بررسی وضعیت ایمنی سلول‌های رده مونوسیتی به کمک مارکرهای سطحی در خون مجروحان شیمیایی جنگ تحمیلی

شیوا پورکاوه*؛ دکتر زهیر محمدحسن**؛ دکتر نریمان مصفا**؛ دکتر حمید سهراب پور***

چکیده :

سابقه و هدف : *طی جنگ تحمیلی، رزمندگان ایرانی در معرض گاز شیمیایی خردل قرار گرفتند و اکنون بعد از سال‌ها همچنان دچار مشکلات متعدد از جمله عفونت‌های مکرر، مشکلات تنفسی ، افزایش بروز لوکمی و لنفوم ونیز افزایش لنفوسیت‌های آتیپیک درخون هستند. علت آن می‌تواند اثر تخریبی گاز خردل بر مغز استخوان و عملکرد سلول‌های بیگانه‌خوار باشد. به همین منظور تعداد و عملکرد سلول‌های مونوسیت مورد بررسی قرار گرفت.*

مواد و روش‌ها : *مطالعه انجام‌شده از نوع گذشته‌نگر می‌باشد. مقدار ۵ cc نمونه خون محیطی از ۷۵ مجروح شیمیایی که در معرض گاز خردل قرار داشتند و از ۱۰ فرد سالم به‌عنوان شاهد گرفته شد. بیماران بر اساس یافته‌های بالینی و CBC و فلوسیتومتری به کمک مارکرهای CD16 ، نتایج اسپیرومتری و شاخص‌های دیگر به سه گروه خفیف، متوسط و شدید تقسیم شدند. سپس CD14 و HLA-DR نمونه‌ها به روش فلوسیتومتری ارزیابی گردیدند. از آزمون آنالیز واریانس و شفه برای تجزیه وتحلیل داده‌ها استفاده شد.*

یافته‌ها : *تعداد گلبول‌های سفید با افزایش درجه وخامت بیماری افزایش یافت، به‌طوری‌که این افزایش در گروه شدید نسبت به شاهد معنادار بود(P<۰/۰۵). درصد سلول‌های $CD14^+$ و $CD14^+/CD16^+$ در گروه‌های بیماران نسبت به گروه شاهد اختلاف معناداری را نشان نداد، اما درصد سلول‌های $CD14^+/HLA\text{-}DR^+$ در سطح ۰/۱ (p= ۰/۰۵۲) درگروه متوسط افزایش معناداری را نسبت به گروه شاهد داشت و در گروه شدید به‌شدت افت کرد.*

بحث : *بدین ترتیب مشخص شد که بعد از گذشت سال‌ها، روند تولید سلول‌های مونوسیت در مغز استخوان مشکلی نداشته و فقط عملکرد سلول در جهت فعالیت کامل آن دچار اختلال است. افزایش تعداد گلبول سفید در گروه شدید نیز احتمالاً به‌دلیل عفونت‌های مزمن و صدمات ریوی در این مجروحان می‌باشد. بررسی سایر سلول‌های ایمنی و ارتباط آن‌ها بایکدیگر و نیز بررسی میکروارگانیسم‌هایی که در این بیماران دیده می‌شود و اثر آن‌ها بر بروز مارکرها، می‌تواند در روشن‌تر ساختن این مسأله ما را یاری کند.*

کلیدواژه‌ها: *گاز خردل، مونوسیت ، $CD14^+/CD16^+$ ، $CD14^+/HLA\text{-}DR^+$, مجروحان شیمیایی.*

---

* فوق لیسانس ایمونولوژی، بیمارستان امیرالمؤمنین دانشگاه تهران.

** دکترای ایمونولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس، عضو هیأت علمی.

*** فوق تخصص ریه، بیمارستان لبافی‌نژاد عضو هیأت علمی.

* **عهده دار مکاتبات:** تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، ص‌پ ۱۴۱۱۵/۳۳۱، ۳۵۶۵-۸۰۱۱۰۰۱-۰۲۱

مقدمه :

گازهای شیمیایی برای اولین‌بار در جنگ جهانی اول به‌کار رفتند که عوارض آن‌ها تا حدی قابل درمان بود. بعد از آن گازهای سمی‌تری ساخته‌شد، مانندگاز خردل که درجنگ جهانی دوم و بعد از آن به‌میزان قابل‌توجهی در جنگ عراق علیه ایران به‌کار رفت. هم اکنون به‌دلیل تکامل این سلاح و فاصله زمانی تحقیقات انجام‌شده، ضرورت مطالعات جدید احساس‌می‌شود، به‌خصوص اینکه آثار و پیامدهای این معضل متوجه جامعه خودمان است.

جراحـــات وسیـــع و عـــوارض زودرس درمعرض‌قرارگرفتن سموم شیمیایی، به‌ویژه گاز خردل گوگردی یکی از علل مهم مرگ و میر و ناهنجاری‌های جسمی و عصبی در مصدومین بود، اما علاوه‌برآن، این افراد با مسایل و مشکلات متعددی در درازمدت نیز روبرو هستند، مانند ناهنجاری‌های ریوی، عفونت‌های مکرر پوستی، چشمی و تنفسی، و نیز انواع بدخیمی‌ها (۱و۲).

بروز این عوارض می‌تواند ناشی از ضعف سیستم ایمنی و اختلال در عملکرد آن باشد که تحت تأثیر گاز خردل صورت می‌گیرد. به‌نظر می‌آید که خردل به‌عنوان یک عامل آلکیله‌کننده، جهش‌زا و تخریب‌کننده پروتئین‌ها و آنزیم‌های سلولی می‌تواند درعملکرد مغز استخوان برای تولید سلول‌های‌خون و یا درعملکرد خودسلول اختلال ایجاد کند(۵-۳) .

طبق بررسی‌های انجام‌شده، لوکوپنی، لنفوپنی، گرانولوسیتوپنی، آنمی و ترومبوسیتوپنی از آثار گاز خردل می‌باشند (۸-۶). در یک مطالعه ، مراحل مختلف فاگوسیتوز بیماران در دوسال‌اول مجروحیت طبیعی‌بود(۹). در بررسی دیگری، فعالیت فاگوسیت‌ها کاهش نشان داد(۱۲-۱۰).

هدف از انجام این تحقیق، بررسی یکی از انواع سلول‌های ایمنی، یعنی سلول مونوسیت درخون است. سلول پیش‌ساز مونوسیت در نهایت به مونوسیت بالغ در گردش‌خون، تمایز می‌یابد. مونوسیت‌های در گردش باعمل دیاپدز از عروق خونی مهاجرت کرده، به بافتهای مختلف وارد می‌گردند و به ماکروفاژ تبدیل می‌شوند(۱۳).

یکی از گیرنده‌های سطحی مونوسیت، CD14 می‌باشد که به لیپوپلی‌ساکاریدها وباکتری‌های گرم‌منفی متصل‌می‌گردد و به دو شکل محلول ومتصل به غشاء دیده می‌شود. در یک‌تحقیق مشاهده شده که حذف LPS در افراد سالم، به‌کمک CD14 غشایی صورت‌می‌گیرد، ولی در افراد دارای بیماری عفونی، CD14 محلول‌افزایش و نوع‌غشایی کاهش‌می‌یابد(۱۴).

CD16 یا FCδ RIII، گیرنده FC بامیل ترکیبی کم می‌باشد که در یک گروه از مونوسیت‌ها دیده می‌شود و به‌عنوان مارکر سلول تحریک‌شده (Primed cell) است(۱۳و۱۵). تولید TNF-α و IL-1 ، باعث‌تکامل‌درجهت‌تولیدسلول‌های $CD14^+/CD16^+$ مونوسیتی می‌شود و حضور این رده سلولی، نشانه وجود یک التهاب شدید است(۱۶) .

HLA-DR در سطح بعضی از مونوسیت-ماکروفاژها وجود دارد و نشانه سلول کاملا" فعال (Fully activated cell) است (۱۵) . در یک مطالعه روی سلول مونوسیت، مشخص‌شده که کاهش بیان مولکول HLA-DR در سلول مونوسیت خطر ابتلا به

عفونت را بالا می‌برد(۱۷). در این مطالعه، تعداد و عملکرد سلول‌های مونوسیت را به‌کمک مارکرهای سطحیCD14 به‌عنوان مارکر اختصاصی سطح مونوسیت، CD16 به‌عنوان مارکر سلول تحریک‌شده و HLA-DR به‌عنوان مارکر سلول کاملاً فعال(۱۵)، مورد ارزیابی قرار دادیم.

مواد و روش‌ها:

مطالعه انجام شده، از نوع گذشته‌نگر می‌باشد. از ۷۵ بیمار که در طول جنگ تحمیلی در معرض گاز خردل قرار گرفته بودند و به‌طور متوسط ۱۵ سال از مصدومیت آن‌ها می‌گذشت و مصدومیت آن‌ها به تأیید کمیسیون پزشکی مرکز رسیدگی به‌جانبازان شیمیایی بنیاد مستضعفان و جانبازان کوثر رسیده بود، و نیز از ۱۰ فرد سالم که در دوران جنگ در جبهه حضور داشته، ولی دچار مصدومیت نشده بودند ، cc ۵ نمونه خون محیطی گرفته شد. این مجروحین طبق آیین‌نامه کمیسیون پزشکی تعیین شدت مصدومیت مرکز رسیدگی به‌جانبازان شیمیایی، براساس یافته‌های بالینی، معاینه فیزیکی، نتایج اسپیرومتری و برونکوسکوپی و برحسب شدت ضایعات ریوی در سه‌گروه ۲۵نفری خفیف(mild)، متوسط(moderate) و شدید (severe) قرار گرفتند (جدول۱). بیماران‌موردمطالعه همگی دچارمسمومیت با گاز خردل بودند و برای انجام دادن آزمایش، حداقل یک هفته قبل، درمان آن‌ها متوقف می‌گشت. سپس این نمونه‌ها برای انجام دادن آزمایش‌های فلوسیتومتری وCBC به بخش فلوسیتومتری مرکز تحقیقات هسته‌ای بیمارستان شریعتی دانشگاه علوم پزشکی تهران منتقل می‌شدند.

جدول ۱- تقسیم‌بندی بیماران بر اساس شاخص‌های اسپیرومتری.

شدت ضایعه	درصدشاخص‌های اسپیرومتری	درصد
بدون‌عارضه(شاهد)	FEV1>۸۰ یا FVC>۸۰	٪۰
خفیف	۶۵<FEV1<۸۰یا ۶۵<FVC<۸۰	٪۵-۲۰
متوسط	۵۰<FEV1<۶۵یا ۵۰<FVC<۶۵	٪۲۵-۴۵
شدید	۴۰<FEV1<۵۰یا ۴۰<FVC<۵۰	٪۵۰-۷۰

روش کار فلوسیتومتری به شکل Double stain بود. آنتی‌بادی‌های ضد CD16 و HLA-DR به‌تنهایی نمی‌توانند نشان‌دهنده سلول مونوسیت باشند، اما وقتی به‌صورت Double stain ، همراه با آنتی بادی ضد CD14 به‌کار روند، اختصاصاً جمعیتی از مونوسیت‌ها را نشان می‌دهند.

ابتدا در هرکدام از لوله‌های مخصوص دستگاه فلوسیتومتری، ۵میکرولیتر آنتی‌بادی نشان‌دار (ساخت شرکت DAKO) اضافه، ۱۰۰میکرولیتر از خون محیطی افزوده لوله‌ها به‌مدت ۳۰ دقیقه دردمای ۴ درجه انکوبه می‌شد. در پایان لوله‌ها دردستگاه Q-PREP قرارمی‌گرفت تا به‌ترتیب گلبول‌های قرمز لیز، غشای گلبول‌های سفید و سایر سلول‌ها تثبیت شوند(۱۸و۱۹) (جدول ۲).

نمونه‌خون‌های آماده‌شده، به‌دستگاه‌فلوسیترمتری داده شد. دستگاه از نوعEPICS XL-MCL ساخت شرکت کولتربود. بعد از دادن نمونه به دستگاه فلوسیتـومتر، اطلاعـــات ذخیـــره‌شده در list mode

جدول ۲- مراحل آماده‌سازی خون‌محیطی برای فلوسیتومتری

نمونه / ماده	A	B	C	D
Neg/control IgG1(R)	۵µl	-	-	-
Anti CD45(R)	-	۵µl	-	-
Anti CD14(R)	-	۵µl	۵µl	۵µl
Anti CD16(F)	-	-	۵µl	-
Anti HLA-DR (F)	-	-	-	۵µl
Whole Blood	۱۰۰µl	۱۰۰µl	۱۰۰µl	۱۰۰µl
۳۰ دقیقه انکوباسیون در ۴ درجه سانتی‌گراد				
Immunoprep A	۰/۷ml	۰/۷ml	۰/۷ml	۰/۷ml
Immunoprep B	۰/۳۲ml	۰/۳۲ml	۰/۳۲ml	۰/۳۲ml
Immunoprep C	۰/۱۴ml	۰/۱۴ml	۰/۱۴ml	۰/۱۴ml

دستگاه مورد بررسی قرارگرفت. تعداد گلبول‌های سفید، قرمز، پلاکت و مقدار هموگلوبین توسط دستگاه شمارشگر سلولی مورد ارزیابی قرار گرفت. برای تحلیل داده‌ها با توجه به‌نرمال‌بودن توزیع جمعیت‌های مورد نظر، از آزمون آنالیز واریانس استفاده‌شد که در صورت وجود اختلاف معنادار، به کمک آزمون شفه مشخص می‌گشتکدام دو گروه یا گروه‌ها با بقیه اختلاف معنادار دارند(۲۰).

یافته‌ها:

نتایج حاصل از CBC درخصوص میانگین مقدار هموگلوبین، تعداد گلبول‌های قرمز و پلاکت‌های خون‌محیطی، با آزمون آنالیز واریانس هیچ اختلاف معناداری را بین گروه‌های خفیف، متوسط و شدید نسبت به گروه شاهد نشان نداد(جدول ۳) ، اما بین

جدول ۳- نتایج آماری مربوط به تعداد گلبول‌های سفید و درصد سلول‌های $CD45^+$، $CD14^+/CD45^+$خون‌محیطی در جمعیت مونوسیتی افراد شاهد و بیمار.

گروه	فراوانی / سلول	تعداد نمونه‌ها	تعداد گلبول‌های سفید(درهرمیکرولیتر)	پایین‌تراز حدطبیعی	طبیعی	بالاتر از حدطبیعی	درصدسلول‌های $CD45^+$	درصد سلول‌های $CD14^+/CD45^+$
شدید	لکوسیت	۲۵	۸۶۰۸±۲۵۳۲/۶۱*	۰	۵۲	۴۸	۹۹/۴۰±۰/۶۱	۹/۰۶±۲/۴۳
	مونوسیت	۲۵						۸۰/۲۰±۸/۳۹
متوسط	لکوسیت	۲۵	۷۹۱۶±۲۰۵۴/۲۰	۴	۵۲	۴۴	۹۸/۹۰±۱/۴۶	۹/۲۸±۲/۲۱
	مونوسیت	۲۵						۸۱/۹۴±۵/۳۴
خفیف	لکوسیت	۲۵	۷۳۲۴±۱۹۱۰/۷۸	۸	۵۲	۴۰	۹۹/۰۰±۱/۰۰	۸/۰۰±۱/۸۳
	مونوسیت	۲۵						۸۰/۸۶±۸/۵۰
شاهد	لکوسیت	۱۰	۶۲۰۰±۱۴۷۱/۲۱	۰	۱۰	۰	۹۸/۳۰±۲/۰۱	۸/۵۰±۱/۷۷
	مونوسیت	۱۰						۸۱/۷۱±۸/۹۷

*اختلاف معناداردر سطح ۰/۰۵ نسبت به گروه شاهد.

میانگین‌های تعداد گلبول‌های سفید اختلاف معنادار وجود داشت و آزمون شفه این اختلاف را بین گروه شدید و شاهد نشان داد. در گروه شدید این تعداد به‌طور معناداری از گروه شاهد بالاتر بود (P<۰/۰۵).

نتایج‌حاصل از فلوسیتومتری نشان داد که میانگین درصد سلول‌های $CD45^+$ در جمعیت لوکوسیتی در کل چهار گروه مورد مطالعه، ۹۹٪ بود (جدول۳). در مورد درصد سلول‌های $CD14^+$ درجمعیت مونوسیتی و لوکوسیتی، آزمون آنالیز واریانس هیچ اختلاف معناداری را بین میانگین‌های چهار گروه نشان نداد(جدول ۳).

میانگین درصد سلول‌های $CD14^+/CD16^+$ در جمعیت مونوسیتی نیز بین چهار گروه هیچ اختلاف معناداری را نشان نداد (جدول۴).

در مورد درصد سلول‌های $CD14^+/CD16^+$ در جمعیت مونوسیتی اختلاف معناداری بین میانگین‌ها دیده نشد، اما این اختلاف در سطح ۰/۱ بین گروه‌های متوسط و شاهد وجود داشت، به‌طوری‌که میانگین گروه متوسط به طور معناداری از گروه شاهد بالاتر بود (P<۰/۱) (جدول ۴).

بحث:

میانگین درصد سلول‌های $CD14^+/HLA\text{-}DR^+$ در جمعیت مونوسیتی با فرض α=۰/۰۵ هیچ اختلاف معناداری را نشان نداد، ولی این اختلاف در سطح ۰/۱ بین گروه شاهد و متوسط وجود داشت، به‌ویژه اینکه احتمال معناداربودن این اختلاف درسطحی نزدیک به ۰/۰۵ (P=۰/۰۵۲) است.

میانگین درصد سلول‌های $CD14^+/HLA\text{-}DR^+$

جدول۴- توزیع سلول‌های $CD14^+/CD16^+$ و $CD14^+/HLA\text{-}DR^+$ در خون‌محیطی افراد گروه شاهد و مورد بررسی برحسب شدت ضایعه اسپیرومتری و به تفکیک نوع سلول (منوسیت یا لکوسیت).

گروه	نوع سلول / فراوانی	تعداد نمونه	درصد سلول‌های $CD14^+/CD16^+$	درصد سلول‌های $CD14^+/HLA\text{-}DR^+$
شدید	لکوسیت	۲۵	۱/۰۳± ۱/۰۳	۳/۲۱±۲/۳۳
	مونوسیت	۲۵	۹/۷۰±۶/۱۰	۳۱/۲۸± ۲۰/۸۶
متوسط	لکوسیت	۲۵	۱/۱۷±۰/۸۷	۴/۱۱±۲/۱۶
	مونوسیت	۲۵	۷/۶۸± ۴/۳۸	۲۱/۲۴± ۴۵/۳۷*
خفیف	لکوسیت	۲۵	۱/۱۴± ۰/۸۲	۲/۹۱± ۱/۵۳
	مونوسیت	۲۵	۸/۳۳±۵/۴۵	۳۵/۴۶± ۱۷/۶۴
شاهد	لکوسیت	۱۰	۱/۳۹± ۰/۸۵	۳/۲۲± ۱/۶۱
	مونوسیت	۱۰	۶/۹۱± ۳/۳۵	۳۰/۵۷± ۱۳/۸۰

* P=۰/۰۵۲ اختلاف معنادار در سطح ۰/۱ نسبت به گروه شاهد

در گروه شاهد، خفیف و متوسط به‌ترتیب افزایش می‌یابد و در گروه شدید نسبت به گروه متوسط به‌شدت افت پیدا می‌کند. حضور مارکر HLA-DR بر سطح مونوسیت نشان‌دهنده سلول کاملاً فعال است(۱۵). بالا رفتن میانگین با افزایش درجه وخامت بیماری می‌تواند به‌علت نارسایی تنفسی و عفونت‌های مزمن باشد، اما افت میانگین در گروه شدید احتمالاً نشان‌دهنده اثر خردل بر عملکرد مونوسیت در جهت بیان و سنتز مولکول HLA-DR است. تأثیرات کوتاه‌مدت خردل در محیط آزمایشگاهی(in vitro) نیز همین نتیجه را نشان می‌دهد(۲۱)، اما با توجه به این مطالعه بعد از گذشت ۱۰ سال هنوز فعالیت کامل سلول‌مونوسیت براثر خردل دچار اختلال‌است.

مقدار هموگلوبین، تعداد گلبول قرمز و پلاکت‌ها هیچ اختلاف معناداری در بین گروه‌های مختلف نداشتند، بنابراین احتمالاً اثر خردل بر مغزاستخوان برای تولید گلبول‌های قرمز و پلاکت‌ها به مرور زمان از بین رفته است، در حالی‌که مطالعات قبلی عکس این مطلب را نشان می‌دهد(۸-۶و۲۲)که می‌تواند به‌دلیل زمان بررسی‌های‌قبلی و سریع‌تربودن مطالعات آزمایشگاهی در روی موارد فوق باشد.

بررسی تعداد گلبول‌های سفید نشان داد که تعداد این سلول‌ها با افزایش وخامت بیماری بالاتر می‌رود، به‌طوری‌که در گروه شدید اختلاف معناداری از نظر آماری با گروه شاهد پیدامی‌کند. در تحقیقات انجام‌شده قبلی یکی از تأثیرات کوتاه‌مدت گاز خردل لوکوپنی بوده است(۸-۶). صدمات ریوی مانند آسم و برونشیت مزمن و نیز عفونت‌های مزمن که همراه با علایم بالینی نیستند، می‌تواند دلیل بالارفتن تعداد گلبول‌های سفید باشد، چرا که براثر آسم و برونشیت مزمن، تکثیر و نابه‌جا و غیرضروری درمیزان لوکوسیت‌های خون‌مشاهده‌می‌شود.

علاوه بر اختلاف تعداد سلول‌ها بین گروه‌های مختلف، ما شاهد تغییرات چشمگیری بین تعداد سلول‌ها در خود گروه‌های بیماران نسبت به حد طبیعی هستیم(جدول۳). باتوجه به این تغییرات فاحش درون هر گروه بهتر است بیماران با یک روش کلی مورد معالجه قرار نگیرند و زمینه‌های ژنتیکی متفاوت و اختلاف فردی نیز مدنظر باشد. علاوه بر این، مدت زمان تماس با گاز خردل و فاصله کانون انتشار آلودگی می‌تواند دلیلی بر تأثیر متفاوت درسیستم ایمنی این افراد و نتایج آزمایشگاهی حاصل باشد.

برای بررسی اینکه اختلاف تعداد گلبول‌های سفیدخون بین گروه‌ها بر اثر تغییرات کدام‌یک از جمعیت‌های سلولی است و نیز برای بررسی عملکرد سلول، از فلوسیتومتری استفاده شد که نسبت به سایر روش‌های آزمایشگاهی بسیار دقیق‌تر است(۲۳). عدم اختلاف معنادار بین میانگین درصدسلول‌های $CD45^+$ در جمعیت لوکوسیتی بین گروه‌های مختلف نشان‌دهنده عدم وجود سلول‌های غیرلوکوسیتی مانند سلول‌های سرطانی در گردش، گلبول‌های قرمز لیزنشده و غیره می‌باشد؛ زیرا این مارکر اختصاصاً بر سطح گلبول‌های سفید وجود دارد. اندازه‌گیری درصد و تعداد سلول‌های $CD14^+$ (به‌عنوان مارکر اختصاصی سلول‌های مونوسیتی) در جمعیت مونوسیتی و لوکوسیتی هیچ اختلاف معناداری را نشان نداد. در

اکثر مطالعاتی که تاکنون صورت‌گرفته، مونوسیتوپنی به‌عنوان یکی از عوارض گاز خردل گزارش‌نشده‌است، پس احتمالاً خردل بر مغزاستخوان در جهت تولید سلول‌های رده مونوسیتی تأثیر زیادی ندارد و اگر هم‌داشته باشد با گذشت ۱۰ سال از زمان آلودگی اثر آن از مغز استخوان حذف شده است.

هیچ اختلاف معناداری از نظر میانگین درصد سلول‌های $CD14^{+}/CD16^{+}$ در جمعیت مونوسیتی بین چهار گروه مشاهده نشد. حضور مارکر $CD16^{+}$ در سطح سلول مونوسیت نشان‌دهنده سلول تحریک‌شده می‌باشد(۱۵)؛ بنابراین می‌توان گفت گاز خردل بر عملکرد سلول در جهت ظهور مارکر $CD16^{+}$ و تحریک مونوسیت اثر نمی‌گذارد.

به‌طورکلی نکته قابل‌توجه در این تحقیق این است که اثر خردل بر مغز استخوان در تولید سلول‌های رده مونوسیت از بین‌رفته است و تأثیر به‌جامانده تنها بر عملکرد سلول‌ها مشاهده‌می‌شود؛ چرا که سلول مونوسیت دچار آسیب بوده است و قادر نیست به‌طور کامل فعال شود. علت آن می‌تواند اثر خردل بر ژن‌های مربوط به مولکول HLA-DR و ایجاد نقص ژنتیکی باشد. ممکن است نقص ژنتیکی وجود نداشته باشد، بلکه سلول نتواند این مولکول را در سطح خود بیان کند. به‌هرحال این مسأله به مطالعه و کار بیشتری نیاز دارد. مطالعات وسیع‌تر روی سلول‌های مختلف ایمنی و بررسی ارتباط آن‌ها با هم، و نیز بررسی میکروارگانیسم‌هایی که در این بیماران دیده می‌شود و اثر آن‌ها بر بروز مارکرهای خاص، می‌تواند در این خصوص کمک مؤثری نماید.

منابع:

۱. آذرنیا م.، اثر گاز خردل روی سیستم خون‌ساز، پایان‌نامه کارشناسی ارشد بافت‌شناسی، تهران، دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس،,۱۳۶۷

۲. صالحی رضوانیه. عوارض دوساله گازهای شیمیایی (عمدتاً از نظر علایم ریوی). پایان‌نامه دکترای تخصصی، دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس، ,۱۳۷۵

۳. طبرستانی م ، هلالی م. تحقیقی پیرامون مغز استخوان درخون محیطی نزد مجروحین شیمیایی سولفورموستارد. خلاصه مقالات دومین کنگره سراسری مسمومیت‌ها، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، چاپ بنیاد مستضعفان و جانبازان انقلاب اسلامی، مهر ۱۳۷۰، مقاله شماره ۱۰۳.

4. Somani SM. Chemical warfare agents. Academic press: 1992: P. 13-60.

5. Wyatt MD, Lee M, Garbiras BJ, Sauhami RL, Harhey JA. Sequence specificity of alkylation for a series of nitrogen mustard-containing analogues of distamycin of increasing binding site size. Biochemistry 1993; 4(40): 13034-41.

۶. محمدزاده لاری م. نیتروژن موستارد یا گاز خردل. اولین کنگره بین المللی پزشکی گازهای شیمیایی جنگی در ایران. دانشگاه علوم پزشکی مشهد با همکاری داروپخش، چاپ بنیاد مستضعفان و جانبازان انقلاب اسلامی، خرداد ۱۳۶۷، مقاله شماره ,۴۸

۷. کومار الف، تابعی ض، ستوده. آنمی آبلاستیک در مجروحین شیمیایی. اولین کنگره پزشکی گازهای شیمیایی جنگی در ایران. دانشگاه علوم پزشکی مشهد با همکاری داروپخش، چاپ بنیاد مستضعفان و جانبازان انقلاب اسلامی، خرداد ۱۳۶۷، مقاله شماره,۱۱

۸. فرهودی م، پنجوانی فع، طبرستانی م، بلالی م، بهرامی ف، حسینی ر. بررسی تظاهرات بالینی و آسیب شناسی در ۹ شهید مسموم با سولفورموستارد. اولین کنگره بین المللی پزشکی گازهای شیمیایی جنگی در ایران، دانشگاه علوم پزشکی مشهد با همکاری داروپخش، چاپ بنیاد مستضعفان و جانبازان انقلاب اسلامی، خرداد ۱۳۶۷، مقاله شماره ,۲۰

۹. زندیه ط. تغییرات ایمونولوژی درمجرومین شیمیایی. مجموعه مقالات سمینار اثرات جنگ‌های شیمیایی بیولوژیک بر انسان. محیط زیست و جامعه، دانشگاه فنی دانشگاه تهران، آذر ماه ۱۳۷۱، صفحات ۱۳۷-,۱۳۱

۱۰.دیهیمی الف، بهار ک، الیاسی ح. بررسی اجزای سیستم ایمنی درمصدومین شیمیایی باسولفوردموستارد. اولین کنگره بین‌المللی پزشکی گازهای شیمیایی جنگی در ایران، دانشگاه علوم پزشکی مشهد با همکاری دارو پخش، چاپ بنیادمستضعفان و جانبازان انقلاب اسلامی خرداد ۱۳۶۷ و مقاله شماره ,۱۲

11. Suss J, Bakacs T, Molonar Z. Influence of chemotherapy on phagocytic activity of mononuclear cells in patients with Hodgkin's disease. Allergy Immunol Leipz 1984 ; 30(4): 251-4.

12. Jason M, Andrew BS, Colvin M, Friou GT. In vitro effects of 4- hydroxy cyclophosphamide on the morphology and function of human periphera blood mononuclear phagocytic cells (macrophages). Cancer Res 1984; 44(9): 3936-41.

13. Roitt I, Brostof F, Male D. Cells , tissiues and organs of the immune system: In: Lydyard PM, Grosis CE, editors. Immunology. 6th ed. London: Mosby ; 2001: P. 18.

14. Rokita E, Menzel EJ. Characteristics of CD14 Shedding from human monocytes. Evidence for the competition of soluble CD14 (SCD14) with CD14 receptors for lipopolysacharide (LPS) binding. APMIS 1997 : 105(7): 510-18.

15. Hamilton TA, Adams DO. Molecular mechanisms of signal transduction in macrophagos. Immunol Today 1987 ; 8(5):151-158.

16. Blumenstein M, Boekstegers P, Fraunberger P, Andreesen R, Ziegler-heitbrock HW, Fingerle-Rowsan G. Cytokine production precedes the expression of CDH14/CDH16 monocyte in human sepsis : a case report of a patient with self induced septicemia. Shock 1997 ; 8(1): 73-5.

17. Asadullah K. Woiciechowsky C, Docke WD, Egerer K, Kox WJ, Vogel S, et al. Very low mono cytic HLA-DR expression indicates high risk of infection immunomonitoring for patients after neurosurgery and patients during high dose steroid therapy. Eur J Emerg Med 1995 ; 2(4):184-190.

18. DAKO, A/S . Produktinosvej , 41 DK-2600 Glostrup code No. F 7011 , F 0830 19- Lal R.B, Edison LJ, Chused TM. Fixation and long term storage of human lymphocytes for surface marker analysis flow cytometry. Cytometry 1988; P. 213-219.

۱۹. کاظم م،ملک افضلی ح، نهاپتیان و. روش‌های آماری و شاخص‌های بهداشتی. تهران: انتشارات مؤلفین، ۱۳۶۳,

20. MC Bridge WH, Hoon DB, Tung T. Cyclophosphamide-induced alterations in human monocyte function. J Leukoc Biol 1987 ; 42(6): 656-66.

۲۱. بهادری م،شکور ع. یافته‌های اتوپسی در قربانیان گازهای شیمیایی جنگی. اولین کنگره بین‌المللی پزشکی گارهای شیمیایی جنگی در ایران ، دانشگاه علوم پزشکی مشهد با همکاری داروپخش، چاپ بنیاد مستضعفان و جانبازان انقلاب اسلامی، خرداد ,۱۳۶۷

22. Human Leukocyte Differentiation Antigens: 6th HLA-D workshop Kobe, Coulter Nov. 1996.