بررسی سطح اینترلوکین ۱۹ در سرم جانبازان شیمیایی با مشکلات ریوی

طوبی غضنفری[1*]، معصومه سجادی[2]، الهه کاوندی[2]، رویا یارایی[3]، شهریار پورفرزام[4]، عباس رضایی[5]، زرین شریف نیا[6]، محمدرضا سروش[7]

[1]استاد ایمونولوژی، مرکز تحقیقات تنظیم ایمنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، [2]دانش‌آموخته پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، [3]دانشیار ایمونولوژی، مرکز تحقیقات تنظیم ایمنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، [4]استادیار داخلی، مرکز تحقیقات تنظیم ایمنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، [5]استاد ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، [6]پژوهشگر مرکز تحقیقات تنظیم پاسخ های ایمنی، دانشگاه شاهد، [7]پژوهشکده مهندسی و علوم پزشکی جانبازان.

*نویسنده پاسخگو:

چکیده

مقدمه: در طول جنگ تحمیلی عراق علیه ایران، بارها از سلاح‌های شیمیایی بویژه سولفور موستارد در جبهه‌ها و شهرهای مرزی استفاده گردید. مشکلات تاخیری در ریه، چشم و پوست که شایع‌ترین ارگان‌های درگیر در مصدومین شیمیایی است، بیانگر فعالیت مکانیسم‌های ایمنی و التهاب می‌باشد. اینتر لوکین ۱۹ عضو جدیدی از خانواده اینترلوکین ۱۰ می‌باشد که دراکثر مطالعات از ان به عنوان یک سایتوکین پیش‌التهابی و در برخی از مطالعات به عنوان سایتوکین ضدالتهابی نام می‌برند.

هدف: با توجه به‌اهمیت IL-19 به عنوان یکی دیگر از سایتوکاین‌های خانواده IL-10 ما بر آن شدیم که میزان این ساتیوکاین را در نمونه‌های سرم جانبازان شیمیایی بررسی نماییم.

مواد و روش‌ها: مطالعه بر روی ۱۴۴ نفر از این مصدومان با عوارض ریوی شدید، ۵۷ نفر دارای عوارض ریوی خفیف و متوسط و ۵۵ نفر از افراد غیرشیمیایی به عنوان گروه کنترل انجام گردید. سطح سرمی سایتوکاین در سرم با استفاده از کیت‌های R&D به روش ساندویچ الایزا اندازه‌گیری گردید و نهایتا سطح سرمی سایتوکاین‌ها با دستگاه خواننده الایزا اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: بین سطح سرمی اینتر لوکین ۱۹ و FEV1/FVC در گروه مواجهه یافته ارتباط معنی‌داری وجوددارد (p-value=۰,۰۲۲). میانگین و میانه سطح سرمی اینتر لوکین ۱۹ در گروه شاهد بالاتر از گروه مواجهه‌یافته و در گروه مواجهه‌یافته خفیف-متوسط بالاتر از مواجهه‌یافته شدید می‌باشد ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. در گروه مواجهه یافته، میانگین و میانه سطح سرمی اینتر لوکین ۱۹ با افزایش FVC، FEV1 افزایش و با افزایش FEV1/FVC کاهش می‌یابد اما از نظر آماری معنی‌دار نبود.

بحث و نتیجه‌گیری: عدم‌تفاوت معنی‌دار در اینترلوکین ۱۹ سرمی بین گروه مواجهه‌یافته و مواجهه‌نیافته، علیرغم این‌که سطح سرمی اینترلوکین ۱۹ به عنوان یک بیومارکر مواجهه با سولفورموستارد را تایید نمی‌کند، ولی افزایش این سایتوکین بعنوان یک عامل دست اندرکار در موضع التهاب و ایجاد مکانیسم‌های التهابی را رد نمی‌کند.

کلید واژه: اینترلوکین ۱۹، مشکلات ریوی، سولفورموستارد.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۵/۳۱
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۶/۲۰

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-16]

مقدمه

بازپدیدی سولفور موستارد (گاز خردل) به عنوان یک سلاح جنگی در طی دو دهه گذشته منجر به تمرکز دوباره متخصصین روی این عامل شده‌است (۱). ازبین گازهای شیمیایی، سولفور موستارد در جنگ‌ها بیشتر استفاده‌شده‌است و نسبت به دیگر سموم آثار شناخته‌شده‌تری دارد (۲). گاز خردل بزرگ‌ترین قربانی‌گیر در اواخر جنگ جهانی اول بوده‌است (۳). طی سال‌های ۱۹۸۳-۱۹۸۸ این ماده شیمیایی توسط رژیم عراق علیه رزمندگان ایرانی مورد استفاده قرارگرفت (۴). سولفور موستارد یک عامل آلکیله‌کننده قوی با ویژگی‌های سایتوتوکسیک، کارسینوژنیک و موتاژنیک است که توکسیسیته این ماده تاول‌زا از یک قرن پیش مشخص شده‌است (۶و۵). عوارض سولفور موستارد به‌صورت عوارض زودرس (حاد) و دیررس (تاخیری) در ارگان‌های مختلف شامل ریه، چشم، پوست، سیستم عصبی، سیستم گوارشی، مغز استخوان و سیستم ایمنی بروز می‌نماید (۸و۷). مشکلات تاخیری در ریه، چشم و پوست که شایع‌ترین ارگان‌های درگیر در مصدومین شیمیایی است (۱۰و۹) دخالت مکانیسم‌های ایمنی و التهاب را مطرح می نماید (۱۲و۱۱). گزارشات موجود نشان می‌دهد که تماس با سولفور موستارد، می‌تواند باعث اختلال در عملکرد هر دو سیستم ایمنی هومورال و سلولی شود (۱۳). مطالعات نشان می‌دهد که شایع‌ترین عضو گرفتار در مصدومین شیمیایی در دراز مدت ریه است (۱۴). عوارض گاز خردل در ریه وابسته به غلظت و مدت تماس با آن است وعوارض ریوی ناشی از آن با گذشت زمان پیشرفت می‌کند (۱۵). بیماری‌های انسدادی مجاری تنفسی از جمله برونشیت مزمن، برونکواسپاسم، آسم، برونشیولیت، تراکئومالاسی، رینوفارنژیت، تراکئوبرونشیت، لارنژیت، پنومونی، برونکشتازی و فیبروز ریوی از جمله اثرات تاخیری در ریه مصدومین شیمیایی است (۱۶و۹). شایع‌ترین عوارض دیررس سولفورموستارد در مصدومین شیمیایی برونشیت مزمن، آسم، برونشکتازی گزارش شده‌است (۱۸و۱۷).

در فرآیندهای التهابی حاد و مزمن ایجادشده توسط سولفور موستارد، سایتوکین‌های التهابی نقش عمده‌ای برعهده دارند (۱۹). سایتوکاین‌ها، پروتئین‌هایی هستند که از سول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی ترشح می‌شوند و در بسیاری از پدیده‌های ایمنی و التهابی نقش دارند. سوپر فامیلی اینترلوکین ۱۰ شامل مجموعه‌ای از سایتوکاین‌هاست از جمله IL10/19/20/22/26/28/29 اعضای این خانواده به صورت چندکاره عمل می‌کنند این سایتوکاین‌ها نه تنها شباهت‌های ژنتیکی در ساختمان اینترون و اگزون خود دارند بلکه رسپتورهای مشترک و از آبشار پیام‌رسانی داخل سلولی مشابهی نیز برخوردارند (۲۰و۲۲).

تاکنون نقش این سایتوکاین‌ها به شکل عوامل ضدالتهابی در بیماری‌های گوناگونی ازجمله بیماری‌های پوستی(۲۳-۲۱)، بیماری‌های کبدی (۲۲و۲۰)، بیماری‌های تنفسی (۲۵و۲۴)، بیماری‌های اتوایمیون (۲۷و۲۶)، و حتی بیماری‌های میکروبی (۳۰-۲۸) مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته‌است اینترلوکین ۱۹ قادر است سلول‌های TH2 را فعال کند.

با درنظرگرفتن نقش IL-19 در آسم، سطح IL-19 در بیماران آسمی دو برابر سطح آن در افراد سالم سنجیده شده‌است که با مقادیر بالاتر IL-4،IL-13 در سرم آنان در ارتباط است (۲۰). اکنون بعد از خاتمه جنگ تحمیلی قریب به ۱۰۰ هزار مصدوم شیمیایی در جامعه ما وجوددارد که از مشکلات و عوارض دراز مدت ناشی از گاز موستارد در رنج هستند (۳۱). مطالعات و تحقیقات انجام‌شده در مصدومین شیمیایی بیانگر آن بوده که فعالیت‌های درمانی باید در جهت انتخاب روش‌های مناسب برای تقویت و درمان سیستم ایمنی سوق داده‌شود (۳۲). تاکنون مطالعه‌ی مستقیمی در مورد میزان تولید سایتوکاین پیش‌التهابی IL-19 در سرم بیماران مواجهه‌یافته با گاز موستارد که از عوارض مزمن ریوی و یا پوستی و... رنج می‌برند، انجام نگرفته‌است. باتوجه به اهمیت IL-19به عنوان یکی دیگر از سایتوکاین‌های خانواده IL-10 ما برآن شدیم که میزان این ساتیوکاین را در نمونه‌های سرم جانبازان شیمیایی بررسی نماییم.

مواد و روش‌ها

جامعه آماری در این مطالعه جانبازان شیمیایی دارای مشکلات ریوی از استان‌های مختلف در سراسر کشور بودند که تعداد ۳۰۰ نفر از آنان که به تشخیص کمیسیون‌های پزشکی استانی دارای مشکلات جدی ریوی بودند در مهر ماه ۱۳۸۷ به همایش پایش سلامت جانبازان در اصفهان دعوت گردیدند. پس از اخذ رضایت

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-16]

نامه کتبی آگاهانه از افراد انتخاب شده، لیست مشارکت‌کنندگان نهایی‌گردید. افراد مورد بررسی در گروه مواجهه‌یافته و مواجهه‌نیافته، پرسشنامه دموگرافیک را که شامل سن، شاخص توده بدنی، وضعیت تاهل و سیگارکشیدن بود تکمیل نمودند، سپس معاینات کامل چشمی، پوستی و ریوی به ترتیب توسط متخصص چشم، متخصص ریه و فوق‌تخصص ریه به صورت مصاحبه و معاینه دقیق و کامل انجام‌شد. معاینه چشمی شامل اندازه‌گیری دید دور و نزدیک ، تعیین عیوب انکساری، بررسی سگمان قدامی با اسلیت لمپ، بررسی میزان اشک با استفاده از آزمون شیرمر ۱و۲ ،اندازه‌گیری فشار چشم و بررسی سگمان خلفی با استفاده از افتالموسکوپ مستقیم و ۳ آیینه‌ای بود. معاینه پوستی شامل معاینه و شرح حال، دید مستقیم قسمت‌های مختلف بدن با استفاده از دستگاه اسپیرومتری بود معاینه ریوی شامل مصاحبه و شرح حال، سمع ریه، بررسی رادیوگرافی ریه، اسپیرومتری و HRCT بود.

اسپیرومتری براساس کرایتریای (۱۹۹۵) American Thorasic Society با استفاده از دستگاه اسپیرومتر Chest 801 تحت نظارت دقیق گروهی از پرستاران کارآزموده انجام‌گردید. معیارهای ورود به مطالعه برای گروه مورد: جنسیت مرد، سن ۲۰ تا ۶۰ سال، سابقه اثبات‌شده مواجهه با گاز موستارد در طی بمباران شیمیایی مناطق مختلف کشور طبق پرونده‌های پزشکی موجود در بنیاد جانبازان، طبق نتایج اسپیرومتری انجام‌شده بیمار در یکی از گروه‌های دارای ضایعات خفیف، متوسط یا شدید قرارگرفته‌باشد.

معیارهای ورود به مطالعه برای گروه کنترل: جنسیت مرد، سن ۲۰ تا ۶۰ سال، عدم‌ابتلا به بیماری خاص براساس بررسی‌های انجام شده. این گروه شامل ۵۵ نفر از افراد سالم از استان‌های مختلف که یا جزء همراهان بیمار بودند و یا در تیم اجرایی حضورداشتند که از نظر سن، جنس، شاخص توده‌بدنی، وضعیت تاهل و سیگار کشیدن با گروه مورد مشابه بودند و تفاوت اصلی آن‌ها در مواجه با گاز خردل بود.

پس از بررسی بیماران و افراهد شاهد سالم براساس معیارهای ورود و خروج از مطالعه، ۱۴۴ نفر مرد از این مصدومان با عوارض ریوی شدید، ۵۷ نفر مرد دارای عوارض ریوی خفیف و متوسط و ۵۵ نفر مرد از افراد غیرشیمیایی به عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند.

میانگین سنی در گروه مواجهه‌یافته با سولفور موستارد ۷,۵۷ ± ۴۶,۲۵ سال و در گروه شاهد ۸,۲±۴۷,۱ می‌باشد.

از هر یک از افراد ۷ سی‌سی نمونه خون محیطی در شرایط استریل گرفته‌شد. حدود ۲ سی‌سی از خون به لوله فاقد ماده ضدانعقاد منتقل‌شد. لوله‌های حاوی خون لخته در دور ۱۵۰۰ در دقیقه (۱۵۰۰rpm) بمدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند و سرم آن از خون جدا گردید. سرم نمونه‌های تهیه‌شده در لوله‌های کوچک به حجم ۱۰۰λ تقسیم‌شده و در فریزر با دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد به تهران منتقل‌گردیده و در آزمایشگاه ایمنولوژی دانشکده پزشکی شاهد در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شدند. سپس نمونه‌ها از نظر میزان IL-19 با استفاده از کیت الایزا از شرکت R&D آمریکا به روش ساندویچ الایزا بررسی شدند.

پروژه فوق در کمیته اخلاق پژوهشکده مهندسی و علوم پزشکی جانبازان تصویب‌شد؛ افراد هیچ اجباری در شرکت در مطالعه نداشتند. از تمام افراد گروه کنترل و مورد، رضایت‌نامه کتبی جهت شرکت در این مطالعه گرفته‌شد. شرکت یا عدم‌شرکت افراد در این مطالعه، تاثیری در نحوه نگرش و درمان این افراد نداشت.

روش تجزیه و تحلیل اطلاعات: مشخصات دموگرافیک گروه مورد و شاهد شامل وضعیت تاهل، تحصیلات و وضعیت اشتغال، با آزمون کای‌دو مقایسه‌شد. سطح سرمی IL-19 به‌صورت میانه و چارک‌های اول و سوم نمایش داده‌شد و در گروه‌های مطالعه با آزمون آنووا مقایسه‌شد. مقادیر کمتر ۰,۰۵ بعنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته‌شد.

یافته‌ها

از ۲۹۳ نفر از جانبازان شیمیایی جنگ تحمیلی که دارای مشکلات جدی ریوی بودند که در مهر ماه ۱۳۸۷ از استان‌های مختلف به همایش پایش سلامت جانبازان در اصفهان دعوت شده‌بودند ۲۲۲ نفر با توجه به شرایط ورود و خروج از مطالعه وارد مطالعه حاضر شدند. جانباز شیمیایی ریوی مواجهه‌یافته با سولفور موستارد بر پایه طبقه‌بندی بنیاد در قالب دو گروه جانباز شیمیایی ریوی خفیف و متوسط ۵۷ مرد ، شدید ۱۴۴ مرد ، در کنار ۵۵ مرد سالم بدون‌مواجهه از گروه شاهد مورد بررسی قرارگرفتند.

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-16]

همانطور که در جدول شماره ۱ مشاهده می‌شود میانگین درصد FVC و FEV1 در گروه مورد کاهش‌یافته‌است و در نتیجه نسبت میان آن‌ها FEV1/FV تغییر چندانی‌نکرده است.

جدول شماره ۱: میانگین نتایج اسپیرومتری افرادمواجهه‌یافته با سولفور موستارد

	میانگین	انحراف معیار
FVC (%)	۵۲,۶	۱۷,۸۲
FEV1 (%)	۴۱,۰۴	۱۷,۸۸
FEV1/FVC (%)	۷۴,۸۲	۲۰,۴۲

شایع‌ترین بیماری ریوی در گروه مورد به ترتیب برونشیت آسماتیک (۳۹,۳٪)، برونشیولیت (۳۴,۱٪) و برونشیت مزمن (۲۹,۹٪) می‌باشند و آمفیزم کمتر دیده شده‌است.

میانگین غلظت سرمی اینترلوکین ۱۹ در گروه مواجهه‌یافته ۱۳۸,۲۱±۲۳۰,۸۶ و در گروه کنترل ۱۹۲,۷۴±۲۶۸,۶۶ می‌باشد. میانگین و میانه سطح سرمی اینترلوکین ۱۹ در گروه شاهد بالاتر از گروه مواجهه‌یافته و در گروه مواجهه‌یافته خفیف–متوسط بالاتر از مواجهه‌یافته شدید می‌باشد ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. (جدول شماره ۲)

جدول شماره۲: بررسی ارتباط غلظت سرمی اینترلوکین۱۹ بین گروه‌های مواجهه‌یافته و گروه شاهد

ارزیابی ریوی	IL-19 (pg/ml)						p-value1	p-value2
	تعداد	میانگین	انحراف معیار	میانه	چارک اول	چارک سوم		
شاهد	۵۵	۲۶۸,۶۶	۱۹۲,۴۴	۲۰۴,۸۸	۱۶۹,۴۰	۲۶۷,۴۸		
خفیف–متوسط	۵۷	۲۴۶,۱۴	۲۰۰,۵۶	۲۰۱,۲۹	۱۹۶,۴۰	۲۷۳,۹۰	۰,۷۲۳	
شدید	۱۴۴	۲۲۵,۶۴	۱۱۳,۰۷	۱۹۷,۶۲	۱۵۵,۵۲	۲۴۹,۳۶	۰,۱۸۹	۰,۶۷۶

P-value1 :مقایسه با گروه کنترل

P-value2 : مقایسه بین گروه خفیف- متوسط و شدید

از لحاظ آماری ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی اینترلوکین ۱۹ با سن، FVC و FEV1 در گروه مواجهه‌یافته وجودندارد. اما بین سطح سرمی اینترلوکین ۱۹ و FEV1/FVC در گروه مواجهه یافته ارتباط معنی‌داری وجود دارد. (P-value=۰,۰۲۲) و آزمون ضریب همبستگی اسپیرمن نشان‌داد که این ارتباط منفی می‌باشد و با افزایش FEV1/FVC، سطح سرمی اینترلوکین ۱۹ کاهش پیدا می‌کند. (جدول شماره ۳)

بین سطح سرمی اینترلوکین ۱۹ و بیماری‌های برونشیولیت، برونشیت مزمن، برونشیت آسماتیک، برونشکتازی، آمفیزم، آسم، بیماری بینابینی ریه و تنگی تراشه بین گروه کنترل با گروه مواجهه‌یافته و بین گروه مواجهه‌یافته با بیماری ریوی و بدون بیماری ریوی ارتباط معنی‌داری از لحاظ آماری وجودنداشت. میانگین سطح سرمی اینترلوکین ۱۹ در افراد مواجهه‌یافته پایین‌تر از گروه شاهد و در افراد مواجهه‌یافته با بیماری ریوی کمتر از افراد مواجهه‌یافته بدون بیماری ریوی (به جز تنگی تراشه) می‌باشد که از لحاظ آماری معنی‌دار نمی‌باشد.

جدول شماره ۳: بررسی ارتباط غلظت سرمی اینتر لوکین۱۹ در گروه مواجهه‌یافته با سن ،FVC، FEV1 ونسبتFEV1/FVC

		IL-19 (pg/ml)
سن	Pearson Correlation	-۰,۰۶۰
	P-value	۰,۳۸۳
	تعداد	۲۱۳
FVC (%)	Pearson Correlation	۰,۰۶۱
	P-value	۰,۴۱۶
	تعداد	۱۷۹
FEV1 (%)	Pearson Correlation	۰,۰۰۹
	P-value	۰,۹۰۳
	تعداد	۱۷۹
FEV1/FVC (%)	Pearson Correlation	-۰,۱۷۱
	P-value	۰,۰۲۲
	تعداد	۱۷۹

در گروه مواجهه‌یافته، میانگین و میانه سطح سرمی اینترلوکین ۱۹ با افزایش FVC، FEV1 افزایش و با افزایش FEV1/FVC کاهش می‌یابد اما از نظر آماری معنی‌دار نبود.

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-16]

بحث و نتیجه‌گیری

گاز موستارد بزرگ‌ترین قربانی‌گیر در اواخر جنگ جهانی اول بوده‌است (۳). طی سال‌های ۱۹۸۳-۱۹۸۸ این ماده شیمیایی توسط رژیم عراق علیه رزمندگان ایرانی مورد استفاده قرارگرفت (۴). سولفور موستارد یک عامل آلکیله‌کننده قوی با ویژگی‌های سایتوتوکسیک، کارسینوژنیک و موتاژنیک است که توکسیسیته این ماده تاول‌زا از یک قرن پیش مشخص شده‌است (۵و۶).

مشکلات تاخیری در ریه، چشم و پوست که شایع‌ترین ارگان‌های درگیر در مصدومین شیمیایی است (۱۰و۹). بیانگر فعالیت مکانیسم‌های ایمنی و التهاب می‌باشد (۱۲و۱۱). گزارشات موجود نشان می‌دهد که تماس با سولفور موستارد، می‌تواند باعث اختلال در عملکرد هر دو سیستم ایمنی هومورال و سلولی شود (۱۳).

مطالعات نشان می‌دهد که شایع‌ترین عضو گرفتار در مصدومین شیمیایی در دراز مدت ریه است (۱۴). سوپر فامیلی IL-10 شامل مجموعه‌ای از سایتوکاین‌هاست از جمله IL10/19/20/22/26/28/29. اعضای این خانواده به صورت چندکاره عمل می‌کنند (۲۲و۲۰). اینترلوکین ۱۹ عضو جدیدی از این خانواده می‌باشد که دراکثر مطالعات از ان به عنوان یک سایتوکین پیش‌التهابی(۳۸-۳۳و۲۲و۲۰) و در برخی از مطالعات ضدالتهابی (۳۹) نام می‌برند. نقش IL-19 به‌صورت اولیه در پسوریازیس و بیماری‌های آلرژیک شناخته‌شده‌است (۲۰). در مطالعه حاضر سطح سرمی اینترلوکین ۱۹ در مصدومین شیمیایی مواجهه‌یافته با سولفور موستارد، درمقایسه با افراد شاهد بدون مواجهه مورد بررسی قرار گرفته‌است. در این مطالعه مجموعا ۲۷۷مرد از افراد مواجهه‌یافته و مواجهه‌نیافته در سه گروه شاهد، شیمیایی ریوی خفیف-متوسط و شیمیایی ریوی شدید مورد بررسی قرارگرفتند و سطح سرمی اینترلوکین ۱۹ با روش ساندویچ الایزا اندازه‌گیری شد.

در مطالعه سایتوکاین‌های التهابی در مصدومین شیمیایی سردشت ۲۰ سال پس از مواجهه با گاز خردل توسط غضنفری و همکاران نشان‌داده‌شده که سطح این سایتوکاین‌ها در مصدومین شیمیایی برخلاف انتظار کاهش‌یافته و سطح سایتوکاین ضدالتهابی IL-10 افزایش‌یافته است (۴۰-۴۷). یارایی در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۹ انجام‌داد (۴۴) نشان‌داد سطح سرمی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی TNF،IL-1α،IL-1β،IL-1Ra به‌طور قابل ملاحظه‌ای در گروه مواجهه‌یافته با گاز خردل، نسبت به گروه کنترل کمتر بود که از نظر آماری، ارتباط مثبت و معنی‌داری بین سطح سرمی ۴ سایتوکاین فوق در هر دو گروه مواجهه‌یافته و کنترل وجود داشت. همچنین مطالعه پورفرزام در سال ۲۰۰۹ نشان‌داد (۴۳) میزان سطح سرمی سایتوکاین‌های التهابی IL-8،IL-6 به‌طور قابل‌توجهی در مصدومین شیمیایی با عوارض طولانی مدت ریوی در جانبازان شیمیایی سردشت ۲۰سال پس از مواجهه با گاز خردل در مقایسه با گروه کنترل کاهش داشت، اما این کاهش ارتباطی با علائم ریوی نظیر تنگی نفس، هموپتزی، خلط و سرفه مزمن و یافته‌های معاینه ریوی (کراکل، رال، ویز) و نیز پارامترهای اسپیرومتری وجودنداشت. این مطالعات همچنین نشان داده‌اند که سطح سرمی سایتوکاین‌های التهابی RANTES/CCL5، IL-8/CXCL8 در گروه مواجهه‌یافته با سولفور موستارد در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشته‌است و سطح سرمی FRACTALKINE/CXCL1 بین گروه مواجهه‌یافته و کنترل اختلاف معنی‌داری نداشت. افزایش سطح سرمی MCP-1/CCL2 بیانگر نقش ضدالتهابی و کاهش میزان، IL-8/CXCL8 RANTES/CCL5 بیانگر پاتوفیزیولوژی و مکانیسم‌های متفاوت دخیل در بروز اثرات طولانی مدت گاز خردل بر روی جانبازان شیمیایی می‌باشد (۴۰). در مطالعه قاسمی و همکاران در سال ۲۰۰۹ بیان شده‌است سطح سرمی IL-6،IL-1α،TNFα به‌طور قابل‌توجهی در گروه جانبازان شیمیایی نسبت به گروه کنترل پایین‌تر بود (۴۶). غضنفری و همکاران همچنین نشان‌دادند که سطح سایتوکین ضدالتهابی اینترلوکین ۱۰ در مایع رویی کشت سلول‌های خونی مصدومین شیمیایی به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه غیرشیمیایی افزایش یافته‌است(۴۸).

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-16]

در این مطالعه دیده‌شد که میانگین و میانه سطح سرمی اینترلوکین ۱۹ در گروه شاهد بالاتر از گروه مواجهه‌یافته و در گروه مواجهه‌یافته خفیف –متوسط بالاتر از مواجهه‌یافته شدید می‌باشد که بیان می‌کند با افزایش شدت عوارض ریوی سطح اینترلوکین ۱۹ کاهش پیدا می‌کند که احتمالا دال بر نقش پیش‌التهابی این سایتوکین می‌باشد زیرا براساس مطالعات قبلی، سطح سایتوکین‌های التهابی در مصدومین شیمیایی کاهش می‌یابد.

در گروه مواجهه‌یافته، میانگین و میانه سطح سرمی اینترلوکین ۱۹، با افزایش FVC وFEV1 افزایش و با افزایش FEV1/FVC کاهش می‌یابد اما از نظر آماری معنی‌دار نبود و درحال حاضر مطالعه مشابه‌ای که بتوان این نتایج را با آن مقایسه‌کرد انجام‌نشده‌است. براساس این نتایج می‌توان گفت که با بهترشدن کارکرد ریه براساس اسپیرومتری، سطح اینترلوکین ۱۹ افزایش پیداکرده‌است.

مطالعات غضنفری و همکاران در طرح سردشت، ۲۰ سال پس از مواجهه با موستارد بیان می‌کنند علی‌رغم این که در مطالعات بررسی اثرات کوتاه مدت گاز خردل جانبازان شیمیایی نشان‌داده‌شده‌است که پاسخ‌های التهابی سیستم ایمنی، به دنبال مواجهه با افزایش می‌یابد اما به نظر می‌رسد در افراد مواجهه‌یافته با سولفور موستارد که از عوارض دراز مدت آن رنج می‌کشند سطح سرمی سایتوکاین‌های التهابی کاهش و سطح سرمی سایتوکین‌های ضدالتهابی افزایش پیدا می‌کنند.

به دنبال فعال‌شدن یک سایتوکین، آبشاری از پاسخ‌ها ایجاد می‌شود. اگرچه جهت ایجاد پاسخ مطلوب ممکن است نهایتا نیازمند درگیری چندین سایتوکین باشد. فهمیدن عملکرد هرکدام از سایتوکین‌ها چندان آسان نیست زیرا نقش آن‌ها بسته به سلول تولیدکننده آن، ارگان هدف، فاز پاسخ ایمنی در طی فعالیت‌شان می‌تواند متفاوت باشد. در حقیقت بسیاری از سایتوکین‌ها هم نقش پیش‌التهابی و هم ضدالتهابی دارند (۲۰) و اینترلوکین ۱۹ نیز از این قاعده مستثنی نیست.

عماد در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ انجام‌داد نشان‌داد میزان سایتوکین‌های التهابی IL-8، IL-1beta، IL-6 ،TNF-alpha در مایع BAL جانبازان شیمیایی مبتلا به برونشکتازی ناشی از مواجهه با سولفور موستارد در مقایسه با افراد سالم گروه شاهد افزایش معنی‌داری داشت (۴۹). همچنین عماد در مطالعه مشابه در سال ۲۰۰۷ نشان‌داد که اینترلوکین ۸ در مایع BAL مصدومین شیمیایی مواجهه‌یافته با سولفور موستارد مبتلا به فیبروز ریوی نیز افزایش معنی‌داری نشان می‌دهد (۵۰). تفاوت مطالعه حاضر با مطالعات عماد این است که در این مطالعه از نمونه سرم جهت بررسی استفاده‌شده‌است اینترلوکین ۱۹ چون یک فاکتور پیش‌التهابی است بالابودن آن در موضع التهاب مورد انتظار است اما می‌تواند در سرم این بیماران افزایش معنی‌داری نداشته‌باشد.

مطالعه Sheng-chin و همکاران در سال ۲۰۰۴ نشان‌داد سطح سرمی IL-19 در بیماران آسماتیک و هم‌چنین موش‌های BALB/c آسماتیک دو برابر گروه کنترل بود و بیماران با سطح سرمی بالای IL-19 سطح سرمی IL-4 و IL-13 بالایی داشتند. نسخه‌برداری IL-19 در ریه‌های موش‌های آسماتیک افزایش‌پیداکرد (۳۵) که این با نتایج مطالعه حاضر که بیان می‌کند میانگین سطح سرمی اینترلوکین۱۹ در افراد مواجهه‌یافته پایین‌تر از گروه شاهد و در افراد مواجهه‌یافته با بیماری ریوی کمتر از افراد مواجهه‌یافته بدون بیماری ریوی می‌باشد مغایرت دارد که ممکن‌است به علت مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی متفاوت در افراد مواجهه‌یافته باشد.

مطالعه Fei huang و همکاران در سال ۲۰۰۹ نشان‌داد در اپیتلیوم راه هوایی بیماران آسماتیک نسبت به سایر بیماری‌های ریوی ،میزان بالاتری ازIL-19 وجوددارد و نیز افزایش IL-19در کشت‌های سلولی مشاهده‌گردید و هم‌چنین نشان‌داده‌شد بیان IL-19 در اپیتلیوم تراکئوبرونشیال راه‌هوایی توسط دو سایتوکین (IL- Th2 4، (IL-13 و IL-17A تنظیم می‌شود و نتیجه این‌که اثرات سینرژیسم، IL-4 IL-17A و IL-13 در بیان IL-19

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-16]

در اپیتلیوم راه‌هوایی ممکن است نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی آسم داشته‌باشند (۵۱) تفاوت مطالعه حاضر با این مطالعه در این است که در این مطالعه از نمونه سرم جهت بررسی استفاده‌شده‌است وممکن است تغییرات سرمی اینترلوکین ۱۹ درراستای تغییرات موضعی آن نباشد.

بنابراین به نظر می‌رسد عدم‌تفاوت معنی‌دار در اینترلوکین ۱۹ سرمی بین گروه مواجهه یافته و مواجهه نیافته، علی‌رغم اینکه از سطح سرمی اینتر لوکین ۱۹ به عنوان یک بیومارکر مواجهه با سولفور موستارد را تایید نمی‌کند ولی افزایش این سایتوکین بعنوان یک عامل دست‌اندر کار در موضع التهاب و ایجاد مکانیسم‌های التهابی را رد نمی‌کند و ضروری است مطالعات بیشتری جهت بررسی ارتباط آن با شدت عوارض تاخیری و بویژه اندازه‌گیری سطح آن در موضع التهاب مانند ریه، چشم و پوست بعمل‌آید.

منابع

1. Ghotbi L, Hassan Z. The Immunostatus of natural killer cels in people exposed to sulfur mustard. International Immuniopharmacology. 2002; 2:981-5.
2. Ghabili K, Agutter PS, Ghanei M, Ansarin K, Panahi Y, Shoja MM. Sulfur mustard toxicity: history, chemistry, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. Crit Rev Toxicol. 2011; 41(5):384-403.
3. Le HQ, Knudsen SJ. Exposure to a First World War blister agent. Emerg Med J. 2006; 23(4):296-9.
4. Ghanei M, Aslani J, Khateri S.Public health status of the Civil population of Sardasht 15 years following large-scale wartime exposure to sulfur mustard. J Burns & Surg Wound Care. 2003;2(1):7-10
5. Dacre JC, Goldman M. Toxicology and pharmacology of the chemical warfare agent sulfur mustard. Pharmacol rev. 1995; 48(2); 289-326.
6. Ghanei M, Vosoghi AA. An epidemiologic study to screen for chronic myelocytic leukemia in war victims exposed to sulfur mustard gas. Enviromental Health perspectives. 2002; 110(5):519-521.
7. Bobb AJ, Arfsten Dp.N-acetyl-Lcycteine as prophylaxis against sulfur mustard. Mil Med. 2005; 17(1):52-6.
8. Kehe K, Szinics L.Medical aspect of sulfur mustard poisoning. Toxicology. 2005; 214(3):198-209.
9. Balali-Mood M, Hefazi M. comparison of early and early and late toxic effects of sulfur mustard In Iranian veterans. Basic Clin. Pharmacol Toxicol. 2006; 99(4):273-82.
10. Khateri S, Ghanei M, Keshavarz S, Soroush M. incidence of lung ,eye and skin lesions as late complications in 34000 Iranians with wartime exposure to mustard agent. J occup Environ Med. 2003; 45(11):1136-43.
11. Javadi MA, Yazdani S, Sajjadi H, Jadidi K.Chronic and delayed-onset of keratitis: report of 48 patients and review of literature. Ophtalmology. 2005; 112(4):617-625.
12. Vosoughi AA, Bagheri AM, Esmaeeili A. Type IV skin test reaction in mustard gas exposed patients. Iranian journal of medical sciences.2000; 25(3-4):105-108.
13. Ishida H, Ray R, Ray P. Sulfur mustard downregultes iNOS expressionto inhibit wound healing in human keratinocyte model. J Dermatol Sci. 2008;49(3):207-216
14. Balali-Mood M, Hefazi M, mahmoudi M, Jalali E. longterm complications of sulfur mustard poisoning in severe intoxicated Iranian veterans. Fundam Clin Pharmacol. 2005; 19(6):713-21.
15. Pourfarzam S, Ghazanfari T, Ghanei M,Ghasemi H. Long-term pulmonaty complications in sulfur mustard victims of Sardasht, Iran. Toxin Review. 2009;28(1):8-13
16. Ghanei M, Harandi AA. Long term consequences from exposure to sulfur mustard: a review. In hal Toxicol. 2007; 19(5):451-6.
17. Emad A, Rezaian Gr. The diversity of the effects of sulfur mustard gas inhalation on respiratory system 10 years after a single, heavy exposure: analysis of 197 cases. Chest. 1997; 112:734-73
18. Balali-mood M, Hefazi M, Attaran D, Mahmoudi M. Late respiratory complications of mustard gas poisoning in Iranian veterans. Inhal Toxicol. 2005; 17(11):587-92
19. Arroyo CM, Schafer RJ, Kurt EM, Carmichael AJ. Response of normal human keratinocytes to sulfur mustard(HD):cytokine release using a non-enzymeatic detachment procedure. Human ExpToxicol. 1999; 18(10):1-11.
20. Scott Commins M, John W. The extended IL-10 superfamily: IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28, and IL-29. Jurnal of allergy and clinical Immunology. 2008;125(2): 1108-1111
21. Conti P, Kempuraj D , Frydas S. IL-10 subfamily members: IL-19, IL-20, IL-22, IL-24

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-16]

and IL-26.Immunology Letters.2003; 88(3):171-174
22. Helmut F, Simon H, Heide K. The interleukin-10 family of cytokines.Trendes of Immunology. 2002; 23(2): 89-96
23. Morel F, Boniface K, Guignouard E. A role for Th17-Derived IL-22 in Psoriatic Skin Inflammation. Cytokine.2007; 39(1): 28-29
24. Chung H, Mei-Yi H, Wei-Yu C. Induction of Interleukin-19 and Interleukin-22 after Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. The Annals of Thoracic Surgery. 2006; 81(6) :2196-2201
25. Shinichiro W, Philip T. Potentiation of IL-19 expression in airway epithelia by IL-17A and IL-4/IL-13: Important implications in asthma. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2008; 121(6):1415-1421
26. Shomyseh S, Lauren Z, Masahito K. Anti-inflammatory and pro-inflammatory roles of TGF-β, IL-10, and IL-22 in immunity and autoimmunity. Current Opinion in Pharmacology.2009;9(4) :447-453
27. Haruo H, He Chang, Hui Liu. The Effect of IL-22-Ig Fusion Protein for Rat Experimental Autoimmune Myocarditis. Journal of Cardiac Failure. 2005; 11(9):284-86
28. Hikami K, Ehara Y, Hasegawa M. Association of IL-10 receptor 2 (IL10RB) SNP with systemic sclerosis. Biochemical and Biophysical Research Communication. 2008; 373(3): 403-407
29. Wei C, Chen W, Yo-Ching W. Detection of IL-20 and its receptors on psoriatic skin. Clinical Immunology. 2005; 117(1): 65-72
30. Blumberg H, Conklin D, WenFeng Xu. Interleukin 20: Discovery, Receptor Identification, and Role in Epidermal Function. Cell. 2001; 104(1): 9-19.
31. Balali-Mood M, Hefazi M.The pharmacology ,toxicology and medical treatment of sulfur mustard poisoning .Fundam Clin Pharmacol.2005;19(3):297-315
32. Hassan ZM,Ebtekar M,Ghanei M,Ghazanfari T.Immunobiological consequences of sulfur mustard contamination . Iran J Allergy Asthma Immunol.2006;5(3):101-8
33. Yuan-Chun L,Wei-Guang L,Feng-Wei C.IL-19 induces production of IL-6 and TNF- alpha and results in cell apoptosis through TNF- alpha.J Immunol.2002 ;169 :4288-4297
34. Kerstin W, Stefanie K, Khusru A.Cutting edge: Immune cells as sources and targets of IL-10 family members?The Journal of Immunology .2002;168:5397-5402
35. Sheng-Chin L,Yung-Chih C,Yo-Ching W,Sang-Ming Y.IL-19 induced Th2 cytokines and was up –regulated in asthma patients.J Immunol.2004;173:6712-6718
36. Changsoo C, Eugenia M, Serguei K. Crystal Structure of Interleukin-19 Defines a New Subfamily of Helical Cytokines. THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. 2003; 278(5):3308-3313
37. Hongyan Z, Yuzhi W, Luiz B.A2B adenosine receptors induce IL-19 from bronchial epithelial cells, resulting in TNF-alpha increase. American Journal of Respiratory cells and Molecular Biology. 2006;35:587-592
38. William J,Joyce E,Michele B.Human IL-19 regulates immunity through auto-induction of IL-19 and production of IL-10.European Journal of Immunology .2005;35:1576-1582
39. Ying T, Laura J, anthong C.Expression and suppressive effects of IL-19 on vascular smooth muscle cells pathophysiology and development of intimal hyperplasia. The American Journal of Pathology .2008;3(173):901-909
40. Ghazanfari T, Yaraee R, Kariminia A.Alterations in the serum level of chemokines 20 years after sulfur mustard exposure: sardasht–Iran cohort study. InternationaImmunology. 2009 ;9:1471-1476
41. Relationship between Serum levels of mmp-9 and late ocular complications in Iranian Journal of War and Public Health. 2009; 1 (3): 1-16.
42. Ghazanfari Tooba, Yaraee Roya, KiaSalari Zahra, Hedayati Fateme, Ghasemi Hassan, PourFarzam Shahriar . Evaluation of serum levels of nitric oxide in chemical victims of Sardsht 20 years after sulfure mustard exposure Iranian Journal of War and Public Health. 2009; 1 (2) :9-23
43. Pour farzam Sh,Ghazanfari T,Yaraee R.Serum level of IL-8 and IL-6 in the long term pulmonary complications induce by sulfur mustard:sardasht – Iran cohort study.International Immunology.2009;9:1482-1488
44. Yaraee R, Ghazanfari T, Ebtekar M.Alteration in serum levels of inflammatory cytokines (TNF, IL-1 alpha, IL-1 beta and IL-1 Ra) 20 years after sulfur mustard exposure: sardasht–Iran cohort study. International Immunology. 2009;9:1466-1470
45. Yaraee R, Ghazanfari T, Faghih zade S. Alterations in the serum level of soluble L, P and E selectin 20 years after sulfur mustard exposure: Sardasht–Iran Cohort Study. International Immunology. 2009;9:1477-1481
46. Ghasemi H, Ghazanfari T, Yaraee R.Evaluation of relationship between the serum level of inflammatory mediators and ocular injuries induced by sulfur mustard: sardasht – Iran cohort study. International Immunology. 2009; 9:1494-1498
47. Amiri S, Ghazanfari T, Yaraee R.Serum level of GM-CSF 20 years after sulfur mustard exposure: sardasht–Iran cohort study. International Immunology. 2009; 9: 1499-1503
48. Ghazanfari T, Faghihzadeh S, Aragizadeh H, Soroush MR. Sardasht-Iran Cohort Study of

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-16]

Chemical Warfare Victims:Design and Methods. Arch Iranian Med. 2009; 12 (1): 5 – 14
49. Emad A, Emad Y.levels of cytokine in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid in patients with pulmonary fibrosis due to sulfur mustard gas inhalation. J Interferom cytokine Res. 2007; 27(1):39-43.
50. Emad A,Rezaian GR.Characteristics of bronchoalveolar lavage fluid in patients withmustard gas induced asthma or chronic bronchitis.Am J Med.2000;106(6):625-8
51. Fei H, Shinichiro W,Philip T.Airway epithelia up-regulate IL-19 in response to IL-17A / IL-13.J Allergy Clin Immunol. 2009;6(121):1415-1421

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-16]