 30-1.
9. Easton DF, Peto J, Doll R. Cancers of the respiratory tract in mustard gas workers. Br J Ind Med. 1988; 45:652-9.
10. Wada S, Miyanishi M, Nishimoto Y, Kambe S, Miller RW. Mustard gas as a cause of respiratory neoplasia in man. Lancet. 1968; 1:1161-3.
11. Miller DG. Alkylating agents and human spermatogenesis. JAMA. 1971; 217:1662-5.
12. Warne GL, Fairley KF, Hobbs JB, Martin FI. Cyclophosphamide-induced ovarian failure. N Engl J Med. 1973; 289:1159-62

۱۳. عزیزی ف, الیاسی ح, سهراب‌پور ح، و همکاران. اثر خردل گوگردی بر غلظت هورمون‌ها در سرم مصدومین شیمیایی. مجلهٔ دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. سال یازدهم, صفحه ۹۷, ۱۳۶۶.

14. Azizi F, Jalali N, Nafarabadi M. The effect of chemical weapons on serum concentrations of various hormones. Iranian J Med Sci 1989; 14: 46-50.
15. Azizi F, Elyasi H, Sohrabpour H. et al. Serum concentrations of various hormones following exposure to chemical weapons containing sulfur mustard. Med J IRI 1989; 3: 105-107.

۱۶. عزیزی ف و همکاران. غلظت هورمون‌های تیروئید, هیپوفیز و کورتیزول پس از مصدومیت شیمیایی. مجلهٔ دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی, سال هفدهم, شماره ۱ و ۲ , صفحه ۱۷, ۱۳۷۲.

17. Azizi F, Amini M, Arbab P. Time course of changes in free thyroid indices, rT3, TSH, cortisol and ACTH following exposure to sulfur mustard. Exp Clin Endocrinol. 1993; 101:303-6.
18. Azizi F, Elyasi H, Jalali N, Nafarabadi M: Transient decreased serum testosterone after exposure to mustard gas. Med J IRI 1990; 4:191-195.

۱۹. عزیزی ف و همکاران: اثرات سلاح‌های شیمیایی حامل سولفورموستارد بر دستگاه تولیدمثل. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی, سال شانزدهم, شماره ۱ و ۲, صفحه ۷, ۱۳۷۱.

20. Azizi F, Keshavarz A, Roshanzamir F, Nafarabadi M. Reproductive function in men following exposure to chemical warfare with sulphur mustard. Med War. 1995; 11:34-44.
21. Portnay G, O'Brien J, Bush JE, Vagenakis A, Azizi F, Arky R, et al. Effects of prolonged starvation on serum TSH, T_4 and T_3 concentration in man. Clin Res 1973; 21:958-63.
22. Azizi F. Effect of dietary composition on fasting-induced changes in serum thyroid hormones and thyrotropin. Metabolism. 1978; 27:935-42.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-17]

23. Vaughan GM, Mason AD Jr, McManus WF, Pruitt BA Jr. Alterations of mental status and thyroid hormones after thermal injury. J Clin Endocrinol Metab. 1985; 60:1221
24. Becker RA, Wilmore DW, Goodwin CW Jr, Zitzka CA, Wartofsky L, Burman KD, Mason AD, Pruitt BA. Free T4, free T3, and reverse T3 in critically ill, thermally injured patients.J Trauma. 1980; 20:713-21.
25. Dolecek R. Endocrine changes after burn trauma--a review. Keio J Med. 1989; 38:262-76. Review.
26. Vagenakis AG, Rapoport B, Azizi F, Portnay GI, Braverman LE, Ingbar SH. Hyperresponse to thyrotropin-releasing hormone accompanying small decreases in serum thyroid hormone concentrations. J Clin Invest. 1974; 54:913-8.
27. Becker RA, Vaughan GM, Ziegler MG, Seraile LG, Goldfarb IW, Mansour EH, McManus WF, Pruitt BA Jr, Mason AD Jr. Hypermetabolic low triiodothyronine syndrome of burn injury. Crit Care Med. 1982; 10:870-5.
28. Vaughan GM, Becker RA, Allen JP, Goodwin CW Jr, Pruitt BA Jr, Mason AD Jr. Cortisol and corticotrophin in burned patients. J Trauma. 1982; 22:263-73.
29. World Health Organization. Health aspects of chemical and biological weapons. Report of a WHO group of consultants, WHO Geneva, 1970.
30. Spitz MR, Tilley BC, Batsakis JG, Gibeau JM, Newell GR. Risk factors for major salivary gland carcinoma. A case-comparison study. Cancer. 1984; 54:1854-9.
31. Landing BH, Goldin A, Noe HA. Testicular lesions in mice following parenteral administration of nitrogen mustards. Cancer 1949; 2: 1075-82.
32. 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 1949; 2: 1055-66.
33. Sherins RJ, DeVita VT Jr. Effect of drug treatment for lymphoma on male reproductive capacity. Studies of men in remission after therapy. Ann Intern Med. 1973; 79(2):216-20.
34. Sutcliffe SB, Chapman R, Wrigley PF. Cyclical combination chemotherapy and thyroid function in patients with advanced Hodgkin's disease. Med Pediatr Oncol. 1981; 9:439-48.
35. Askvaag A, Bentdal O, Quigstad K, et al. Testosterone and Testosterone binding globulin (TeBG) in young men during prolong stress. Int J Androl 1978; 1: 22-31.
36. Cumming DC, Quigley ME, Yen SS. Acute suppression of circulating testosterone levels by cortisol in men. J Clin Endocrinol Metab. 1983; 57:671-3.
37. Dolecek R, Adamkova M, Sotornikova T, Zavada M, Kracmar P. Endocrine response after burn. Scand J Plast Reconstr Surg. 1979; 13:9-16.
38. Lephart ED, Baxter CR, Parker CR Jr. Effect of burn trauma on adrenal and testicular steroid hormone production. J Clin Endocrinol Metab. 1987; 64:842-8.
39. Dolecek R, Dvoracek C, Jezek M, Kubis M, Sajnar J, Zavada M. Very low serum testosterone levels and severe impairment of spermatogenesis in burned male patients. Correlations with basal levels and levels of FSH, LH and PRL after LHRH + TRH. Endocrinol Exp. 1983; 17:33-45.
40. Dolecek R, Dvoracek C, et al. Very low serum testosterone levels and severe impairment of spermatogenesis in burned male patients. Correlations with basal levels and levels of FSH, LH, PRL after LHRH and TRH. Endocrinol Exp 1983; 17:33-45.
41. Popp MB, Srivastava LS, Knowles HC Jr, MacMillan BG. Anterior pituitary function in thermally injured male children and young adults. Surg Gynecol Obstet. 1977; 145:517-24.
42. Brizio-Molteni L, Molteni A, Warpeha RL, Angelats J, Lewis N, Fors EM.Prolactin, corticotropin, and gonadotropin concentrations following thermal injury in adults. J Trauma. 1984; 24:1-7.
43. Stollmann T. A manual of pharmacology and its applications to therapeutics and toxicology. 8th ed. Philadelphia, WB Saunders, 1957, p 193.
44. Lanley P, Brookes P. Molecular mechanism of the cytotoxic action of dysfunctional alkylating agents and of resistance to this action. Nature 1965; 206: 480-3.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2024-04-17]