

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 و نیز 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 انجام شده 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 اسپرومتری 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 و تحلیل داده‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: تعداد گلبول‌های سفید با افزایش درجه وخامت بیماری افزایش یافت، به طوری که این افزایش در گروه شدید نسبت به شاهد معنادار بود ($P < 0/05$). درصد سلول‌های $CD14^+$ و $CD16^+ / CD14^+$ در گروه‌های بیماران نسبت به گروه شاهد اختلاف معناداری را نشان نداد، اما درصد سلول‌های $CD14^+ / HLA-DR^+$ در سطح $0/1$ ($p = 0/052$) در گروه متوسط افزایش معناداری را نسبت به گروه شاهد داشت و در گروه شدید به شدت 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 به دلیل عفونت‌های مزمن و صدمات ریوی در این مجروحان می‌باشد. بررسی سایر سلول‌های ایمنی و ارتباط آن‌ها بایکدیگر و نیز بررسی میکروارگانیزم‌هایی 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، $CD14^+ / CD16^+$ ، $CD14^+ / HLA-DR^+$ ، 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، ص پ ۱۴۱۱۵/۳۳۱، ۳۵۶۵-۸۰۱۱۰۰۱-۲۱.

مقدمه :

طبیعی بود (۹). در بررسی دیگری، فعالیت فاگوسیت‌ها کاهش نشان داد (۱۰-۱۲).

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 گردش خون، تمایز می‌یابد. مونوسیت‌های در گردش با عمل دیپدز 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 لیپولی ساکاریدها و باکتری‌های گرم منفی متصل می‌گردد و به دو شکل محلول و متصل به غشاء دیده می‌شود. در یک تحقیق مشاهده شده که حذف LPS در افراد سالم، به کمک CD14 غشایی صورت می‌گیرد، ولی در افراد دارای بیماری عفونی، CD14 محلول افزایش و نوع غشایی کاهش می‌یابد (۱۴).

CD16 یا FC γ RIII، گیرنده FC با میل ترکیبی کم می‌باشد که در یک گروه از مونوسیت‌ها دیده می‌شود و به عنوان مارکر سلول تحریر شده (Primed cell) است (۱۳ و ۱۵). تولید TNF- α و IL-1، باعث تکامل درجهت تولید سلول‌های 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 کاملاً فعال (Fully activated cell) است (۱۵). در یک مطالعه روی سلول مونوسیت، مشخص شده که کاهش بیان مولکول HLA-DR در سلول مونوسیت خطر ابتلا به عفونت را بالا می‌برد (۱۷). در این مطالعه، تعداد و

گازهای شیمیایی برای اولین بار در جنگ جهانی اول به کار رفتند که عوارض آن‌ها تا حدی قابل درمان بود. بعد از آن گازهای سمی تری ساخته شد، مانند گاز خردل که در جنگ جهانی دوم و بعد از آن به میزان قابل توجهی در جنگ عراق علیه ایران به کار رفت. هم اکنون به دلیل تکامل این سلاح و فاصله زمانی تحقیقات انجام شده، ضرورت مطالعات جدید احساس می‌شود، به خصوص اینکه آثار و پیامدهای این معضل متوجه جامعه خودمان است.

جراحات وسیع و عوارض زودرس در معرض قرار گرفتن سموم شیمیایی، به ویژه گاز خردل گوگردی یکی از علل مهم مرگ و میر و ناهنجاری‌های جسمی و عصبی در مصدومین بود، اما علاوه بر آن، 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 (۲۱).

بروز این عوارض می‌تواند ناشی از ضعف سیستم ایمنی و اختلال در عملکرد آن باشد که تحت تأثیر گاز خردل صورت می‌گیرد. به نظر می‌آید که خردل به عنوان یک عامل آلکیل‌کننده، جهش‌زا و تخریب‌کننده پروتئین‌ها و آنزیم‌های سلولی می‌تواند در عملکرد مغز استخوان برای تولید سلول‌های خون و یا در عملکرد خود سلول اختلال ایجاد کند (۳-۵).

طبق بررسی‌های انجام شده، لوکوپنی، لنفوپنی، گرانولوسیتوپنی، آنمی و ترومبوسیتوپنی از آثار گاز خردل می‌باشند (۸-۶). در یک مطالعه، مراحل مختلف فاگوسیتوز بیماران در دو سال اول مجروحیت

تحقیقات هسته‌ای بیمارستان شریعتی دانشگاه علوم پزشکی تهران منتقل می‌شدند.

جدول ۱- تقسیم‌بندی بیماران بر اساس شاخص‌های اسپرومتری.

درصد	درصد شاخص‌های اسپرومتری	شدت ضایعه
۰٪	$FEV1 > 80$ یا $FVC > 80$	بدون عارضه (شاهد)
۲۰-۵٪	$65 < FEV1 < 80$ یا $65 < FVC < 80$	خفیف
۲۵-۴۵٪	$50 < FEV1 < 65$ یا $50 < FVC < 65$	متوسط
۵۰-۷۰٪	$40 < FEV1 < 50$ یا $40 < FVC < 50$	شدید

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

ابتدا در هر کدام از لوله‌های مخصوص دستگاه فلوسیتومتری، ۵ میکرولیتر آنتی‌بادی نشان‌دار (ساخت شرکت DAKO) اضافه، ۱۰۰ میکرولیتر از خون محیطی افزوده لوله‌ها به مدت ۳۰ دقیقه در دمای ۴ درجه انکوبه می‌شد. در پایان لوله‌ها در دستگاه Q-PREP قرار می‌گرفت تا به ترتیب گلبول‌های قرمز لیز، غشای گلبول‌های سفید و سایر سلول‌ها تثبیت شوند (۱۸ و ۱۹) (جدول ۲).

نمونه خون‌های آماده شده، به دستگاه فلوسیتومتری داده شد. دستگاه از نوع EPICS XL-MCL ساخت

عملکرد سلول‌های مونوسیت را به کمک مارکرهای سطحی CD14 به عنوان مارکر اختصاصی سطح مونوسیت، CD16 به عنوان مارکر سلول تحریک شده و HLA-DR به عنوان 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 به طور متوسط ۱۵ سال از مصدومیت آن‌ها می‌گذشت و مصدومیت آن‌ها به تأیید کمیسیون پزشکی مرکز رسیدگی به جانبازان 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، ۵ cc نمونه خون محیطی گرفته شد. این مجروحین طبق آیین‌نامه کمیسیون پزشکی تعیین شدت مصدومیت مرکز رسیدگی به جانبازان شیمیایی، بر اساس یافته‌های بالینی، معاینه فیزیکی، نتایج اسپرومتری و برونکوسکوپی و برحسب شدت ضایعات ریوی در سه گروه ۲۵ نفری خفیف (mild)، متوسط (moderate) و شدید (severe) قرار گرفتند (جدول ۱). بیماران مورد مطالعه همگی دچار مسمومیت 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 و CBC به بخش فلوسیتومتری مرکز

دستگاه مورد بررسی قرار گرفت. تعداد گلبول‌های سفید، قرمز، پلاکت و مقدار هموگلوبین توسط دستگاه شمارشگر سلولی مورد ارزیابی قرار گرفت. برای تحلیل داده‌ها با توجه به نرمال بودن توزیع جمعیت‌های مورد نظر، از آزمون آنالیز واریانس استفاده شد 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 در خصوص میانگین مقدار هموگلوبین، تعداد گلبول‌های قرمز و پلاکت‌های خون محیطی، با آزمون آنالیز واریانس هیچ اختلاف معناداری را بین گروه‌های خفیف، متوسط و شدید نسبت به گروه شاهد نشان نداد (جدول ۳)، اما بین

شرکت کولتربود. بعد از دادن نمونه به دستگاه فلوسیتومتر، اطلاعات ذخیره شده در list mode

جدول ۲- مراحل آماده‌سازی خون محیطی برای فلوسیتومتری

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

جدول ۳- نتایج آماری مربوط به تعداد گلبول‌های سفید و درصد سلول‌های CD45⁺, CD14⁺/CD45⁺ خون محیطی

در جمعیت مونوسیتی افراد شاهد و بیمار.

گروه	فراوانی سلول	تعداد نمونه‌ها	تعداد گلبول‌های سفید (در هر میکرولیتر)	پایین‌تراز طبیعی	بالا‌تراز طبیعی	درصد سلول‌های CD45 ⁺	درصد سلول‌های CD14 ⁺ /CD45 ⁺
بیمار	لکوسیت	۲۵	۱۶۰۸±۲۵۳۲/۶۱*	۰	۵۲	۹۹/۴۰±۰/۶۱	۹/۰۶±۲/۴۳
	مونوسیت	۲۵					۱۰/۲۰±۸/۳۹
شاهد	لکوسیت	۲۵	۷۹۱۶±۲۰۵۴/۲۰	۴	۵۲	۹۸/۹۰±۱/۴۶	۹/۲۸±۲/۲۱
	مونوسیت	۲۵					۱۱/۹۴±۵/۳۴
بیمار	لکوسیت	۲۵	۷۳۲۴±۱۹۱۰/۷۸	۸	۵۲	۹۹/۰۰±۱/۰۰	۸/۰۰±۱/۸۳
	مونوسیت	۲۵					۱۰/۱۶±۸/۵۰
شاهد	لکوسیت	۱۰	۶۲۰۰±۱۴۷۱/۲۱	۰	۱۰	۹۸/۳۰±۲/۰۱	۸/۵۰±۱/۷۷

۸۱/۷۱±۸/۹۷					۱۰	مونوسیت
------------	--	--	--	--	----	---------

*اختلاف معنادار در سطح ۰/۰۵ نسبت به گروه شاهد.

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، به طوری که میانگین گروه متوسط به طور معناداری از گروه شاهد بالاتر بود (P<۰/۱) (جدول ۴).

بحث:

میانگین درصد سلول‌های CD14⁺ /HLA-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، به ویژه اینکه احتمال معنادار بودن این اختلاف در سطحی نزدیک به ۰/۰۵ (P=۰/۰۵۲) است.

میانگین درصد سلول‌های CD14⁺/HLA-DR⁺

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 به طور معناداری از گروه شاهد بالاتر بود (P<۰/۰۵).

نتایج حاصل از فلوسیتومتری نشان داد که میانگین درصد سلول‌های CD45⁺ در جمعیت لوکوسیتی در کل چهار گروه مورد مطالعه، ۹۹٪ بود (جدول ۳). در مورد درصد سلول‌های CD14⁺ در جمعیت 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 (جدول ۴).

جدول ۴- توزیع سلول‌های CD14⁺/CD16⁺ و CD14⁺/HLA-DR⁺ در خون محیطی افراد گروه شاهد و مورد بررسی بر حسب شدت ضایعه

اسپیرومتری و به تفکیک نوع سلول (مونوسیت یا لکوسیت).

درصد سلول‌های CD14 ⁺ /HLA-DR ⁺	درصد سلول‌های CD14 ⁺ /CD16 ⁺	تعداد نمونه	فراوانی	
			گروه	نوع سلول
۳/۲۱±۲/۳۳	۱/۰۳±۱/۰۳	۲۵	لکوسیت	شدید
			مونوسیت	
۳۱/۲۸±۲۰/۸۶	۹/۷۰±۶/۱۰	۲۵	لکوسیت	متوسط
			مونوسیت	
۲۱/۲۴±۴۵/۳۷*	۷/۶۸±۴/۳۸	۲۵	لکوسیت	بهبود
			مونوسیت	
۲/۹۱±۱/۵۳	۱/۱۴±۰/۸۲	۲۵	لکوسیت	بهبود
			مونوسیت	
۳۵/۴۶±۱۷/۶۴	۸/۳۳±۵/۴۵	۲۵	لکوسیت	بهبود
			مونوسیت	

$3/22 \pm 1/21$	$1/39 \pm 0/15$	۱۰	لکوسیت	$\frac{3}{4}$
$30/57 \pm 13/10$	$7/91 \pm 3/35$	۱۰	مونوسیت	

* $P=0/052$ اختلاف معنادار در سطح $0/1$ نسبت به گروه شاهد

انجام شده قبلی یکی از تأثیرات کوتاه مدت گاز خردل لوکوپنی بوده است (۸-۶). صدمات ریوی مانند آسم و برونشیت مزمن و نیز عفونت‌های مزمن که همراه با علائم بالینی نیستند، می‌تواند دلیل بالارفتن تعداد گلبول‌های سفید باشد، چرا که بر اثر آسم و برونشیت مزمن، تکثیر و ناب‌جا و غیرضروری درمیزان لوکوسیت‌های خون مشاهده می‌شود.

علاوه بر اختلاف تعداد سلول‌ها بین گروه‌های مختلف، ما شاهد تغییرات چشمگیری بین تعداد سلول‌ها در خود گروه‌های بیماران نسبت به حد طبیعی هستیم (جدول ۳). با توجه 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 در سیستم ایمنی این افراد و نتایج آزمایشگاهی حاصل باشد.

برای بررسی اینکه اختلاف تعداد گلبول‌های سفید خون بین گروه‌ها بر اثر تغییرات کدام یک 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 درصد سلول‌های $CD45^+$ در جمعیت لوکوسیتی بین گروه‌های مختلف نشان‌دهنده عدم وجود سلول‌های غیر لوکوسیتی مانند

در گروه شاهد، خفیف و متوسط به ترتیب افزایش می‌یابد و در گروه شدید نسبت به گروه متوسط به شدت 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 به علت 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 کوتاه مدت 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 سلول مونوسیت بر اثر خردل دچار اختلال است.

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 حالی که مطالعات قبلی عکس این مطلب را نشان می‌دهد (۸-۶ و ۲۲) که می‌تواند به دلیل زمان بررسی‌های قبلی و سریع‌تر بودن مطالعات آزمایشگاهی در روی موارد فوق باشد.

بررسی تعداد گلبول‌های سفید نشان داد که تعداد این سلول‌ها با افزایش وخامت بیماری بالاتر می‌رود، به طوری که در گروه شدید اختلاف معناداری از نظر آماری با گروه شاهد پیدامی‌کند. در تحقیقات

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 مشاهده می‌شود؛ 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. به‌رحال این مسأله به مطالعه و کار بیشتری نیاز دارد. مطالعات وسیع‌تر روی سلول‌های مختلف ایمنی و بررسی ارتباط آن‌ها با هم، و نیز بررسی میکروارگانسیم‌هایی که در این بیماران دیده می‌شود و اثر آن‌ها بر بروز مارکرهای خاص، می‌تواند در این خصوص کمک مؤثری نماید.

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 صورت گرفته، مونوسیتوپنی به‌عنوان یکی از عوارض گاز خردل گزارش نشده است، پس احتمالاً خردل بر مغز استخوان در جهت تولید سلول‌های رده مونوسیتی تأثیر زیادی ندارد و اگر هم داشته 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 تحریک شده می‌باشد (۱۵)؛ بنابراین می‌توان گفت گاز

منابع:

۱. آذرnia 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 سولفورمستارد. 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 در مجروحین 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 با سولفوردموستارد. اولین کنگره بین‌المللی پزشکی گازهای شیمیایی جنگی در ایران، دانشگاه علوم پزشکی مشهد با همکاری دارو پخش، چاپ بنیاد مستضعفان 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 monocytic 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 افصلی ح، نهایتیان 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 گازهای 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.