

## بررسی سطح اینترلوکین ۱۹ در سرم جانبازان شیمیایی با مشکلات ریوی

طوبی غضنفری<sup>۱\*</sup>، معصومه سجادی<sup>۲</sup>، الهه کاوندی<sup>۳</sup>، رویا یارابی<sup>۴</sup>، شهریار پورفرزام<sup>۵</sup>، عباس رضایی<sup>۶</sup>، زرین شریف نیاء<sup>۷</sup>، محمد رضا سروش<sup>۸</sup>

استاد ایمونولوژی، مرکز تحقیقات تنظیم ایمنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد،<sup>۱</sup> دانشگاه شاهد،<sup>۲</sup> دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد،<sup>۳</sup> دانشیار ایمونولوژی، مرکز تحقیقات تنظیم ایمنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد،<sup>۴</sup> استادیار داخلی، مرکز تحقیقات تنظیم ایمنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد،<sup>۵</sup> استاد ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان،<sup>۶</sup> پژوهشگر مرکز تحقیقات تنظیم پاسخ‌های ایمنی، دانشگاه شاهد،<sup>۷</sup> پژوهشکده مهندسی و علوم پزشکی جانبازان.

\*نویسنده پاسخگو:

### چکیده

مقدمه: در طول جنگ تحملی 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 شایع ترین ارگان‌های درگیر در مصدومین شیمیایی است، بیانگر فعالیت مکانیسم‌های ایمنی و التهاب می‌باشد. اینترلوکین ۱۹ عضو جدیدی از خانواده اینترلوکین ۱۰ می‌باشد که در اکثر مطالعات از آن به عنوان یک سایتوکین پیش‌التهابی و در برخی از مطالعات به عنوان سایتوکین ضدالالتهابی نام می‌برند.

هدف: با توجه به اهمیت IL-19 به عنوان یکی دیگر از سایتوکاین‌های خانواده IL-10 ما بر آن شدیم که میزان این سایتوکاین 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 نهایتاً سطح سرمی سایتوکاین‌ها با دستگاه خواننده الایزا اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: بین سطح سرمی اینترلوکین ۱۹ و FEV1/FVC در گروه مواجهه یافته ارتباط معنی‌داری وجود دارد ( $p=0.022$ ). میانگین و میانه سطح سرمی اینترلوکین ۱۹ در گروه شاهد بالاتر از گروه مواجهه یافته و در گروه مواجهه یافته خفیف-متوسط بالاتر از مواجهه یافته شدید می‌باشد ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. در گروه مواجهه یافته، میانگین و میانه سطح سرمی اینترلوکین ۱۹ با افزایش FEV1/FVC افزایش و با افزایش FEV1/FVC کاهش می‌یابد اما از نظر آماری معنی‌دار نبود.

بحث و نتیجه‌گیری: عدم تفاوت معنی‌دار در اینترلوکین ۱۹ سرمی بین گروه مواجهه یافته و مواجهه‌نیافته، علیرغم این که سطح سرمی اینترلوکین ۱۹ به عنوان یک بیومارکر مواجهه با سولفورموستارد را تایید نمی‌کند، ولی افزایش این سایتوکین بعنوان یک عامل دست اندکار 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

**مقدمه**

سوپر فامیلی اینترلوکین ۱۰ شامل مجموعه‌ای از IL10/19/20/22/28/29 سایتوکاین‌هاست از جمله ۲۰ 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 (۲۰ و ۲۲).

تاکنون نقش این سایتوکاین‌ها به شکل عوامل ضدالتهابی در بیماری‌های گوناگونی از جمله بیماری‌های پوستی (۲۳-۲۱)، بیماری‌های کبدی (۲۰ و ۲۲)، بیماری‌های تنفسی (۲۴ و ۲۵)، بیماری‌های اتوایمیون (۲۶ و ۲۷)، و حتی بیماری‌های میکروبی (۲۸-۳۰) مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته است اینترلوکین ۱۹ قادر است سلول‌های TH2 را فعال کند.

با درنظر گرفتن نقش IL-19 در آسم، سطح IL-19 در بیماران آسمی دو برابر سطح آن در افراد سالم سنجیده شده است که با مقادیر بالاتر IL-13 و IL-4 در سرم آنان در ارتباط است (۲۰). اکنون بعد از خاتمه جنگ تحمیلی قریب به ۱۰۰ هزار مصدوم شیمیایی در جامعه ما وجود دارد که از مشکلات و عوارض دراز مدت ناشی از گاز موتار است در رنج هستند (۳۱). مطالعات و تحقیقات انجام شده در مصدومین شیمیایی بیانگر آن بوده که فعالیت‌های درمانی باید در جهت انتخاب روش‌های مناسب برای تقویت و درمان سیستم ایمنی سوق داده شود (۳۲). تاکنون مطالعه‌ی مستقیمی در مورد میزان تولید سایتوکاین پیش‌التهابی IL-19 در سرم بیماران مواجهه یافته با گاز موتار است که از عوارض مزمن ریوی و یا پوستی و... رنج می‌برند، انجام نگرفته است. با توجه به اهمیت IL-19 عنوان یکی دیگر از سایتوکاین‌های خانواده IL-10 ما برآن شدیم که میزان این سایتوکاین 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 پاییش سلامت جانبازان در اصفهان دعوت گردیدند. پس از اخذ رضایت

بازپدیدی سولفور موستارد (گاز خردل) به عنوان یک سلاح جنگی در طی دو دهه گذشته منجر به تمرکز دوباره متخصصین روی این عامل شده است (۱). ازین گازهای شیمیایی، سولفور موستارد در جنگ‌ها بیشتر استفاده شده است و نسبت به دیگر سimum آثار شناخته شده‌تری دارد (۲). گاز خردل بزرگ‌ترین قربانی‌گیر در اواخر جنگ جهانی اول بوده است (۳). طی سال‌های ۱۹۸۸-۱۹۸۳ این ماده شیمیایی توسعه رژیم عراق علیه رزمندگان ایرانی مورد استفاده قرار گرفت (۴). سولفور موستارد یک عامل آلکیله‌کننده قوی با ویژگی‌های سایتوکسیک، کارسینوژنیک و موتازنیک است که توکسیسیته این ماده تاولزا از یک قرن پیش مشخص شده است (۵). عوارض سولفور موستارد به صورت عوارض زودرس (حاد) و دیررس (تاختیری) در ارگان‌های مختلف شامل ریه، چشم، پوست، سیستم عصبی، سیستم گواراشی، مغز استخوان و سیستم ایمنی بروز می‌نماید (۶). مشکلات تاختیری در ریه، چشم و پوست که شایع‌ترین ارگان‌های در گیر در مصدومین شیمیایی است (۹ و ۱۰) دلالت مکانیسم‌های ایمنی و التهاب را مطرح می‌نماید (۱۱ و ۱۲). 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 و عوارض ریوی ناشی از آن با گذشت زمان پیشرفت می‌کند (۱۵). بیماری‌های انسدادی مجاری تنفسی از جمله برونشیت مزمن، برونکوسیپاسم، آسم، برونشیولیت، تراکئومالاسی، رینوفارنژیت، تراکئوبرونژیت، لارنژیت، پنومونی، برونکشتازی و فیبروز ریوی از جمله اثرات تاختیری در ریه مصدومین شیمیایی است (۹ و ۱۶). شایع‌ترین عوارض دیررس سولفور موستارد در مصدومین شیمیایی برونشیت مزمن، آسم، برونشکتازی گزارش شده است (۱۷ و ۱۸).

در فرآیندهای التهابی حاد و مزمن ایجاد شده توسط سولفور موستارد، سایتوکاین‌های التهابی نقش عمده‌ای بر عهده دارند (۱۹). سایتوکاین‌های پروتئین‌هایی هستند که از سول‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی ترجیح می‌شوند و در بسیاری از پدیده‌های ایمنی و التهابی نقش دارند.

میانگین سنی در گروه مواجهه‌یافته با سولفور موستارد  $47.1 \pm 8.2$  سال و در گروه شاهد  $46.25 \pm 7.57$  می‌باشد.

از هر یک از افراد ۷ سی‌سی نمونه خون محیطی در شرایط استریل گرفته شد. حدود ۲ سی‌سی از خون به لوله فاقد ماده ضدانعقاد منتقل شد. لوله‌های حاوی خون لخته در دور ۱۵۰۰ در دقیقه (۱۵۰۰ rpm) بمدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند و سرم آن از خون جدا گردید. سرم نمونه‌های تهیه شده در لوله‌های کوچک به حجم ۱۰۰۸ تقسیم شده و در فریزر با دمای -۲۰ درجه سانتی‌گراد به تهران منتقل گردیده 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 تصویب شد؛ افراد هیچ اجباری در شرکت در مطالعه نداشتند. از تمام افراد گروه کنترل و مورد، رضایت‌نامه کتبی جهت شرکت در این مطالعه گرفته شد. شرکت یا عدم شرکت 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 تأهل، تحصیلات و وضعیت اشتغال، با آزمون کای دو مقایسه شد. سطح سرمی IL-19 به صورت میانه و چارک‌های اول و سوم نمایش داده شد و در گروه‌های مطالعه با آزمون آنوازا مقایسه شد. مقادیر کمتر  $0.05\text{ }\mu\text{g/L}$  عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### 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 پاییش سلامت جانبازان در اصفهان دعوت شده بودند ۲۲ 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 بدون مواجهه از گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند.

نامه کتبی آگاهانه از افراد انتخاب شده، لیست مشارکت‌کنندگان نهایی گردید. افراد مورد بررسی در گروه مواجهه‌یافته و مواجهه‌نیافته، پرسشنامه دموگرافیک را که شامل سن، شاخص توده بدنی، وضعیت تأهل 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 انجام شد. 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 ۱۰۲، 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.

American Thorasic Society Chest 801 تحت نظرارت دقیق گروهی از پرستاران کارآزموده انجام گردید. معیارهای ورود به مطالعه برای گروه مورد: جنسیت مرد، سن ۲۰ تا ۶۰ سال، سابقه اثبات شده مواجهه با گاز موستارد در طی بمباران شیمیایی مناطق مختلف کشور طبق پرونده‌های پزشکی موجود در بنیاد جانبازان، طبق نتایج اسپیرومتری انجام شده بیمار در یکی از گروه‌های دارای ضایعات خفیف، متوسط یا شدید قرار گرفته باشد.

معیارهای ورود به مطالعه برای گروه کنترل: جنسیت مرد، سن ۲۰ تا ۶۰ سال، عدم ابتلا 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 حضور داشتند که از نظر سن، جنس، شاخص توده بدنی، وضعیت تأهل و سیگار کشیدن با گروه مورد مشابه بودند و تفاوت اصلی آن‌ها در مواجه با گاز خردل بود.

پس از بررسی بیماران و افراد 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.

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

میانگین غلظت سرمی اینترلوکین ۱۹ در گروه مواجهه‌یافته  $138,21 \pm 86$  و در گروه کنترل  $220,74 \pm 138,21$  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)

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

جدول شماره ۱: میانگین نتایج اسپیرومتری افراد مواجهه‌یافته با سولفور موستارد

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

جدول شماره ۲: بررسی ارتباط غلظت سرمی اینترلوکین ۱۹ بین گروه‌های مواجهه‌یافته و گروه شاهد

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

P-value1 : مقایسه با گروه کنترل

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

جدول شماره ۳: بررسی ارتباط غلظت سرمی اینترلوکین ۱۹ در گروه مواجهه‌یافته با سن، FEV1/FVC و نسبت FVC

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

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.

از لحاظ آماری ارتباط معنی‌داری بین سطح سرمی اینترلوکین ۱۹ با سن، FVC و FEV1 در گروه مواجهه‌یافته وجود ندارد. اما بین سطح سرمی اینترلوکین ۱۹ و FEV1/FVC در گروه مواجهه‌یافته ارتباط معنی‌داری وجود دارد. (P-value=۰,۰۲۲) و آزمون ضریب همبستگی اسپیرمن نشان داد 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 وجود نداشت. 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.

کاهش یافته و سطح سایتوکاین ضدالتهابی IL-10 افزایش یافته است (۴۰-۴۷). یارایی در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۹ انجام داد (۴۴) نشان داد سطح سرمی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی TNF، IL-1 $\alpha$ ، IL-1 $\beta$ ، IL-1Ra، به طور 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 نشان داد (۴۳) میزان سطح سرمی سایتوکاین‌های التهابی IL-6، IL-8، به طور قابل توجهی در مصدومین شیمیایی با عوارض طولانی مدت ریوی در جانبازان شیمیایی سردشت ۲۰ سال پس از مواجهه با گاز خردل در مقایسه با گروه کنترل کاهش داشت، اما این کاهش ارتباطی با علائم ریوی نظیر تنگی نفس، هموپتری، خلط و سرفه مزمن و یافته‌های معاینه ریوی (کراکل، رال، ویز) و نیز پارامترهای اسپیرومتری وجود نداشت. این مطالعات همچنین نشان داده‌اند که سطح سرمی سایتوکاین‌های التهابی IL-8/CXCL8، RANTES/CCL5، MCP-1/CCL2 بیانگر نقش ضدالتهابی و کاهش میزان، IL-8/CXCL8 RANTES/CCL5 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-1 $\alpha$ ، TNF $\alpha$  به طور قابل توجهی در گروه جانبازان شیمیایی نسبت به گروه کنترل پایین‌تر بود (۴۶). غضنفری و همکاران همچنین نشان دادند که سطح سایتوکاین ضدالتهابی اینترلوکین ۱۰ در مایع ریوی کشت سلول‌های خونی مصدومین شیمیایی به طور معنی‌داری نسبت به گروه غیرشیمیایی افزایش یافته است (۴۸).

## بحث و نتیجه‌گیری

گاز موستارد بزرگ‌ترین قربانی گیر در اواخر جنگ جهانی اول بوده است (۳). طی سال‌های ۱۹۸۸-۱۹۸۳ این ماده شیمیایی توسط رژیم عراق علیه رزمندگان ایرانی مورد استفاده قرار گرفت (۴). سولفور موستارد یک عامل آلکیله‌کننده قوی با ویژگی‌های سایتوکسیک، کارسینوژنیک و موتاژنیک است که توکسیسیته این ماده تاول زا از یک قرن پیش مشخص شده است (۵-۶).

مشکلات تاریخی در ریه، چشم و پوست که شایع‌ترین ارگان‌های درگیر در مصدومین شیمیایی است (۹-۱۰) بیانگر فعالیت مکانیسم‌های ایمنی و التهاب می‌باشد (۱۱-۱۲). 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 ۱۹/۲۰/۲۱/۲۲/۲۳/۲۴/۲۵/۲۶/۲۷/۲۸/۲۹/۳۰/۳۱ اینترلوکین ۱۹ عضو جدیدی از این خانواده می‌باشد که در اکثر مطالعات از ان به عنوان یک سایتوکاین پیش‌التهابی (۳۸-۳۹) و در برخی از مطالعات ضدالتهابی (۳۹) نام می‌برند. نقش IL-19 به صورت اولیه در پسرویازیس و بیماری‌های آرژیک شناخته شده است (۲۰). در مطالعه حاضر سطح سرمی اینترلوکین ۱۹ در مصدومین شیمیایی مواجهه‌یافته با سولفور موستارد، در مقایسه با افراد شاهد بدون مواجهه مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه مجموعاً ۲۷۷ افراد از افراد مواجهه‌یافته و مواجهه‌نیافته در سه گروه شاهد، شیمیایی ریوی خفیف-متوسط و شیمیایی ریوی شدید مورد بررسی قرار گرفتند 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 نشان داده شده که سطح این سایتوکاین‌ها در مصدومین شیمیایی برخلاف انتظار

عماد در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ انجام داد نشان داد میزان سایتوكین‌های التهابی IL-6، IL-1beta، TNF-alpha، BAL در مایع 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 نشان داد 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 استفاده شده است اینترلوکین ۱۹ چون یک فاکتور پیش‌التهابی است بالابودن آن در موضع التهاب مورد انتظار است اما می‌تواند در سرم این بیماران افزایش معنی‌داری نداشته باشد.

مطالعه Sheng-chin و همکاران در سال ۲۰۰۴ نشان داد 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 افزایش‌پیدا کرد (۳۵) که این با نتایج مطالعه حاضر که بیان می‌کند 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 می‌باشد مغایرت دارد که ممکن است به علت مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی متفاوت در افراد مواجهه‌یافته باشد.

مطالعه Fei huang و همکاران در سال ۲۰۰۹ نشان داد در اپیتلیوم راه هوایی بیماران آسماتیک نسبت به سایر بیماری‌های ریوی، میزان بالاتری از IL-19 وجود دارد و نیز افزایش IL-19 در کشت‌های سلولی مشاهده گردید و همچنین نشان داده شد بیان IL-19 در اپیتلیوم تراکئوBronشیال راه هوایی توسط دو سایتوكین IL-4 و IL-17A تنظیم می‌شود و نتیجه این که اثرات سینرژیسم، IL-4 و IL-17A در بیان IL-19

در این مطالعه دیده شد 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 احتمالاً دال بر نقش پیش‌التهابی این سایتوكین می‌باشد زیرا براساس مطالعات قبلی، سطح سایتوكین‌های التهابی در مصدومین شیمیایی کاهش می‌یابد.

در گروه مواجهه‌یافته، میانگین و میانه سطح سرمی اینترلوکین ۱۹، با افزایش FVC و با FEV1 افزایش و با FEV1/FVC کاهش می‌یابد اما از نظر آماری معنی‌دار نبود و در حال حاضر مطالعه مشابه‌ای که بتوان این نتایج را با آن مقایسه کرد انجام نشده است. براساس این نتایج می‌توان گفت که با بهتر شدن کارکرد ریه براساس اسپیرومتری، سطح اینترلوکین ۱۹ افزایش پیدا کرده است.

مطالعات غصنفری و همکاران در طرح سرددشت، ۲۰ سال پس از مواجهه با موستارد بیان می‌کنند علی‌رغم این که در مطالعات بررسی اثرات کوتاه مدت گاز خردل جانبازان شیمیایی نشان داده شده است 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 سایتوكاین‌های التهابی کاهش و سطح سرمی سایتوكین‌های ضدالتهابی افزایش پیدا می‌کنند.

به دنبال فعال شدن یک سایتوكین، آبشاری از پاسخ‌ها ایجاد می‌شود. اگرچه جهت ایجاد پاسخ مطلوب ممکن است نهایتاً نیازمند درگیری چندین سایتوكین باشد. فهمیدن عملکرد هر کدام از سایتوكین‌ها 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 سایتوكین‌ها هم نقش پیش‌التهابی و هم ضدالتهابی دارند (۲۰) و اینترلوکین ۱۹ نیز از این قاعده مستثنی نیست.

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 اندازه‌گیری سطح آن در موضع التهاب مانند ریه، چشم و پوست بعمل آید.

در اپیتلیوم راههایی ممکن است نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی آسم داشته باشند (۵۱) تفاوت مطالعه حاضر با این مطالعه در این است که در این مطالعه از نمونه سرم جهت بررسی استفاده شده است و ممکن است تغییرات سرمی اینترلوکین ۱۹ در راستای تغییرات موضعی آن نباشد.

بنابراین به نظر می‌رسد عدم تفاوت معنی‌دار در اینترلوکین ۱۹ سرمی بین گروه مواجهه یافته و مواجهه

## منابع

1. Ghotbi L, Hassan Z. The Immunostatus of natural killer cells in people exposed to sulfur mustard. International Immunopharmacology. 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. Environmental Health perspectives. 2002; 110(5):519-521.
7. Bobb AJ, Arfsten D. N-acetyl-Lcysteine 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 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. Ophthalmology. 2005; 112(4):617-625.
12. Vosoughi AA, Bagheri AM, Esmaeili 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 downregulates iNOS expression to 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 pulmonary 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. Inhal 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-enzymatic 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. Journal 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

- and IL-26. *Immunology Letters.* 2003; 88(3):171-174
22. Helmut F, Simon H, Heide K. The interleukin-10 family of cytokines. *Trends of Immunology.* 2002; 23(2): 89-96
23. Morel F, Boniface K, Guignard 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- $\beta$ , 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, Khusrus 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. *International Immunology.* 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, KiaSalar 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, Faghish 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, Faghizadeh S, Aragizadeh H, Soroush MR. Sardasht-Iran Cohort Study of

- 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 Interferon Cytokine Res. 2007; 27(1):39-43.
50. Emad A, Rezaian GR. Characteristics of bronchoalveolar lavage fluid in patients with mustard 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