رابطه سطح سرمی MMP-9 و مشکلات دیررس چشمی در جانبازان شیمیایی مواجهه یافته با سولفور موستارد

طوبی غضنفری[1*]، رویا یارایی[1]، حسن قاسمی[2]، زهرا مصدری[3]، محمد رضا واعظ مهدوی[4]، زهیر محمد حسن[5]، عباس فروتن[6]، محمد رضا سروش[7]، محمد مهدی نقی زاده[8]، سقراط فقیه زاده[9]

[1] دانشیار ایمونولوژی، گروه تحقیقاتی تنظیم پاسخ‌های ایمنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

[2] دانشیار چشم پزشکی، مرکز تحقیقات تنظیم پاسخ‌های ایمنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

[3] پزشک عمومی، دانش‌آموخته دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

[4] دانشیار فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.

[5] استاد ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

[6] استاد فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

[7] عضو هیات علمی پژوهشکده مهندسی و علوم پزشکی جانبازان، تهران، ایران.

[8] عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، استان فارس، ایران.

[9] استاد آمار حیاتی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

[*]نویسنده مسئول

آدرس: مرکز تحقیقات تنظیم پاسخ های ایمنی، دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، تهران، ایران

tghazanfari@yahoo.com , ghazanfari@shahed.ac.ir

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-12]

چکیده

مقدمه: سولفور موستارد یک عامل شیمیایی جنگی است که بطور گسترده‌ای در طی جنگ عراق علیه ایران مورد استفاده قرارگرفت. یکی از عوارض دیررس عمده آن، عوارض چشمی می‌باشد. ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) دسته‌ای از اندوپپتیدازهای وابسته به روی و کلسیم هستند که در هومئوستاز ماتریکس خارج سلولی و در حالات التهابی نقش‌های عمده‌ای را ایفامی‌کنند. MMP-9 یکی از این آنزیمهاست که نقش آن در بسیاری از بیماری‌های التهابی چشم به اثبات رسیده‌است. هدف این مطالعه بررسی رابطه سطح سرمی MMP-9 و مشکلات دیررس چشمی جانبازان شیمیایی مواجهه‌یافته با سولفور موستارد بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه ۷۲نفر از جانبازان شیمیایی با مشکلات دیررس چشمی (مورد) و ۶۳ نفر از جانبازان شیمیایی بدون مشکلات چشمی (کنترل) از شهر سردشت با استفاده از روش نمونه‌گیری سیستماتیک انتخاب شدند. معاینه چشمی افراد فوق با استفاده از اسلیت لامپ انجام شد و سطح سرمی MMP-9 با روش ساندویچ الایزا اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: میانه سطح سرمی MMP-9 در گروه مورد ۸۴۹.۳ و در گروه کنترل ۷۸۷.۰pg/ml بود که تفاوت معنی‌دار آماری نداشت(p=۰.۷۰۰). همچنین ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی MMP-9 و وجود یا عدم وجود عوارض در هر یک از نواحی چشمی یافت نشد.

بحث و نتیجه‌گیری: از آنجا که افزایش بیان MMP-9 در مایع اشک و محیط کشت سلول‌های اپیتلیال قرنیه و ملتحمهء افراد مبتلا به بیماری‌های التهابی چشم، در مطالعات متعدد آشکار شده‌است؛ اندازه‌گیری این مارکر در نمونه‌های مذکور در جانبازان شیمیایی مبتلا به عوارض چشمی ارزشمند خواهدبود.

کلمات کلیدی: ماتریکس متالوپروتئیناز، عوارض چشمی، گاز خردل، سردست.

مقدمه

سولفور موستارد[i] (SM) یک عامل شیمیایی جنگی آلکیله‌کننده‌است که بطورگسترده‌ای در طی جنگ ایران و عراق مورداستفاده قرارگرفت(۱). آنالوگ‌های سولفور و نیتروژن آن، به صورت مایعات ایروسل‌شده‌ای موجود هستند که در بدن مصدومین باقی می‌مانند و از طریق اثر بر پوست، چشم و سیستم تنفسی، باعث انواع ناتوانی‌ها می‌شود(۲). مورتالیتی ناشی از آن کم است ولی موربیدیتی قابل توجهی‌دارد و حجم زیاد مصدومین، مراکز مراقبتهای بهداشتی را تحت فشار قرارمی‌دهد(۳). اگرچه SM به عنوان یک عامل تاول‌زا طبقه‌بندی شده‌است، ولی در یک حمله حاد نه تنها پوست بلکه تمام بافت‌های اپیتلیالی را که با آنها تماس یابد، شامل چشم‌ها و راه‌های هوایی تحت تاثیر قرارمی‌دهد(۴). برای مثال، تماس حاد سیستم تنفسی با غلظت‌های بالای این گاز

i Sulfur Mustard

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-12]

می‌تواند منجر بـه خشـونت صـدا، سـرفه، تنگـی نفـس و سـفتی قفسـه سـینه شـود(۵). ضـایعات پوسـتی شـبیه سوختگی‌های درجه اول یا دوم هستند و معمولا بـه طـور خود به خودی در طی۴ تـا ۶ هفتـه بهبـود مـی‌یابنـد(۶). چشم حساسترین بافت نسبت به اثرات SM می‌باشد. بخار یا مایع SM می‌تواند باعث درد شدید ملتحمـه و اسـکلرا[i]، تورم [ii]، اشـکریزش[iii]، بلفارواسپاسـم[iv] و تـرس از نـور[v] شود؛ با این حال این اثرات ممکن‌است تا یک یـا بـیش از یک ساعت بروز نکنند(۷).

اگرچه به طور کلی، ضایعات چشمی حاد، کاملا بهبود می‌یابند(۸) ولی SM به طور تاخیری درقرنیه و سطح چشم ضایعات تخریب‌کننده‌ای ایجاد می‌کندکه منجربه اختلال پیشرونده بینایی و تحریک چشمی می‌شود(۹). ماتریکس‌متالوپروتئینازها[vi] (MMPs)، خانواده خانواده بزرگی از اندوپپتیدازهای حاوی روی و وابسته به کلسیم می‌باشند که مسئول بازسازی بافت و تجزیه ماتریکس خارج سلولی[vii](ECM)، می‌باشند. این مولکول‌ها به وسیله هورمون‌ها، فاکتورهای رشد و سایتوکاین‌ها تنظیم می‌شوند.MMPها به وسیله انواعی از سلول‌های بافت همبند و سلول‌های پیش التهابی مانند ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها ولنفوسیت‌ها ترشح می‌شوند(۱۰).

مطالعات متعددی، افزایش بیان MMPها را در مایع اشک و یا سلول های اپیتلیال ملتحمه و قرنیه بیماران مبتلا به سندرم شوگرن یا خشکی چشم و یا در مدل‌های حیوانی خشکی چشم آزمایشگاهی، نشان داده‌است(۱۸-۱۱). از طرفی، MMP عمده‌ای که در اشک بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید با بیماری فعال چشمی، تجمع می‌یابد، از نوعMMP-9 می‌باشد(۱۷).

از این رو با توجه به اینکه، پاسخ‌های التهابی سیستم ایمنی به دنبال مواجهه با گاز موستارد افزایش می‌یابد و اختلالات سیستم ایمنی روی عملکرد موضعی غده اشکی تأثیر می‌گذارد و از طرفی شناسایی بیومارکرهای التهابی قابل اندازه‌گیری با استفاده از متدهای مولکولی سریع و قابل اعتماد، برای ارزیابی، تشخیص و پیگیری‌های درمانی بیماران و نیز شناسایی داروهای ضدالتهابی جهت ضایعات موستارد، به عنوان یک نیاز احساس می‌شود(۲۰،۱۹)، در این مطالعه بر آن شدیم تا سطح سرمیMMP-9 را در بیماران مواجهه یافته با سولفور موستارد که از عوارض مزمن و دیررس چشمی آن رنج می‌برند، بررسی و میزان آن را با افراد بدون عوارض چشمی با سابقه تماس مقایسه نماییم.

i Conjunctiva and Sclera
ii Swelling
iii Lacrimation
iv Blepharospasm
v Photophobia
vi Matrix Metalloproteinases
vii Extracellular Matrix

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-12]

مواد و روش‌ها

جامعهٔ آماری در این مطالعه مورد – شاهدی عبارت است از ۴۵۰۰ جانبازشیمیایی سردشت که در بمباران شیمیایی تیرماه ۱۳۶۶ (۲۷ ژولای ۱۹۸۷) با گاز موستارد مواجهه داشته‌اند(۲۱). لیست اسامی، مشخصات و آدرس این افراد در بنیاد جانبازان سردشت موجوداست. پرونده‌های مربوط به مردان ۶۰-۲۰ سال از بین پرونده‌های فوق، جدا شد. تعداد پرونده‌های جدا شده، در مجموع ۱۲۰۰ پرونده بود. از این میان، تعداد ۱۳۵نفر از جانبازان با روش نمونه‌گیری سیستماتیک از لیست اسامی انتخاب شدند.

معیارهای ورود به مطالعه عبارتند از: جنسیت مرد، سن بین۶۰-۲۰ سال، سابقهٔ اثبات‌شدهٔ مواجهه با گاز موستارد در طی بمباران شیمیایی شهر سردشت‌در تیرماه ۱۳۶۶ طبق پرونده‌های پزشکی موجود در بنیاد جانبازان.

معیارهای خروج از مطالعه برای هر دو گروه عبارتند از: عدم تمایل فرد به ادامهٔ همکاری، ابتلا به بیماری‌های عفونی، حالات آلرژیک و فازهای تشدید بیماری در حین مطالعه، ابتلا به بیماری شناخته‌شدهٔ چشمی از قبل از مواجهه با گاز موستارد و ابتلا به بیماری سیستمیک تأییدشده قبل از مسمومیت با گاز موستارد.

پس از مراجعه افراد، مشخصات دموگرافیک، شامل سن، وضعیت تأهل، تحصیلات و شغل ثبت شد. سپس این افراد، جهت معاینهٔ چشم به متخصص چشم ارجاع‌داده‌شدند که طی ویزیت توسط چشم پزشک، شرح حال چشم پزشکی تهیه و نیز معاینهٔ چشم پزشکی با اسلیت لامپ انجام شد. عوارض چشمی شناسایی‌شده، در پرسشنامه ثبت گردید. بر این اساس، افرادی که دچار عارضه چشمی بودند(۷۲ نفر)، بعنوان گروه مورد و افراد فاقدعوارض چشمی (۶۳ نفر) بعنوان گروه شاهد در نظر گرفته‌شدند. در مرحلهٔ بعد، افراد جهت نمونه‌گیری خون به کارشناس آزمایشگاه معرفی شدند.

از هر یک از افراد ۷ سی‌سی نمونهٔ خون محیطی در شرایط استریل گرفته‌شد. حدود ۲ سی‌سی از خون به لولهٔ فاقد مادهٔ ضدانعقاد منتقل شد. لوله‌های حاوی‌خون لخته، در دور ۱۵۰۰ در دقیقه (۱۵۰۰rpm)، بمدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند و سرم آن از خون جداگردید. سرم نمونه‌های تهیه‌شده، در لوله‌های کوچک به حجم ۱۰۰λ تقسیم‌شده و در فریزر با دمای ۲۰- درجهٔ سانتی‌گراد، به تهران منتقل‌گردیده و در آزمایشگاه ایمنولوژی دانشکدهٔ پزشکی شاهد در دمای ۷۰- درجهٔ سانتی‌گراد نگه‌داری شدند. سپس نمونه‌ها از نظر میزان MMP-9، با استفاده از کیت الایزا از شرکت R & D آمریکا، به روش ساندویچ الایزا بررسی شدند.

وجود یا عدم وجود مشکلات چشمی با تعداد و درصد نشان‌داده‌شده‌است. این مشکلات بین گروه‌های مطالعه با آزمون کای دو[i] مقایسه شد.

i Chi-square

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-12]

سطح سرمی MMP-9 به صورت میانه و چارک‌های اول و سوم نمایش‌داده‌شد و در گروه‌های مطالعه با آزمون ناپارامتری من-ویتنی[i] مقایسه‌شد.

محاسبات در محیط نرم‌افزاری SPSS13 (SPSS Inc. Chicago IL) انجام گردید.

p-value کمتر از ۰.۰۵ بعنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته‌شد.

یافته ها

۱- گروه‌های مطالعه

در این مطالعه، در مجموع ۷۲ نفر (۵۳.۳٪) از جانبازان شیمیایی شهر سردشت، در معاینه با اسلیت لامپ دچار عوارض چشمی ناشی از مواجهه با گاز موستارد بودند. ۶۳ نفر از افراد مواجهه یافته (۴۶.۷٪)، فاقد یافته غیرطبیعی در معاینه با اسلیت لامپ بودند که به عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرارگرفتند.

۲- مشخصات دموگرافیک

میانگین و انحراف‌معیار سن در گروه مورد ۹.۸±۴۳.۶ سال و در گروه کنترل ۹.۷±۴۳.۰ سال بود. سن دو گروه مورد بررسی، از نظر آماری، اختلاف معنی-داری نداشت(p= ۰.۷۱۲). وضعیت تأهل در دو گروه، اختلاف معنی‌داری نداشت(p=۰.۴۰۷). از لحاظ آماری، اختلاف معنی‌داری از نظر وضعیت اشتغال بین دوگروه مورد و کنترل وجود نداشت(p=۰.۰۶۰). از نظر تحصیلات، اختلاف معنی‌دار آماری در دو گروه مورد مطالعه، یافت‌نشد(p=۰.۵۸۰) (جدول شماره ۱).

۳- شکایات چشمی و یافته‌های معاینه با اسلیت لامپ

در گروه مورد(افراد مواجهه‌یافتهٔ دچار عوارض چشمی)، شایعترین شکایات چشمی به ترتیب شیوع عبارت بودند از: سوزش، خارش و قرمزی (۵۱.۴٪)، اشکریزش(۴۵.۸٪)، فتوفوبی(۴۳.۳٪) و کاهش دید (۴۰.۳٪) (جدول شماره ۴) .

بر اساس یافته‌های معاینه با اسلیت لامپ، از گروه‌مورد، ۷نفر (۹.۷٪)، در ناحیهٔ پلک،۳۴نفر (۴۷.۲٪) در ملتحمهٔ بولبار، ۸نفر (۱۱.۱٪) در قرنیه، ۴۴نفر (۶۱.۱٪) از نظر وضعیت اشک و ۱۰ نفر (۱۳.۹٪) در ناحیهٔ لیمبوس، یافته‌های غیرطبیعی داشتند (جدول شمارهٔ ۵).

۴- مقایسهٔ سطح سرمی MMP-9 درگروه‌های مطالعه

اندازه‌گیری سطح سرمیMMP-9 در دو گروه مورد و شاهد نشان‌داد که در گروه مورد، میانهٔ سطح سرمی MMP-9، ۸۴۹.۳ و چارک اول و سوم آن به ترتیب ۵۷۲.۳ و ۱۴۸۱.۰ بوده و در گروه کنترل میانهٔ MMP-9، ۷۸۷.۰ و چارک اول و سوم آن به ترتیب ۵۹۹.۵ و ۹۸۳.۵ بوده‌است. در دو گروه مورد مطالعه، اختلاف معنی‌دار

i Mann – Whitney

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-12]

آماری، از نظر سطح سرمی MMP-9 وجود نداشت(p=۰.۷۰۰) (جدول شمارۀ۲).

جدول شماره ۱- سایر مشخصات دموگرافیک در گروههای مورد مطالعه

		گروه مورد		گروه کنترل		معنی داری
		تعداد	درصد(٪)	تعداد	درصد(٪)	
وضعیت تأهل	مجرد	۶	۸.۳	۳	۴.۸	۰.۴۰۷
	متأهل	۶۶	۹۱.۷	۶۰	۹۵.۲	
تحصیلات	زیردیپلم	۴۰	۵۵.۶	۳۲	۵۰.۸	۰.۵۸۰
	دیپلم و بالاتر	۳۲	۴۴.۴	۳۱	۴۹.۲	
وضعیت‌اشتغال	شاغل	۳۶	۵۰.۰	۳۸	۶۰.۳	۰.۰۶۰
	دانشجو	۳	۴.۲	۲	۳.۲	
	بیکار	۱۷	۲۳.۶	۱۸	۲۸.۶	
	بازنشسته	۴	۵.۶	۴	۶.۳	
	حالت اشتغال	۱۲	۱۶.۷	۱	۱.۶	

۴- مقایسۀ سطح سرمی MMP-9 درگروه‌های مطالعه

اندازه‌گیری سطح سرمیMMP-9 در دو گروه مورد و شاهد نشان‌داد که در گروه مورد، میانۀ سطح سرمی MMP-9، ۸۴۹.۳ و چارک اول و سوم آن به ترتیب ۵۷۲.۳ و ۱۴۸۱.۰ بوده و در گروه کنترل میانۀ MMP-9، ۷۸۷.۰ و چارک اول و سوم آن به ترتیب ۵۹۹.۵ و ۹۸۳.۵ بوده‌است. در دو گروه مورد مطالعه، اختلاف معنی‌دار آماری، از نظر سطح سرمی MMP-9 وجود نداشت(p=۰.۷۰۰) (جدول شمارۀ۲).

جدول شماره ۲ - مقایسۀ سرمی MMP-9 در دو گروه‌های مطالعه

	سطح سرمی MMP-9			
گروه مطالعه	میانه	چارک اول	چارک سوم	معنی‌داری
گروه مورد	۸۴۹.۳	۵۷۲.۳	۱۴۸۱.۰	۰.۷۰۰
کنترل	۷۸۷.۰	۵۹۹.۵	۹۸۳.۵	

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-12]

بررسی‌های دقیق‌تر در گروه مورد نشان‌داد که در گروه دچار صرفاً عارضهٔ چشمی میانهٔ سطح سرمی MMP-9، ۸۵۹.۳ و چارک اول و سوم آن به ترتیب ۴۰۵.۹ و ۱۲۹۳.۰ (p= ۰.۷۳۳)؛ در گروه دچار عارضهٔ چشمی وریوی، میانهٔ MMP-9، ۹۱۰.۵ و چارک اول و سوم آن به ترتیب ۶۸۸.۵ و ۲۰۴۰.۵ (p=۰.۳۶۹)؛ در گروه دچار عارضهٔ چشمی و پوستی، میانهٔ MMP-9، ۶۵۱.۰ و چارک اول و سوم آن، ۷۴۸.۵ و ۱۸۸۸.۵ (p= ۰.۱۲۵) و در گروه کنترل (بدون عارضه)، میانهٔ MMP-9، ۷۸۷.۰ و چارک اول سوم آن به ترتیب ۹۹.۵ و ۹۸.۵ بوده و در هیچ یک از گروه‌های مذکور، سطح سرمی MMP-9 با گروه کنترل تفاوت آماری معنی‌داری را نشان نداد (جدول شمارهٔ ۳).

جدول شمارهٔ ۳- مقایسهٔ سطح سرمی MMP-9 در زیر گروه‌های مختلف مربوط به گروه مورد

عوارض	تعداد (درصد)	سطح سرمی MMP-9			
		میانه	چارک اول	چارک سوم	معنی داری
عارضهٔ چشمی	(۱۶.۳)۲۲	۸۵۹.۳	۴۰۵.۹	۱۲۹۳.۰	۰.۷۷۳
عارضهٔ چشمی و ریوی	(۱۰.۴)۱۴	۹۱۰.۵	۶۸۸.۵	۲۰۴۰.۵	۰.۳۶۹
عارضهٔ چشمی و پوستی	(۱۱.۱)۱۵	۶۵۱.۰	۵۷۵.۰	۸۲۵.۵	۰.۲۲۸
عارضهٔ چشمی، ریوی و پوستی	(۱۵.۶)۲۱	۹۷۵.۵	۷۴۸.۵	۱۸۸۸.۵	۰.۱۲۵
بدون عارضه	(۴۶.۷)۶۳	۷۸۷.۰	۵۹۹.۵	۹۸۳.۵	

۵- مقایسهٔ سطح سرمی MMP-9 بین دو گروه مورد و کنترل بر اساس شایع‌ترین شکایات چشمی

شکایات چشمی به ترتیب شیوع عبارت بودند از؛ سوزش، خارش و قرمزی، اشکریزش و کاهش دید. در گروه مورد، ۳۷ نفر از سوزش، خارش و قرمزی چشم شکایت داشتند، میانهٔ سطح سرمی MMP-9 در این افراد، ۸۰۷.۰ و چارک اول و سوم آن به ترتیب ۵۷۵.۰ و ۱۲۳۱.۰ بود که سطح سرمی MMP-9 در این گروه با افراد گروه کنترل، از نظر آماری اختلاف معنی‌داری نداشت(p= ۰.۵۳۹). ۳۳نفر از اشکریزش شکایت داشتند که میانهٔ MMP-9 در آنها ۸۰۷.۰ و چارک اول و سوم به ترتیب ۵۱۹.۵ و ۱۱۵۹.۵ بود و بین آنها با گروه کنترل، اختلاف معنی‌دار آماری، یافت‌نشد(p=۰.۹۴۲) ۲۹ نفر نیز کاهش دید را ذکر کردند که سطح سرمی MMP-9 در آنها در مقایسه با گروه کنترل، تفاوت معنی‌داری را نشان‌نداد(p=۰.۶۸۰). در مورد سایر شکایات چشمی نیز، بین نوع شکایت چشمی و سطح سرمیMMP-9 در مقایسه با گروه کنترل، اختلاف معنی‌داری یافت‌نشد(جدول شمارهٔ ۴).

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-12]

جدول شمارهٔ ۴- مقایسهٔ سطح سرمی MMP-9 بین دو گروه مورد و کنترل بر اساس شکایات چشمی

شکایات چشمی		سطح سرمی MMP-9				
		تعداد(٪)	میانه	چارک‌اول	چارک سوم	معنی داری
سوزش، خارش و قرمزی	دارد	۳۷ (۵۱.۴)	۸۰۷.۰	۵۷۵.۵	۱۲۳۱.۰	۰.۹۷۲
	کنترل	۶۳	۷۸۷.۰	۵۹۹.۵	۹۸۳.۵	
اشکریزش	دارد	۳۳(۴۵.۸)	۸۰۷.۰	۵۱۹.۵	۱۱۵۹.۵	۰.۹۴۲
	کنترل	۶۳	۷۸۷.۰	۵۹۹.۵	۹۸۳.۵	
خشکی چشم	دارد	۵(۶.۹)	۹۰۹.۵	۸۱۴.۵	۹۱۶.۵	۰.۹۶۸
	کنترل	۶۳	۷۸۷.۰	۵۹۹.۵	۹۸۳.۵	
درد چشمی	دارد	۱۱(۱۵.۳)	۹۶۰.۰	۶۲۰.۰	۲۳۷۸.۰	۰.۳۹۹
	کنترل	۶۳	۸۷۸.۰	۵۹۹.۵	۹۸۳.۵	
کاهش دید	دارد	۲۹(۴۰.۳)	۸۰۷.۰	۵۵۶.۵	۱۱۵۹.۵	۰.۶۸۰
	کنترل	۶۳	۷۸۷.۰	۵۹۹.۵	۹۸۳.۵	
احساس جسم خارجی	دارد	۲(۲.۸)	۱۶۰۷.۵	۹۶۰.۰	۲۲۵۵.۰	۰.۲۰۲
	کنترل	۶۳	۸۷۸.۰	۵۹۹.۵	۹۸۳.۵	
فتوفوبی	دارد	۲۴(۴۳.۳)	۹۵۸.۸	۷۱۳.۵	۲۲۳۱.۳	۰.۰۹۳
	کنترل	۶۳	۷۸۷.۰	۵۹۹.۵	۹۸۳.۵	

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-12]

جدول شماره ۵ - مقایسهٔ سطح سرمی MMP-9 بین دو گروه مورد و کنترل بر اساس یافته‌های معاینه با اسلیت لامپ

یافته های چشمی		سطح سرمی MMP-9				
		تعداد(٪)	میانه	چارک‌اول	چارک سوم	معنی داری
پلک	غیرطبیعی	(۹.۷)۷	۸۷۳.۰	۵۱۹.۵	۹۶۵.۰	۰.۹۳۰
	کنترل	۶۳	۷۸۷.۰	۵۹۹.۵	۹۸۳.۵	
ملتحمه بولبار	غیرطبیعی	(۴۷.۲)۳۴	۹۵۸.۸	۵۸۱.۵	۱۸۸۸.۵	۰.۲۴۶
	کنترل	۶۳	۷۸۷.۰	۵۹۹.۵	۹۸۳.۵	
قرنیه	غیرطبیعی	(۱۱.۱)۸	۷۲۶.۸	۴۷۳.۲	۱۳۶۳.۰	۰.۵۴۸
	کنترل	۶۳	۷۸۷.۰	۵۹۹.۵	۹۸۳.۵	
اشک	غیرطبیعی	(۶۱.۱)۴۴	۸۴۹.۳	۵۶۳.۰	۱۰۴۷.۰	۰.۹۸۲
	کنترل	۶۳	۷۸۷.۰	۵۹۹.۵	۹۸۳.۵	
لیمبوس	غیرطبیعی	(۱۳.۹)۱۰	۸۲۰.۰	۶۸۸.۵	۹۵۶.۰	۰.۷۷۳
	کنترل	۶۳	۷۸۷.۰	۵۵۹.۵	۹۸۳.۵	

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه که با هدف تعیین ارتباط بین عوارض چشمی دیررس ناشی از مواجهه با سولفور موستارد و سطح سرمی MMP-9 انجام شد، ۷۲ مرد با سابقهٔ تأیید شدهٔ مواجهه با سولفور موستارد، که در حال حاضر، ۲۰ سال پس از مواجهه، بر اساس معاینه با اسلیت لامپ دچار عوارض چشمی ناشی از آن هستند؛ با ۶۳مرد با سابقهٔ تأیید شدهٔ مواجهه با سولفور موستارد که در معاینه با اسلیت لامپ، چشم‌های نرمال دارند (گروه کنترل)، از نظر سطح سرمی MMP-9 (به روش ساندویچ الایزا) بررسی و مقایسه شدند.

مطالعهٔ حاضر، آشکار کرد که سطح سرمی MMP-9، در جانبازان شیمیایی مواجهه یافته با سولفورموستارد که در حال حاضر، در معاینه با اسلیت لامپ دچار عوارض چشمی ناشی از آن هستند، در مقایسه با جانبازان شیمیایی فاقد عوارض چشمی (گروه کنترل)، اختلاف معنی‌داری ندارد.

همچنین، این مطالعه نشان داد که سطح سرمی MMP-9 در افراد دچار عارضهٔ چشمی در هر یک از نقاط مختلف آناتومیک چشم (شامل پلک، ملتحمهٔ بولبار، اشک، قرنیه و لیمبوس) با افراد مواجهه‌یافتهٔ فاقد عوارض چشمی، اختلاف معنی‌دار آماری ندارد و نیز سطح سرمی

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-12]

MMP-9 در افراد دچار شکایات چشمی در گروه مورد، اختلاف معنی‌داری را با افراد گروه کنترل نشان نداد.

مطالعه‌ای‌که سطح سرمی MMPها را در افراد دچار عوارض دیررس ناشی از مواجهه با سولفورموستارد، بررسی نماید، در داخل و خارج کشور یافت نشد، ولی گزارشات مختلفی، همراهی عوارض ناشی از مواجهه با این عامل شیمیایی را با تغییر در بیان MMP ها، نشان داده‌است (۲۹-۲۲). برای مثال، اولین مطالعات انجام‌شده در این زمینه، دو مطالعه مشابه بوسیله ووسنر(۱۹۹۰) و ریکی مارو (۱۹۹۱)، بر روی پوست خرگوش و نمونه‌های پوست انسان، می‌باشد که در آنها بر اساس رهایش هیدروکسی پرولین، افزایش فعالیت MMPها به دنبال مواجهه با سولفور موستارد، نشان داده‌شده‌است(۲۶،۲۹).

در مطالعه‌ای‌که توسط شاکارجیان و همکاران در سال ۲۰۰۶، بر روی پوست گوش موش‌ها پس از مواجهه با سولفورموستارد انجام شد، ۱۶۸ساعت (۷روز) پس از مواجهه با سولفور موستارد، سطوح نسبی mRNA مربوط به MMP-9، ۲۷ برابر و پروتئین MMP-9، ۹ برابر موش‌های کنترل و نیز فعالیت ژلاتیناز افزایش یافت(۲۲). در مطالعهٔ دیگری توسط پاپ و همکاران، رونویسی و ترشح MMP-9، ۲۴ساعت پس از مواجهه با ۱۰۰-۱ میکرومول سولفورموستارد، بطور واضحی در منوسیت‌ها افزایش یافت. علاوه بر این، بیان و ترشح MMP-9، در سلول‌های ریه نیز، افزایش نشان‌داد(۲۳). همچنین مطالعهٔ کالوه و همکاران در سال ۱۹۹۹، و نیز مطاله گینابرت(۲۰۰۵) نشان داد که فعالیت MMPها در مایع لاواژ برونکیال خوک‌های گینه‌ای، ۲۴ساعت پس از تجویز داخل تراشه‌ای سولفورموستارد، افزایش‌یافت(۲۵،۲۷).

در سال ۲۰۰۲، سابورین و همکاران، افزایش سطوح mRNA مربوط به MMP-9 را در پوست خوک در شرایط داخل بدن، بدنبال مواجهه با سولفور موستارد، با استفاده از روش RT-PCR نشان دادند(۲۸).

اگرچه نتایج این مطالعات، همگی به نفع تنظیم مثبت MMP-9 در ضایعات ناشی از سولفور موستارد می‌باشد، ولی چندین تفاوت عمده بین آنها و مطالعهٔ حاضر وجود دارد:

۱- مطالعات فوق، عمدتاً بر روی ضایعات حاد ناشی از سولفورموستارد انجام شده‌است، در حالی که جمعیت مورد مطالعهٔ ما، ۲۰سال پس از مواجهه مورد بررسی قرار گرفتند.

۲- این بررسی‌ها، غالباً برروی مدل‌های آزمایشگاهی (محیط‌های کشت سلولی و حیوانات آزمایشگاهی) صورت‌گرفته‌است و مطالعهٔ مستقیمی درباره مصدومین مواجهه با این عامل شیمیایی در ارتباط با MMP-9 وجود ندارد.

۳- در مطالعهٔ حاضر، سطح سرمی MMP-9 اندازه‌گیری شده‌است، در حالی که اغلب مطالعات انجام‌شده، تنظیم این MMP را به صورت موضعی بررسی نموده‌اند، مثلاً در مایع لاواژ برونکیال و مایع بدست‌آمده از کشت سلول‌های پوستی. بر اساس این مطالعات، آشکار می‌شود که ضایعات

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-12]

موضعی ناشی از سولفورموستارد با تنظیم مثبت MMP-9 در موضع ضایعه، همراه هستند. همانطور که قبلا ذکر شد، تنظیم بیان MMPها در چهار سطح (شامل تنظیم رونویسی از ژن، فعالسازی آنزیمی، کنترل فعالیت توسط TIMPها و تنظیم ترشح بوسیله سایتوکاین‌ها و محیط خارج سلولی) رخ می‌دهد. بنابراین اختلال در هر یک از این چهار سطح تنظیمی، می‌تواند باعث اختلال در بیان موضعی MMPها شود، بدون اینکه تاثیری بر سطح سرمی آن داشته باشد.

۴- مطالعه حاضر، اختصاصا در مورد عوارض چشمی SM طراحی شده‌است، درحالیکه در مطالعات مذکور، موردیکه تأثیر SM بر بافت‌های چشمی را بررسی کرده باشد، یافت نمی‌شود.

از ۷۲ نفر، اعضای گروه مورد، ۲۲ نفر، صرفا دچار عوارض چشمی بودند، و بقیه بطور همزمان، علاوه بر عوارض چشمی؛ عوارض پوستی، ریوی یا هر دو را نیز داشتند، بنابراین، یکی از مواردی که نیازمند بررسی در مطالعات آینده است، اندازه‌گیری MMP-9 بطور جداگانه در هر یک از عوارض مذکور می‌باشد.

دسته دیگر مطالعات، در زمینهٔ تغییرات موضعیMMP-9 در بیماری‌های التهابی چشم مثل عوارض چشمی آرتریت روماتوئید و در بیماران مبتلا به خشکی چشم(۱۱،۱۷)، و یا التهاب ناشی از خشکی چشم ایجادشده به صورت تجربی(۱۸ ،۱۶-۱۲) انجام شده‌است.

برای مثال، در مطالعهٔ اسمیت[i] و همکاران (۲۰۰۱)، بر روی بیماران آرتریت روماتوئید با یا بدون عوارض چشمی، معلوم شد که MMPهای عمده‌ای که در اشک بیماران آرتریت روماتوئید با بیماری فعال چشمی (PUK) تجمع می‌یابند، MMP-9 و گونه‌ای از Mr 116000 می‌باشند(۱۷). همچنین، مطالعهٔ لی و مطالعه لو در سال ۲۰۰۴، نشان داد که استرس‌های وارد شده بر سطح چشم (خشکی چشم آزمایشگاهی)، باعث تحریک فعالیت ژلاتینولیتیک در سلول‌های کشت داده‌شده اپیتلیوم قرنیه و نیز در مایع اشک می‌شود(۱۸،۱۲).

با توجه به یافته‌های فوق و همچنین با توجه به این یافته که افزایش MMP-9 مایع اشک در هرگونه بیماری التهابی سگمان قدامی چشم، افزایش می‌یابد (۱۷)، می‌توان چنین استنباط‌کرد که بطور کلی هرگونه استرس‌واردشده به نواحی سطحی چشم از قبیل خشکی یا هربیماری التهابی سگمان قدامی، با افزایش بیان و ترشحMMP-9 همراه هستند. بنابراین، اگر مواجهه با SM را برای بافتهای سطح چشمی، بعنوان یک استرس در نظر بگیریم، احتمالا بررسی MMPها، خصوصا MMP-9، در نمونه‌های چشمی موضعی مثل اشک یا محیط‌های کشت سلول‌های اپیتلیال قرنیه یا ملتحمه، نتایج مرتبطی را در پی خواهد داشت و درک ما را درباره پاتوژنز این عوارض افزایش خواهد داد.

i Smith VA

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-12]

از طرفی، افزایش بیان و فعالیت MMPها در بیماری‌های متعددی از جمله التهاب، سرطان و آتروسکلروز نشان داده شده است. فعالیت افزایش یافتهٔ MMP در التهاب، بدخیمی و بیماری‌های دژنراتیو به تحریک رونویسی ژن بوسیلهٔ سایتوکاین و فاکتور رشد و تحریک فعال‌شدن زیموژن‌ها و همچنین بهم‌خوردن تعادل موجود در نسبت MMP به TIMP ربط داده‌شده است(۳۰). در واقع، فعالیت MMPها به تعادل بین تولید و فعال سازی MMP و سطوح موضعی TIMP آزاد بستگی دارد(۳۲،۳۱).

در مطالعات متعدد، فعالیت بیش‌ازحد MMP-9 در حالات پاتولوژیک مختلف مانند تومورها (۳۰)، مننژیت‌سلی(۳۳)، IBD (۳۴)، سندرم شوگرن (۳۵) و سندرم برونشیولیت اوبلیتران(۳۷،۳۶)، با غلظت‌های پایین TIMP-1 همراه‌بوده‌است. همچنین مطالعهٔ فلگفلدر[i] فلگفلدر[i] (۲۰۰۵)، که در آن، افزایش MMP-9 در مایع اشک موش‌های تیپ وحشی به دنبال ایجاد خشکی چشم تجربی ایجاد شد، نشان داد که محیط سطح چشم در موش‌های دچار خشکی چشم، آنها را در مقابل اثرات تخریب سدی MMP-9 آسیب‌پذیرتر می‌سازد، که شاید علت آن، کاهش غلظت مهارکننده‌های MMP-9 (مثلاً TIMPها) باشد که بوسیلهٔ غدد اشکی به داخل لایهٔ اشک ترشح می‌شوند(۱۶). بنابراین، یکی از سطوح تنظیمی MMPها که ممکنست تحت تاثیر سولفور موستارد، از تعادل خارج شود، مرحله کنترل فعالیت MMPها توسط TIMPها می‌باشد. از این رو، عدم افزایش سطح سرمی MMP-9 در جانبازان شیمیایی مبتلا به عوارض چشمی، دخیل‌بودن MMP-9 در پاتوژنز عوارض دیررس چشمی ناشی از سولفورموستارد را رد نمی‌کند، چرا که شاید مکانیسم عمدهٔ دخیل در این زمینه، بهم خوردن تعادل بین MMP-9 و TIMP-1 به نفع فعالیت پروتئولیتیک MMP-9 در موضع التهاب باشد. از این رو، اندازه‌گیری میزان MMP-9 و مهارکنندهٔ عمدهٔ آن، TIMP-1، بصورت موضعی در ناحیهٔ چشم (در نمونه مایع اشک و سلول‌های کشت‌داده‌شده اپیتلیوم قرنیه و ملتحمه) و نیز بررسی سطح سرمی TIMP-1، در مطالعات بعدی مربوط به جانبازان شیمیایی ارزشمند خواهد بود. همچنین، ذکر شد که فعالیت افزایش یافتهٔ MMP در التهاب، بدخیمی و بیماری‌های دژنراتیو، علاوه بر بهم خوردن تعادل موجود در نسبت MMP به TIMP، به تحریک رونویسی ژن بوسیلهٔ سایتوکاین و فاکتور رشد نیز ربط داده شده است(۳۰). با توجه به اینکه، رونویسی از ژنMMP می‌تواند بوسیله‌ی سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد مختلف تنظیم شود(۳۸،۳۳،۳۰)، بنابراین، یکی از احتمالات موجود بعنوان علت اختلال در بیان موضعی MMP-9 بدنبال مواجهه با سولفورموستارد، اختلال در القا و ترشح MMP-9 بوسیله فاکتورهای رشد و سایتوکاین‌هایی مثل TNF-α، IFN-gamma، TGF-α و EGF می‌باشد (۳۹).

i Pflugfelder SC

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-12]

پیشنهادات

بنابراین، اندازه گیری میزان MMP-9 در مایع‌اشک‌و محیط کشت سلول‌های اپیتلیال ملتحمه و قرنیه‌در مصدومین شیمیایی دچار عوارض دیررس چشمی ناشی از مواجهه با سولفور موستارد، اندازه‌گیری میزان TIMP-1 و اندازه‌گیری میزان فاکتورهای رشد و سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند TNF-α، IFN-gamma، TGF-α و EGF در سرم و مایع اشک و محیط کشت سلول‌های اپیتلیال ملتحمه و قرنیه در گروه مذکور، جهت مطالعات بعدی پیشنهاد می‌شود. همچنین، هر یک از این بررسی‌ها را می‌توان در مصدومین مبتلا به سایر عوارض دیررس SM مانند عوارض پوستی و ریوی به صورت سیستمیک و موضعی (در نمونه‌های موضعی مربوطه) نیز انجام داد.

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-12]

منابع

1. Hefazi M, Attaran D, Mahmoudi M, Balali-Mood M. Late respiratory complications of mustard gas poisoning in Iranian veterans. *Inhal Toxicol*. 2005 Oct; 17(11):587-92.
2. Dacre JC, Goldman M. Toxicology and pharmacology of the chemical warfare agent sulfur mustard. *Pharmacol Rev*. 1996 Jun; 48(2): 289-326.
3. Goozner B, Lutwick LI, Bourke E. Chemical terrorism: a primer for 2002. *J Assoc Acad Minor Phys*.2002 Jan; 13(1):14-8.
4. Papirmeister B, Feister AJ, Robinson SI, Ford RD. Medical Defense against Mustard Gas: Toxic Mechanisms and Pharmacological Implications. CRC Press .Boca Raton. FL, USA, 1991.
5. Emad A, Rezaian GR. Immunoglobulines and cellular constituents of the BAL fluid of patients with SM Gas-induced pulmonary fibrosis .*Chest*. 1999; 115:1346-1351.
6. Asted A, Darre E, Wulf HC. Mustard gas: clinical, toxicological, and mutagenic aspects based on modern experience. *Ann Plast Surg* .1987 Oct; 19(4):330-3.
7. Medical Management Guidelines for Blister Agents:Sulfur Mustard Agent H or HD (C4H8Cl2S) and Sulfur Mustard Agent HT ; available in http://www.atsdr.cdc.gov/MHMI/mmg165.html
8. Safarinejad MR, Moosavi SA, Montazeri B. Ocular injuries caused by mustard gas: diagnosis, treatment and medical defense. *Mil Med*. 2001 Jan; 166(1):67-70.
9. Etezad-Razavi M, Mahmoudi M, Hefazi M, Balali-Mood M. Delayed Ocular Complications of Mustard Gas Poisoning and the Relationship with Respiratory and Cutaneous Complications. *Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2006; 34: 342-346.
10. Rajeshwar P, Verma and Crowin Hansch. Matrix Metalloproteinases (MMPs): Chemical-biological functions and (Q) SARs. *Bioorganic and medicinal chemistry*. 2007; 15: 2223-2268.
11. Solomon A , Dursun D , Liu Z , Xie Y , Macri A , Pflugfelder SC . Pro- and anti-inflammatory forms of IL-1 in the tear fliud and conjunctiva of patients with dry-eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001 Sep ;42(10): 2283-92
12. Luo L , Li DQ , Doshi A , Farley W , Corrales RM , Pflugfelder SC . Experimental dry eye stimulates production of inflammatory cytokines and MMP-9 and activates MAPK signaling pathways on the ocular surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004 Des; 45 (12):4293-4301.
13. Luo L, Li DQ, Corrales RM, Pflugfelder SC. Hyperosmolar saline is a pro-inflammatory stress on the mouse ocular surface. *Eye Contact Lens*. 2005 Sep; 31(5):186-93.
14. De Paiva CS, Corrales RM, Villarreal AL, Farley WJ, Li DQ, Stern ME. Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Exp Eye Res*. 2006 Sep; 83(3):526-35.
15. Corrales RM, Stern ME, de Paiva CS, Welch J, Li DQ, Pflugfelder SC .Desiccating stress stimulates expression of MMPs by the corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006 Aug; 47(8):3293-302.
16. Pflugfelder SC , Farley W, Luo L , Chen LZ , de Paiva CS , Olmos LC et al . MMP-9 knockout confers resistance to corneal epithelial barier disruption in experimental dry eye. *Am J Pathol*. 2005 Jan; 166(1): 61-71.

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-12]

17. Smith VA, Rishmawi H, Hussein H, Easty DL. Tear film MMP accumulation and corneal disease. *Br J Ophthalmol*. 2001 Feb; 85(2): 147-153.
18. Li D-Q, Chen Z, Song X J, Luo L, Pflugfelder S C. Stimulation of Matrix Metalloproteinases by Hyperosmolarity via a JNK Pathway in Human Corneal Epithelial Cells. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*. 2004 December; 45(12): 4302-4311.
19. Tsubota K, Fujihara T, Takeuchi T. Soluble IL-2 receotors and serum autoantibodies in dry eye patients: correlation with lacrimal gland function.*Cornea*. 1997 May; 16(3):339-44.
20. Ricketts KM, Santai CT, France JA, Graziosi AM, Doyel TD, Gazaway MY, Casillas RP. Inflammatory cytokine response in SM-exposed mouse skin. *J Appl Toxicol*. 2000 Dec; 20 Suppl 1:S73-6.
21. Hashemian F, Khoshnood K, Desai MM, Falahati F, Kasl S, et al. Anxiety, Depression, and Posttraumatic Stress in Iranian Survivors of Chemical Warfare. *JAMA*. 2006; 296 (5): 560-566.
22. Shakarjian MP, Bhatt P, Gordon MK, Chang YC, Casbohm SL, Rudge TL,et al . Preferential expression of matrix metalloproteinase-9 in mouse skin after sulfur mustard exposure. *J Appl Toxicol*. 2006 May-Jun; 26(3):239-46.
23. Popp T, Egea V, Kehe K , Jochum M , Ries C . Analysis of matrix metalloproteinase expression in different types of skin and lung cells after exposure to sulfur mustard. *Toxicology*. 2007 April 20; 233(1-3):227.
24. Wormser U, Brodsky B, Reich R. Topical treatment with povidone iodine reduces nitrogen mustard-induced skin collagenolytic activity. *Arch Toxicol*. 2002 Mar; 76(2):119-21. Epub 2002 Jan 23.
25. Calvet JH , Planus E , Rouet P , Pezet S , Levame M , Lafuma C , et al . Matrix Metalloproteinase Gelatinases in Sulfur Mustard-induced Acute Airway Injury in Guinea Pigs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 1999; 276: 754-762.
26. Woessner JF Jr, Dannenberg AM Jr, Pula PJ, Selzer MG, Ruppert CL, Higuchi K,et al . Extracellular collagenase, proteoglycanase and products of their activity, released in organ culture by intact dermal inflammatory lesions produced by sulfur mustard. *J Invest Dermatol*. 1990 Dec; 95(6):717-26.
27. Guignabert C, Taysse L, Calvet JH, Planus E, Delamanche S, Galiacy S,et al. Effect of doxycycline on sulfur mustard-induced respiratory lesions in guinea pigs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005 Jul; 289(1):L67-74. Epub 2005 Mar 18.
28. Sabourin CL, Dnne MM, Buxton KL, Casillas RP, Schlager JJ. Cytokine, Chemokine and Matrix Metalloproteinase Response after Sulfur Mustard Injury to Weanling Pig Skin. *J Biochem Mol Toxicol.* 2002; 16(6):263-72.
29. Rikimaru T, Nakamura M, Yano T, Beck G, Habicht GS, Rennie LL,et al . Mediators, initiating the inflammatory response, released in organ culture by full-thickness human skin explants exposed to the irritant, sulfur mustard. *J Invest Dermatol*. 1991 Jun; 96(6):888-97.
30. Baker EA, Leaper DJ, Hayter JP, Dickenson AJ. The Matrix Metalloproteinase System in Oral Squamous Cell Carcinoma. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2006; 44: 482-486.
31. Govinda RB. Recent Developments in the Design of Specific Matrix Metalloproteinase Inhibitors aided by Structural and Computational Studies. *Current Pharmaceutical Design*. 2005; 11: 295-322.

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-12]

32. Claveau I, Mostefaoui Y, Rouabhia M. Basement Membrane Protein and Matrix Metalloproteinase Deregulation in engineered Human Oral Mucosa Following Infection with Candida albicans. *Matrix Biology*. 2004; 23: 477-488.
33. Friedland JF, Shaw TC, Price NM, Dayer JM. Differential Regulation of MMP-1/9 and TIMP-1 Secretion in Human Monocytic Cells in Response to Mycobacterium tuberculosis. *Matrix Biology*. 2002; 21: 103-110.
34. Meijer MJW , Mieremet-Ooms MAC , Zon AM , Duijn W , Hogezand RA , Sier CFM, et al . Increased Mucosal Matrix Metalloproteinase-1,-2,-3 and -9 Activity in Patients with Inflammatory Bowel Disease and the Relation with Crohn`s Disease Phenotype. *Digestive and Liver Disease*. 2007; 39: 733-739.
35. Konttinen YT , Halinen S , Hanemaaijer R , Sorsa T , Hietanen J , Ceponis A , et al . Matrix Metalloproteinase (MMP)-9 Type IV Collagenase/Gelatinase Implicated in the Pathogenesis of Sjogren's syndrome. *Matrix Biology*. 1998; 17: 335-347.
36. Smith GNJr, Mickler EA, Payne KK, Lee J, Duncan M, Reynolds J, et al. Lung Transplant Metalloproteinase Levels Are Elevated Prior to Bronchiolitis Obliterans Syndrome. *American Journal of Transplantation*. 2007; 7: 1856–1861.
37. Taghavi S , Krenn K , Jaksch P , Klepetko W , Aharinejad S . Broncho-alveolar Lavage Matrix Metalloproteinases as a Sensitive Measure of Bronchiolitis Obliterans. *American Journal of Transplantation*. 2005; 5: 1548-1552.
38. Giroamo ND, Lloyd A, McCluskey P, Filipic M, Wakefiel D. Increased Expression of Matrix Metalloproteinases In Vivo In Scleritis Tissue and In Vitro In Cultured Human Scleral Fibroblasts. The *American Journal of Pathology*. 1997 Feb; 150(2):653-666.
39. Nelimarkka LO , Nikkari ST , Ravanti LS , Kahari VM , Jarvelainen HT. Collagenase-1, Stromelysin-1 and 92 kDa Gelatinase are Associated with Tumor Necrosis Factor-α Induced Morphological Change of Human Endothelial Cells in Vitro. *Matrix Biology*. 1998; 17: 293-304.

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-12]