

تغییرات آزمایشگاهی عملکرد کبد و تیروئید در بیماران مبتلا به مسمومیت با سرب: بیمارستان لقمان حکیم سال ۱۳۹۷

چکیده

دریافت: ۱۴۰۰/۰۷/۱۹ ویرایش: ۱۴۰۰/۰۷/۲۶ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۲/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۱/۰۱/۰۱

بهزاد حاتمی^۱، سعید عبدی^۱، حسین نوری^۲، حمید مهاد^{۳*}

۱- مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشکده پزشکی، دانشگاه شهید بهشتی تهران، تهران، ایران.

۲- گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شهید بهشتی تهران، تهران، ایران.

۳- گروه طب داخلی بیمارستان لقمان حکیم، دانشکده پزشکی، دانشگاه شهید بهشتی تهران، تهران، ایران.

زمینه و هدف: مطالعه حاضر با هدف ارزیابی تغییرات آزمایشگاهی عملکرد کبد و تیروئید در بیماران درگیر مسمومیت با سرب انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه مورد-شاهدی بر روی ۱۰۰ بیمار با شواهد بالینی مسمومیت با سرب انجام شد که از اردیبهشت ۱۳۹۷ تا دی ۱۳۹۷ به بیمارستان لقمان حکیم تهران ارجاع شده بودند. همچنین، ۱۰۰ شرکت‌کننده دیگر با جنسیت و سن همسان، با سابقه مصرف تریاک و تماس با سرب یا فلزات غیر مرتبط با محل کار و با سطح نرمال سرب، به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها: میانگین سطح سرمی سرب در گروه‌های مورد و شاهد به ترتیب $63/0 \pm 12/4$ $\mu\text{g/dl}$ و $6/0 \pm 2/1$ $\mu\text{g/dl}$ ، با اختلاف آماری معنادار ($P < 0/001$) بود. با این حال، سطح آنزیم‌های آلکانل فسفاتاز (ALP)، آسپارات آمینوترانسفراز (AST) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT) در گروه بیمار در مقایسه با گروه شاهد به طور معناداری بالاتر بود ($P < 0/001$). سطح هورمون محرک تیروئید (TSH) در بیماران مبتلا به مسمومیت با سرب ($0/3 \pm 0/04$ MIU/L) در مقایسه با گروه کنترل ($2/2 \pm 1/23$) به طور قابل توجهی کمتر بود ($P = 0/04$).

نتیجه‌گیری: مسمومیت با سرب می‌تواند عملکرد کبد را مختل کند و باعث افزایش آنزیم‌های کبدی شود. همچنین مسمومیت با سرب می‌تواند بر روی سطوح هورمون تحریک‌کننده تیروئید و هورمون لووتیروکسین تاثیر بگذارد. درک دقیق مکانیسم‌ها ممکن است به کنترل اثرات هیپوتوکسیک در بیماران کمک کند. همچنین دانستن الگوی افزایش آنزیم‌های کبدی و تغییرات هورمون‌های تیروئیدی ممکن است به تمیز مسمومیت با سرب از سایر تشخیص‌های افتراقی کمک کند.

کلمات کلیدی: مسمومیت با سرب، هورمون تحریک‌کننده تیروئید، تیروکسین.

* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه شهید بهشتی تهران، دانشکده پزشکی، گروه طب داخلی بیمارستان لقمان حکیم.

تلفن: ۰۲۱-۶۶۵۰۹۸۵۲

E-mail: hamidmehradh66@gmail.com

مقدمه

هم در کشورهای توسعه‌یافته و هم کشورهای در حال توسعه، بسیاری از کارگران در محل کار خود در معرض حلال‌های آلی و عوامل سمی هستند.^{۱،۲} در صورت نادیده گرفتن مقررات و

دستورالعمل‌های قانونی، عدم استفاده از تجهیزات حفاظتی، نداشتن برنامه‌های معاینات دوره‌ای و بررسی بهداشت محیط کار، میزان تماس با این حلال‌های آلی شغلی می‌تواند بسیار قابل توجه باشد.^۳ طبق مطالعات بالینی و تجربی، حلال‌های آلی، سموم یا فلزات سنگین می‌توانند ارگان‌های حیاتی را تحت تاثیر قرار دهند، از

تغییرات آنزیم کبدی وجود ندارد. بنابراین، مطالعه حاضر با هدف ارزیابی تغییرات در الگوهای آنزیم کبدی و آزمایشات عملکرد تیروئید در بیماران مبتلا به مسمومیت با سرب انجام شد.

روش بررسی

این یک مطالعه مورد شاهدهی بود که روی بیماران مبتلا به مسمومیت با سرب مراجعه‌کننده به بیمارستان لقمان حکیم وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران و در اردیبهشت ۱۳۹۷ تا دی ۱۳۹۷ انجام شد. تشخیص مسمومیت با سرب براساس سطح سرمی سرب ($<25 \mu\text{g/dl}$) انجام شد.

۱۰۰ نفر با مسمومیت به سرب در افراد با سابقه مصرف تریاک به‌عنوان گروه مورد و ۱۰۰ نفر با سابقه مصرف تریاک بدون گزارش مسمومیت به سرب به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند.

همه افراد با سابقه اختلالات سیستمیک مزمن (سیروز، هپاتیت ویروسی، بیماری‌های کبد چرب، اختلال عملکرد تیروئید، نارسایی کلیه یا اختلالات قلبی عروقی) یا مصرف داروهای موثر بر متابولیسم کبد یا تیروئید یا سابقه پرتو درمانی یا شیمی درمانی، از مطالعه خارج شدند.

در بیماران با سطح آنزیم‌های کبدی بالا یا آلکالین فسفاتاز، مارکرهای سرولوژی ویروسی (Anti-HCV و Anti-HAV، HBsAg)، و بیومارکرهای خود ایمنی (ANA، ASMA، Anti-LKM1 و SPEP)، سرولوپلاسمین، فریتین و آلفا ۱ آنتی‌تریپسین جهت رد کردن سایر علل اختلال عملکرد کبدی، بررسی شدند. در افراد با الگوی کلستاتیک، AMA بررسی شد و برای رد انسداد مجاری صفراوی، بیماری کبد چرب یا سیروز نیز سونوگرافی انجام شد.

اطلاعات دموگرافیک با بررسی پرونده‌های ثبت شده بیمارستان یا مصاحبه با شرکت‌کنندگان توسط یک محقق آموزش دیده جمع‌آوری شد. برای بررسی سطح سرب در گروه کنترل، پنج ml خون وریدی از ورید آنته‌کوبیتال در ساعت ۸-۷ صبح در لوله‌های استریل حاوی EDTA به‌عنوان ضدانعقاد جمع‌آوری شد.

سطح سرمی سرب با دستگاه اسپکتروفتومتر جذب اتمی مدل GBC Avanta atomic absorption spectrophotometer ارزیابی شد. در این روش پس از جداسازی سرم از خون، پروتئین‌های موجود در

جمله سیستم‌های عصبی مرکزی و محیطی، سیستم قلبی عروقی و سیستم متابولیک از جمله کلیه‌ها، کبد و غده تیروئید.^{۹،۱۰} سطح سمیت و اختلال عملکرد ارگان با زمان تماس، دوز و ماهیت مواد سمی و همچنین ترکیب چند عامل سمی ارتباط مستقیم دارد.^{۱۰} در برخی از آزمایشات، مسمومیت با سرب با افزایش آنزیم‌های کبدی همراه بوده است، احتمالاً به دلیل فعال شدن استرس اکسیداتیو ناشی از سرب و مستقل از سایر عوامل زمینه‌ای مانند هپاتیت ویروسی یا سو مصرف الکل.^{۱۱،۱۲}

در برخی مطالعات، سرب به‌عنوان یک عامل نوروتوکسیک با اثرات رفتاری و عصبی شیمیایی شناخته شده که به انتقال‌دهنده‌های عصبی مغز آسیب می‌رساند و در نتیجه الگوی ترشح هورمون محرک تیروئید را تغییر می‌دهد. این اختلال منجر به کاهش مکانیسم انتقال ید می‌شود.^{۱۳} Lopez و همکاران ۷۵ بیمار با مواجهه شغلی با سرب را ارزیابی کردند. در این مطالعه اختلاف قابل توجهی در سطح تیروکسین در گروه‌هایی که در معرض بودند با افرادی که تماسی نداشتند، دیده شد، به این صورت که با افزایش میزان سرب، سطح هورمون تیروکسن کاهش می‌یابد.^{۱۴}

طبق منابع موجود، بیشتر غدد درون‌ریز تحت تاثیر مسمومیت با سرب قرار می‌گیرند. طبق مشاهدات، هورمون رشد در اثر کاهش سنتز، ترشح GHRH یا کاهش پاسخ سوماتوتروپ سرکوب می‌شود.^{۱۵} همچنین گزارش شده است که پرولاکتین افزایش یافته است.^{۱۶} سرب ممکن است باعث آسیب به بیضه یا تخمدان شود که در درجه اول منجر به کاهش تستوسترون در مردان و درجاتی از ناباروری در زنان می‌شود.^{۱۷،۱۸}

علاوه بر این، تغییر سطح پایه پلازما و ناشی از استرس کورتیکواسترون و کاهش اتصال گیرنده‌های سینتوزولیک و گلوکوکورتیکوئید هسته‌ای در پارانشیم آدرنال، تغییرات بافتی و سیتولوژیک در مطالعات درون‌جاندار (in vivo) ذکر شده است.^{۱۹،۲۰} علاوه بر این، تغییرات هورمون تیروئید در محور مرکزی یا تغییر در متابولیسم T4 یا توانایی آن برای اتصال به پروتئین‌ها در منابع گزارش شده است.^{۲۱} اخیراً گفته شده که خطر اختلالات اسکلتی به دلیل تغییر در هورمون کلسیتریول (Calcitriol Hormone) افزایش می‌یابد.^{۲۲}

در مورد اثرات مسمومیت با سرب در آزمایش‌های عملکرد کبد و تیروئید نتایج متناقضی وجود دارد. هنوز هیچ الگوی مشخصی برای

شد. طرح و جزئیات مطالعه برای همه بیماران توضیح داده شد و به بیماران از آشکار نشدن هویت آن‌ها و محرمانه بودن اطلاعاتشان اطمینان داده شد. تمام مراحل مطالعه مطابق با بیانیه هلسینکی (Helsinki Declaration) انجام شد. فرد نمونه‌گیرنده و آنالیزکننده اطلاعات از تقسیم‌بندی گروه‌ها مطلع نبود.

یافته‌ها

تمام بیماران شرکت‌کننده مذکر با میانگین سنی $49/0 \pm 7/80$ سال بودند. متوسط مدت مصرف تریاک پنج سال بود. در گروه مورد، ۸۳ نفر از مواد مخدر به صورت خوراکی و ۱۷ نفر از طریق استنشاق استفاده می‌کردند. علاوه بر این، ۷۸ و ۲۲ فرد در گروه شاهد بودند که تریاک را به صورت خوراکی یا استنشاقی مصرف می‌کردند.

مقدار دقیق مصرف مواد افیونی به دلیل سوگرایی یادآوری قابل اندازه‌گیری نبود. همان‌طور که در جدول ۱ نشان داده شده است، هیچ تفاوتی در خصوصیات فردی از جمله سطح تحصیلات، وضعیت شغلی، زمان مصرف مواد افیونی یا بیماری‌های زمینه‌ای (دیابت شیرین، فشار خون بالا یا سکته مغزی) بین دو گروه وجود ندارد. میانگین شاخص توده بدن در گروه مورد و شاهد به ترتیب $23/24 \pm 7/23$ و $23/23 \pm 7/24$ kg/m² بدون اختلاف آماری معنادار بود.

میانگین سطح سرمی سرب در گروه مورد و شاهد به ترتیب $63/0 \pm 12/4$ $\mu\text{g/dl}$ (در بازه $63/0 - 12/4$ $\mu\text{g/dl}$) و $67/0 \pm 2/1$ $\mu\text{g/dl}$ (در بازه $67/0 - 2/1$ $\mu\text{g/dl}$) بود که نشانگر اختلاف آماری معنادار است ($P < 0/001$). همه بیماران گروه مورد درد شکمی را گزارش کردند، اما هیچ مدرکی از حساسیت به لمس (تندرنس) یا توده قابل لمس در معاینه فیزیکی یافت نشد (جدول ۲). همچنین همان‌طور که در جدول ۳ نشان داده شده است، ALT، AST و Alkp در گروه مورد در مقایسه با گروه کنترل سطح بالاتری داشتند. علاوه بر این، هورمون محرک تیروئید در بیماران مبتلا به مسمومیت با سرب $19/2 \pm 3/4$ MIU/L (به طور قابل توجهی کمتر از گروه کنترل بود $P = 0/04$) ($2/1 \pm 5/23$) ($P = 0/04$).

هورمون تیروکسین در بیماران مبتلا به مسمومیت با سرب $19/2 \pm 3/4$ $\mu\text{g/dl}$ به طور معناداری بالاتر از گروه کنترل $7/5 \pm 1/5$ $\mu\text{g/dl}$ بود ($P = 0/02$).

سرم با اسید تری کلرواستیک جدا و محلول حاصل به مدت پنج دقیقه سانتریفیوژ شد. سپس محلول شفاف در دستگاه جذب اتمی قرار داده شده و پس از کالیبراسیون دستگاه، سطح سرب اندازه‌گیری شد.

دستگاه (Diffraction Technology Pty Ltd, Australia) GBC Avanta جهت افزایش دقت و صحت تحلیلی خود سه روش کنترل کیفیت را ارائه می‌دهد و در عین حال امکان بهبود بهره‌وری از جمله recovery spike، اصلاح نمونه بلانک و رقت اتوماتیک نمونه را فراهم می‌کند.^{۲۳}

سطح سرب بیش از $25 \mu\text{g/dl}$ به عنوان مسمومیت با سرب در نظر گرفته شد.^{۱۹} برای ارزیابی سطح آنزیم‌های کبدی، هر نمونه حدود ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شد تا سرم جدا شود. ابتدا خون به دست آمده به مدت ۱۵ دقیقه با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شده و سرم آن جداسازی شد. سپس نمونه‌های سرم تا اندازه‌گیری آنزیمی در یخچال و در دمای ۲۰ درجه سلسیوس نگهداری و ذخیره شدند. برای سنجش فعالیت آنزیم‌های کبدی آسپاراتات آمینوترانسفراز (AST) و آلانین آمینوترانسفراز (ALT)، از کیت آنزیمی CO بیوشیمی (lot ۹۲۰۰۵ no Iran Pars Azmun Company) و برای سنجش آنزیم آلکالین فسفاتاز (Alkp) از کیت آنزیمی CO بیوشیمی (lot no ۹۲۰۰۵ Iran Pars Azmun Company) توسط روش پیشنهادی فدراسیون بین المللی شیمی بالینی و طب آزمایشگاهی (IFCC) و با کمک دستگاه اتوآنالیزور COBAS MIRA (Roche, Switzerland) استفاده شد.^{۲۴}

برای متغیرهای کمی نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار (SD) ارائه و برای متغیرهای دسته‌ای، با فراوانی و درصد خلاصه شد. نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگوروف اسمیرنوف (Kolmogorov-Smirnoff) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

متغیرهای دسته‌ای با استفاده از Chi-square test یا در صورت لزوم Fisher's exact test مقایسه شدند. متغیرهای کمی نیز با استفاده از آزمون T یا Mann-Whitney U test مقایسه شدند. جهت تجزیه و تحلیل آماری، از نرم‌افزار آماری SPSS software, version 16 (IBM SPSS Inc, Chicago, IL, USA) برای ویندوز (SPSS, Armonk, NY, USA) استفاده شد. مقادیر $P < 0/05$ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی: این مطالعه مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی قرار گرفت (IR.SBMU.MSP.REC.1397.296). پیش از ثبت نام رضایت کتبی آگاهانه از همه شرکت‌کننده‌ها دریافت

جدول ۱: خصوصیات فردی شرکت‌کنندگان در مطالعه

گروه شاهد (۱۰۰ نفر)	گروه مورد (۱۰۰ نفر)		
۴۸±۲/۹	۵۰±۵/۳	سن، میانگین±انحراف معیار (سال)	
مذکر	مذکر	جنسیت	
۶۸(٪۶۸)	۷۳(٪۷۳)	دیپلم یا زیر دیپلم	میزان تحصیلات
۲۹(٪۲۹)	۲۳(٪۲۳)	لیسانس	
۳(٪۳)	۴(٪۴)	فوق لیسانس	
۵۶(٪۵۶)	۶۹(٪۶۹)	بیکار	وضعیت شغلی
۳۹(٪۳۹)	۲۵(٪۲۵)	آزاد	
۵(٪۵)	۶(٪۶)	تمام وقت یا بازنشسته	
۱۱(٪۱۰)	۱۳(٪۱۳)	یک بار	تعداد دفعات استفاده از مواد افیونی (روزانه)
۵۰(٪۵۰)	۵۷(٪۵۷)	دو بار	
۴۰(٪۴۰)	۳۰(٪۳۰)	سه بار یا بیشتر	
۶±۲/۱	۶۳±۱۲/۴	سطح سرمی سرب (µg/dl)	

جدول ۲: ویژگی‌های درد شکمی در بیماران با مسمومیت با سرب

درصد	متغیر
پری‌امبلیکال، (٪۸۳)	محل حداکثر حساسیت به درد
اپی‌گاستر، (٪۱۷)	
مبهم و مداوم در همه موارد	ماهیت درد
خفیف (٪۰)	
متوسط (٪۱۹)	شدت درد
شدید (٪۸۱)	
بدون انتشار (٪۸۵)	انتشار درد
انتشار به پشت (٪۱۵)	
بدون تشدید (٪۲۳)	(عوامل) تشدید درد
تشدید بر اثر غذا خوردن (٪۷۱)	
بی‌تأثیر (٪۸۹)	تسکین درد با مسکن‌ها
تا حدودی موثر اما موقت (٪۱۱)	
نفخ (٪۹۲)	اختلالات گوارشی
تهوع (٪۶۷)	
استفراغ (٪۸۸)	
بی‌اشتهایی (٪۹۸)	
یبوست (٪۹۸)	

جدول ۳: آزمایش‌های عملکرد کبد و تیروئید در گروه‌های مورد و شاهد

آزمایشات کبد	گروه مورد	گروه شاهد	مقدار احتمال
آلکالین فسفاتاز (Alkp)	۳۸۹±۱۱/۳/۵	۹۶/۴±۹/۸	*./۰۰۱>
آسپاراتات ترانس آمیناز (AST)	۷۸/۶±۲۳/۴	۲۴/۳±۶/۹	*./۰۰۱>
آلانین آمینوترانسفراز (ALT)	۵۷/۷±۱۲/۴	۲۹/۹±۴/۶	*./۰۰۱>
هورمون محرک تیروئید (TSH)	۰/۳±۰/۰۴	۲/۲±۱/۲۳	*./۰۰۴
تری یدوتیروئین (T3)	۱۱۳/۴۲±۱۱/۷	۱۰۳/۲۴±۱۲/۱	*./۰/۱
تیروکسین (T4)	۱۹/۲±۳/۴	۷/۵±۱/۵	*./۰/۲

*Independent T test, P<0.05 was considered as statistically significant. Alkp: Alkaline phosphatase, AST; aspartate aminotransferase, ALT; Alanine aminotransferase, TSH; Thyroid Stimulating Hormone.

بحث

میزان در کارگران غیر صنعتی بود. همچنین سطح ALKp و لاکتات دهیدروژناز نیز در آنها بالاتر بود.^{۲۷} این نتیجه اهمیت پیگیری‌های روتین در کارگران در محل کارهای خاص را برای جلوگیری از ایجاد مسمومیت با سرب برجسته می‌کند.

امروزه، قرار گرفتن در معرض دوزهای پایین فرآورده‌های نفتی منبع اصلی مسمومیت با سرب در بین کارگران و همچنین جمعیت عمومی است و گزارش‌های زیادی از بیماری‌های کبدی غیر قابل توجه وجود دارد که ناشی از هیپاتیت ویروسی، هیپاتیت الکلی، چاقی و هموکروماتوز، به‌ویژه در صنایع کلان شهرها، نیست.^{۲۸،۳۰} مکانیسم اصلی سمیت کبدی مسمومیت با سرب فعال شدن استرس اکسیداتیو است. با این حال، می‌تواند به فعال‌سازی مسیرهای التهابی و اختلال عملکرد میتوکندری نیز مربوط باشد.

Lou و همکاران اثرات مواجهه مزمن با دوزهای پایین سرب بر روی کبد موش‌ها را ارزیابی کرد. آن‌ها نتیجه گرفتند که سرب می‌تواند مسمومیت کبدی را القا کرده و آنزیم‌های کبدی را از طریق چندین مسیر از جمله مسیرهای سیگنالینگ PPAR، مسیرهای سیگنالینگ AMPK و متابولیسم اسیدهای چرب افزایش دهد.^{۳۱} در مطالعه دیگری، Labudda و همکاران اثرات سمیت کبدی سرب را با تولید گونه‌های فعال اکسیژن، اختلالات در سیستم آنتی‌اکسیدان سلولی، پراکسیداسیون لیپید و مهار پروتئین‌های آنزیمی تایید کرده است که با مطالعه ما مطابقت دارد.^{۳۲}

علاوه بر این، در مورد الگوی تغییرات آنزیم کبدی در مسمومیت با سرب اتفاق نظر وجود ندارد. مطالعه ما الگوی ترکیبی از

قرار گرفتن در معرض سرب به ارگان‌های حیاتی آسیب می‌رساند و یکی از نگرانی‌های جهانی محسوب می‌شود. این مواجهه می‌تواند از طریق استنشاق و بلع رخ دهد. سرب می‌تواند در استخوان و بافت‌های نرم، به‌ویژه کبد انباشته شود.

اثرات هپاتوتوکسیک مسمومیت با سرب از نظر بالینی ارزیابی شده است. با این حال، مسیرهای مولکولی و بیوشیمیایی تحت تاثیر مسمومیت با سرب به‌صورت جداگانه بررسی نشده‌اند.^{۲۵} همچنین، الگوی تغییرات آنزیم‌های کبدی به‌خوبی توضیح داده نشده است.

Verheij و همکاران در یک مطالعه مورد شاهد اثرات هپاتوتوکسیک مسمومیت با سرب را با نمونه‌برداری از کبد بررسی کردند. در این بررسی استئاتوز (Steatosis) میکروویکولار و ماکروویکولار گسترده، هموسیدروز (Hemosiderosis) و کلاستاز (Cholestasis) و کلاژنیت لنفوسیتی (Lymphocytic cholecystitis) از یافته‌های آن‌ها بود که پس از شلاتور درمانی (Chelation therapy) از بین رفت.^{۳۳}

همچنین، آنزیم‌های کبدی پس از درمان به حد نرمال بازگشتند. این یافته‌ها با مطالعه ما مطابقت دارد. طبق مطالعه ما سطح آنزیم‌های کبدی در بیماران مسمومیت با سرب تغییر می‌کند، با این حال، ما هیچ نمونه‌برداری از کبد را انجام ندادیم و پیشنهاد می‌شود در تحقیقات بعدی انجام شود.

در مطالعه‌ای که AI-Neamy و همکاران انجام دادند، متوسط سطح سرب خون کارگران صنعتی به‌طور قابل توجهی بالاتر از این

نمود. از طرف دیگر، Meeker و همکارانش ارتباط بین سطح سرب و هورمون محرک تیروئید را بررسی کردند.

آن‌ها مشاهده کردند که افزایش سطح سرب به‌طور معکوس باعث کاهش سطح هورمون محرک تیروئید می‌شود.^{۳۵} نتایج این مطالعه با تحقیقات ما مطابقت دارد. توجیه احتمالی این مسئله تاثیر مستقیم سرب بر عملکرد غده هیپوفیز و در نتیجه عدم ترشح هورمون محرک تیروئید است.

هیچ شواهد روشنی در مورد تاثیر دقیق سرب بر عملکرد تیروئید وجود ندارد. Singh و همکاران نتیجه گرفتند که سطح سرب بالای $50 \mu\text{g/dl}$ می‌تواند ترشح TSH از غده هیپوفیز را افزایش دهد، احتمالا به دلیل میل ترکیبی بیشتر TRH به گیرنده‌های هیپوفیز.^{۳۶}

سرب همچنین جذب و تغییرات ید در بافت تیروئید را مختل می‌کند.^{۳۷} با این حال، رکود محور تیروئید یا تغییر متابولیسم T4 مانند اتصال به پروتئین‌ها به‌عنوان مکانیسم‌های احتمالی ذکر شده است.

برخی از مطالعات حیوانی، سطح پایین T3 را نشان داده است که احتمالا به دنبال کاهش یدوتیرونین ۵-مونودی دی‌ویدیناز کبدی نوع I (SD-I) است.^{۳۸،۳۹} مطالعات دیگر روی مرغ، موش و گاو درجات مختلفی از تغییرات هورمون تیروئیدی را نشان داده است. آن‌ها اظهار داشتند که این تاثیرات سرب احتمالا به دلیل تولید گونه‌های فعال اکسیژن است که منجر به پراکسیداسیون لیپید و آسیب به DNA می‌شود.^{۴۰،۴۱}

با این حال، در بررسی تغییرات آزمایشگاهی عملکرد کبد و هورمون‌های تیروئیدی، باید اثرات ترکیبی سو مصرف مواد مخدر و مسمومیت با سرب در نظر گرفته شود زیرا بسیاری از مطالعات میزان بالای سو مصرف مواد مخدر در معنادان را گزارش کرده‌اند.^{۴۲،۴۳}

به این علت در مطالعه ما از بیماران معتاد به تریاک در گروه کنترل استفاده شد که اثر احتمالی مخدوش‌کننده تریاک بر تغییر سطوح آنزیم‌های کبد و تیروئید را از بین ببریم و تاثیر خالص مسمومیت با سرب رو بسنجیم. بنابراین، برخی از تغییرات ممکن است ناشی از میزان بالای سو مصرف مواد مخدر باشد که معمولا به دلیل استفاده غیر قانونی از مواد مخدر و ترس از بیان آن دشوار است.

این مورد می‌تواند یک محدودیت مهم در مطالعه ما باشد که باید در تحقیقات بعدی مورد بررسی قرار گیرد. علاوه بر این، افزایش هورمون‌های تیروکسین در گروه مورد می‌تواند به دلیل پرکاری

آسیب سلول‌های کبدی و کلستاتیک را نشان داد. سطح بالای AST و ALT را می‌توان با مکانیسم‌های فوق‌الذکر توجیه کرد، با این وجود اصلاح Alkp بالا می‌تواند بحث‌برانگیز باشد. پیشنهاد می‌شود در مطالعات بعدی مورد بررسی قرار گیرد.

علاوه بر این، Mazumdar و همکارانش متوجه افزایش سطح ALT، AST، y-GT در کارگران صنعت پلاستیک شدند. آن‌ها فرض کردند که افزایش استرس اکسیداتیو منجر به آسیب متابولیکی گلوبول‌های قرمز خون و غشای سلولی می‌شود. با این حال، نکرور سلول‌های کبدی و آسیب هپاتوسلولار رخ می‌دهد که به دنبال آن ضایعات اشغال‌کننده فضای کبدی ایجاد می‌شود.^{۳۳} آسیب به مجاری صفراوی کوچک کبدی ممکن است افزایش در Alkp و y-GT را توجیه کند.

با این وجود، مطالعات نتایج متناقضی را در مورد تاثیر سرب بر هورمون‌های تیروئیدی نشان داده‌اند. در مطالعه Chen و همکاران ارتباط هورمون‌های عملکردی تیروئید با سرب ادرار، جیوه خون و سطح کادمیوم مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه ۱۱۰۹ نوجوان ۱۲-۱۹ ساله و ۴۴۰۹ بزرگسال مورد مطالعه قرار گرفتند. سطح سرب، جیوه و کادمیوم در نوجوانان به ترتیب $0/81$ ، $0/47$ و $0/21 \mu\text{g/dl}$ و در بزرگسالان به ترتیب $1/43$ ، $0/96$ و $0/38 \mu\text{g/dl}$ بود.

هیچ الگوی قابل توجهی بین سطح این فلزات و سطح هورمون‌های تیروئید در بزرگسالان یافت نشد. همچنین هیچ ارتباطی بین سطح سرب و هورمون‌های تیروئید در بزرگسالان وجود نداشت، اما ارتباط معکوس بین سطح جیوه و هورمون‌های تیروئید و ارتباط مستقیم بین سطح کادمیوم و هورمون‌های تیروئید گزارش شد.^{۳۴}

علاوه بر این، López و همکارانش هورمون‌های تیروئید را در بیماران مرد مبتلا به مسمومیت با سرب بررسی کردند. در این مطالعه، ۷۵ بیمار با مواجهه شغلی با سرب مورد بررسی قرار گرفتند. اختلاف معناداری در سطح تیروکسین بین گروه‌های با و بدون تماس با سرب مشاهده شد، به این صورت که با افزایش میزان سرب، سطح تیروکسین کاهش می‌یافت.^{۱۱}

نتایج این مطالعه با مطالعه حاضر مغایرت دارد. علت ممکن است به این دلیل باشد که رفتار غده تیروئید در غلظت‌های مختلف سرب یکسان نیست، اما اندازه نمونه هیچ یک از مطالعه‌ها جهت ارزیابی دقیق اثر غلظت‌های مختلف سرب بر عملکرد تیروئید کافی

تشخیص‌های افتراقی کمک کند. پیشنهاد می‌شود مطالعات بزرگتر و با حجم نمونه بالاتری انجام شود و جهت ارزیابی تغییرات در آنزیم‌های کبد و تیروئید، بیماران براساس سطح سرب طبقه‌بندی شوند. *سیاسگناری*: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان بررسی تغییرات آنزیم‌های کبدی و هورمون‌های تیروئیدی در بیماران مبتلا به مسمومیت با سرب مراجعه‌کننده به بیمارستان لقمان حکیم در مقطع دکترای تخصصی طب داخلی در سال ۱۳۹۷ با کد ۱۵۱می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی شهید بهشتی اجرا شده است.

تیروئید زمینه‌ای تشخیص داده نشده باشد که باید با آزمایشات خاص رد شود. این مورد در مطالعه ما ارزیابی نشده است. بسیاری از مطالعات اثرات سمی سرب را بر هیپاتوسیت‌ها تایید کرده‌اند. به‌طور کلی، در این مطالعه اثرات سرب بر عملکرد کبد و تیروئید با آشکارسازی تغییرات آنزیم‌های کبد و هورمون‌های تیروئید ارزیابی شد. درک دقیق مکانیسم‌ها ممکن است به کنترل اثرات هیپاتوتوکسیک در بیماران کمک کند. همچنین، دانستن الگوی افزایش آنزیم‌های کبدی می‌تواند به تشخیص مسمومیت با سرب از سایر

References

- Golbabaie F, Dehghani F, Saatchi M, Zakerian SA. Evaluation of occupational exposure to different levels of mixed organic solvents and cognitive function in the painting unit of an automotive industry. *Health Promot Perspect* 2018;8(4):296-302.
- Njati SY, Maguta MM. Lead-based paints and children's PVC toys are potential sources of domestic lead poisoning—A review. *Environ Pollut* 2019;249:1091-105.
- Shoag JM, Michael Burns K, Kahlon SS, Parsons PJ, Bijur PE, Taragin BH, et al. Lead poisoning risk assessment of radiology workers using lead shields. *Arch Environ Occup Health* 2020;75(1):60-4.
- Gidlow DA. Lead toxicity. *Occup Med (Lond)* 2015;65(5):348-56.
- O'Connor D, Hou D, Ok YS, Lanphear BP. The effects of in utero lead exposure on health. *Nat Sustain* 2020;3(2):77-9.
- Anyanwu BO, Orish CN, Ezejiofor AN, Nwaogazie IL, Orisakwe OE. Neuroprotective effect of *Costus afer* on low dose heavy metal mixture (lead, cadmium and mercury) induced neurotoxicity via antioxidant, anti-inflammatory activities. *Toxicol Rep* 2020;7:1032-8.
- Assadi SN. Electrocardiographic changes and exposure to solvents. *J Arrhythm* 2018;34(1):65-70.
- Bulka CM, Daviglius ML, Persky VW, Durazo-Arvizu RA, Aviles-Santa ML, Gallo LC, et al. Occupational Exposures and Metabolic Syndrome Among Hispanics/Latinos: Cross-Sectional Results From the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos (HCHS/SOL). *J Occup Environ Med* 2017;59(11):1047-55.
- Chen WW, Zhang X, Huang WJ. Neural stem cells in lead toxicity. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(24):5174-7.
- Nicolli A, Mina GG, De Nuzzo D, Bortoletti I, Gambalunga A, Martinelli A, et al. Unusual Domestic Source of Lead Poisoning. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(12):4374.
- Ahamed M, Siddiqui MK. Low level lead exposure and oxidative stress: current opinions. *Clin Chim Acta* 2007;383(1-2):57-64.
- López CM, Piñeiro AE, Núñez N, Avagnina AM, Villaamil EC, Roses OE. Thyroid hormone changes in males exposed to lead in the Buenos Aires area (Argentina). *Pharmacol Res* 2000;42(6):599-602.
- Matsuoka M. [Neurotoxicity of organic solvents--recent findings]. *Brain Nerve* 2007;59(6):591-6.
- Flora G, Gupta D, Tiwari A. Toxicity of lead: A review with recent updates. *Interdiscip Toxicol* 2012;5(2):47-58.
- Sumera S, Husna M, Laiba S, Aqsa C. Changes in growth hormone and cortisol profile due to lead induced toxicity in *Labeo rohita*. *Turk J Fish Aquat Sci* 2018;18(7):921-6.
- Dobrakowski M, Kasperczyk A, Czuba Z, Machoń-Grecka A, Szlacheta Z, Kasperczyk S. The influence of chronic and subacute exposure to lead on the levels of prolactin, leptin, osteopontin, and follistatin in humans. *Hum Exp Toxicol* 2017;36(6):587-93.
- Daku A, Salisu A, El-taâ A. Age-related effects of lead poisoning on sex hormones in adult male Wistar rats. *J Physiol Pathophysiol* 2016;7(4):23-7.
- Gandhi J, Hernandez RJ, Chen A, Smith NL, Sheynkin YR, Joshi G, et al. Impaired hypothalamic-pituitary-testicular axis activity, spermatogenesis, and sperm function promote infertility in males with lead poisoning. *Zygote* 2017;25(2):103-10.
- Balachandar R, Bagepally BS, Kalahasthi R, Haridoss M. Blood lead levels and male reproductive hormones: A systematic review and meta-analysis. *Toxicology* 2020;443:152574.
- Peschke E, Kaiser H, Schrank F, Schumann J. Morphological studies on the adrenal cortex of Wistar rats following lead poisoning and experimental hypothyroidism. *Gegenbaurs Morphol Jahrb* 1981;127(6):869-900.
- Fahim YA, Sharaf NE, Hasani IW, Ragab EA, Abdelhakim HK. Assessment of Thyroid Function and Oxidative Stress State in Foundry Workers Exposed to Lead. *J Health Pollut* 2020;10(27):200903.
- Puzas JE, Boyce BF. Metal ion toxicity in the skeleton: lead and aluminum. *Principles of Bone Biology*: Elsevier; 2020. p.527-37.
- Husáková L, Šrámková J, Čermohorský T, Bařinová M. Ammonium fluoride as a novel chemical modifier for the elimination of magnesium chloride interference on the determination of lead by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Talanta* 2007;72(4):1400-3.
- Cerriotti F, Henny J, Queraltó J, Ziyu S, Özarda Y, Chen B, et al. Common reference intervals for aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and γ -glutamyl transferase (GGT) in serum: results from an IFCC multicenter study. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(11):1593-601.
- Mudipalli A. Lead hepatotoxicity & potential health effects. *Indian J Med Res* 2007;126(6):518-27.
- Verheij J, Voortman J, Van Nieuwkerk CM, Jarbandhan SV, Mulder CJ, Bloemena E. Hepatic morphopathologic findings of lead poisoning in a drug addict: a case report. *J Gastrointest Liver Dis* 2009;18(2):225-7.
- Al-Neamy FR, Almehtdi AM, Alwash R, Pasha MA, Ibrahim A, Bener A. Occupational lead exposure and amino acid profiles and liver function tests in industrial workers. *Int J Environ Health Res* 2001;11(2):181-8.
- Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98(5):960-7.
- Vaziri ND, Lin CY, Farmand F, Sindhu RK. Superoxide dismutase, catalase, glutathione peroxidase and NADPH oxidase in lead-induced hypertension. *Kidney Int* 2003;63(1):186-94.
- Lee DH, Lim JS, Song K, Boo Y, Jacobs DR Jr. Graded associations of blood lead and urinary cadmium concentrations

- with oxidative-stress-related markers in the U.S. population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Health Perspect* 2006;114(3):350-4.
31. Luo T, Shen M, Zhou J, Wang X, Xia J, Fu Z, et al. Chronic exposure to low doses of Pb induces hepatotoxicity at the physiological, biochemical, and transcriptomic levels of mice. *Environ Toxicol* 2019;34(4):521-9.
 32. Labudda M. Hepatotoksycznosc Olowiu-wybrane Aspekty Patobiochemii/lead Hepatototoxicity: Selected Aspects of Pathobiochemistry. *Medycyna Pracy* 2013;64(4):565.
 33. Mazumdar I, Goswami K. Chronic exposure to lead: a cause of oxidative stress and altered liver function in plastic industry workers in kolkata, India. *Indian J Clin Biochem* 2014;29(1):89-92.
 34. Chen A, Kim SS, Chung E, Dietrich KN. Thyroid hormones in relation to lead, mercury, and cadmium exposure in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2008. *Environ Health Perspect* 2013;121(2):181-6.
 35. Meeker JD, Rossano MG, Protas B, Diamond MP, Puscheck E, Daly D, et al. Multiple metals predict prolactin and thyrotropin (TSH) levels in men. *Environ Res* 2009;109(7):869-73.
 36. Singh B, Chandran V, Bandhu HK, Mittal BR, Bhattacharya A, Jindal SK, et al. Impact of lead exposure on pituitary-thyroid axis in humans. *Biomaterials* 2000;13(2):187-92.
 37. Siegel M, Forsyth B, Siegel L, Cullen MR. The effect of lead on thyroid function in children. *Environ Res* 1989;49(2):190-6.
 38. Lockitch G. Perspectives on lead toxicity. *Clin Biochem* 1993;26(5):371-81.
 39. Stohs SJ, Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radic Biol Med* 1995;18(2):321-36.
 40. Chaurasia S, Kar A. Lead induced oxidative damage to the membrane associated type I iodothyronine 5'-monodeiodinase activity in chicken liver homogenate. *Fresenius Environ Bull* 1998;7:209-15.
 41. Swarup D, Naresh R, Varshney VP, Balagangatharathilagar M, Kumar P, Nandi D, et al. Changes in plasma hormones profile and liver function in cows naturally exposed to lead and cadmium around different industrial areas. *Res Vet Sci* 2007;82(1):16-21.
 42. Chaurasia SS, Kar A. Influence of lead on type-I iodothyronine 5'-monodeiodinase activity in male mouse. *Horm Metab Res* 1997;29(10):532-3.
 43. Amani F, SADEGHIEH AS, Mohammadi S, Azami A. The trend in substance abuse among addicts referred to withdrawal centers, 1998-2003. 2005. *J Ardabil Univ Med Sci* 2005;5(3):220-4.
 44. Oyefeso A, Ghodse H, Clancy C, Corkery J, Goldfinch R. Drug abuse-related mortality: a study of teenage addicts over a 20-year period. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999;34(8):437-41.

Alterations in liver and thyroid function tests in patients with lead poisoning

Behzad Hatami M.D.¹
 Saeed Abdi M.D.¹
 Hosein Noori M.D.²
 Hamid Mehrad M.D.^{3*}

1- Gastroenterology and Liver Disease Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Anesthesiology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3- Department of Internal Medicine Loghman Hakim Educational Hospital, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of Internal Medicine Loghman Hakim Educational Hospital, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
 Tel: +98-21-66509852
 E-mail: hamidmehrads66@gmail.com

Abstract

Received: 11 Oct. 2021 Revised: 18 Oct. 2021 Accepted: 14 Mar. 2022 Available online: 21 Mar. 2022

Background: Exposure to lead, damages vital organs and is now a global concern. Toxic effects of lead on the liver and thyroid gland have been mentioned previously, sometimes with conflicting results. Therefore, the present study aimed to assess changes in liver and thyroid function tests in patients with lead poisoning.

Methods: This case-control study was performed on 100 patients with clinical evidence of lead poisoning who were referred to Loghman-e-Hakim hospital in Tehran from April to December 2018. Also, another 100 participants with the matched sex and age, a history of opium use, and exposure to lead or non-work-related metals, and with normal lead levels, were considered as a control group. Demographic information was collected by a trained researcher by reviewing hospital records or interviewing participants. To monitor lead levels in the control group, 5 ml of venous blood was collected from the antecubital vein at 7 to 8 am in sterile tubes containing EDTA as an anticoagulant. Serum lead levels were assessed by GBC Avanta atomic absorption spectrophotometer. Values in the two groups were compared. SPSS version 16 (SPSS Inc. Chicago, IL, The USA) was used for data analysis. A P-value below 0.05 was considered statistically significant.

Results: The mean level of serum lead in case and control groups were 63.0 ± 12.4 $\mu\text{g/dL}$ and 6.0 ± 2.1 $\mu\text{g/dL}$, respectively with a statistically significant difference ($p < 0.001$). However, Alkaline phosphatase (ALP), aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) enzymes were significantly higher in cases compared to controls ($p < 0.001$). The thyroid-stimulating hormone in patients with lead poisoning (0.3 ± 0.04 MIU/L) was significantly lower than those in the control group (2.5 ± 1.23) ($P = 0.04$).

Conclusion: Lead poisoning could potentially damage liver function and elevate liver enzymes. Moreover, it can also affect the levels of TSH and levothyroxine. Understanding the exact mechanisms might help to control the hepatotoxic effects of lead in patients. Also, knowing the pattern of elevated liver enzymes and thyroid hormones changes might help discriminate lead poisoning with other differential diagnoses.

Keywords: lead poisoning, thyroid stimulating hormone, thyroxine.