

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

طوبی غضنفری<sup>۱\*</sup>، معصومه سجادی<sup>۲</sup>، الهه کاوندی<sup>۲</sup>، رویا یارایی<sup>۳</sup>، شهریار پورفرزام<sup>۴</sup>، عباس رضایی<sup>۵</sup>، زرین شریف نیا<sup>۶</sup>، محمدرضا سروش<sup>۷</sup>

<sup>۱</sup>استاد ایمونولوژی، مرکز تحقیقات تنظیم ایمنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، <sup>۲</sup>دانش آموخته پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، <sup>۳</sup>دانشیار ایمونولوژی، مرکز تحقیقات تنظیم ایمنی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، <sup>۴</sup>استاد پار 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 پاسخ های ایمنی، دانشگاه شاهد، <sup>۷</sup>پژوهشکده مهندسی و علوم پزشکی جانبازان.

\*نویسنده پاسخگو:

### چکیده

مقدمه: در طول جنگ تحمیلی عراق علیه ایران، بارها از سلاح های شیمیایی بویژه سولفور مستارد در جبهه ها و شهرهای مرزی استفاده گردید. مشکلات تاخیری در ریه، چشم و پوست که شایع ترین ارگان های درگیر در مصدومین شیمیایی است، بیانگر فعالیت مکانیسم های ایمنی و التهاب می باشد. اینتر لوکین ۱۹ عضو جدیدی از خانواده اینترلوکین ۱۰ می باشد که در اکثر مطالعات از آن به عنوان یک سایتوکین پیش التهابی و در برخی از مطالعات به عنوان سایتوکین ضد التهابی نام می برند.

هدف: با توجه به اهمیت IL-19 به عنوان یکی دیگر از سایتوکاین های خانواده IL-10 ما بر آن شدیم که میزان این سایتوکاین را در نمونه های سرم جانبازان شیمیایی بررسی نماییم.

مواد و روش ها: 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 غیر شیمیایی به عنوان گروه کنترل انجام گردید. سطح سرمی سایتوکاین در سرم با استفاده از کیت های R&D به روش ساندویچ الایزا اندازه گیری گردید و نهایتاً سطح سرمی سایتوکاین ها با دستگاه خواننده الایزا اندازه گیری گردید.

یافته ها: بین سطح سرمی اینتر لوکین ۱۹ و FEV1/FVC در گروه مواجهه یافته ارتباط معنی داری وجود دارد ( $p=0.022$ ). میانگین و میانه سطح سرمی اینتر لوکین ۱۹ در گروه شاهد بالاتر از گروه مواجهه یافته و در گروه مواجهه یافته خفیف-متوسط بالاتر از مواجهه یافته شدید می باشد ولی این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود. در گروه مواجهه یافته، میانگین و میانه سطح سرمی اینتر لوکین ۱۹ با افزایش FEV1، FVC، افزایش و با افزایش FEV1/FVC کاهش می یابد اما از نظر آماری معنی دار نبود.

بحث و نتیجه گیری: عدم تفاوت معنی دار در اینترلوکین ۱۹ سرمی بین گروه مواجهه یافته و مواجهه نیافته، علیرغم این که سطح سرمی اینترلوکین ۱۹ به عنوان یک بیومارکر مواجهه با سولفورمستارد را تایید نمی کند، ولی افزایش این سایتوکین بعنوان یک عامل دست اندرکار در موضع التهاب و ایجاد مکانیسم های التهابی را رد نمی کند.

کلید واژه: اینترلوکین ۱۹، مشکلات ریوی، سولفورمستارد.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۵/۳۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۶/۲۰

**مقدمه**

بازپدیدى 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). از بین گازهای شیمیایی، سولفور موستارد در جنگ‌ها بیشتر استفاده شده است و نسبت به دیگر سموم آثار شناخته شده تری دارد (۲). گاز خردل بزرگ‌ترین قربانی‌گیر در اواخر جنگ جهانی اول بوده است (۳). طی سال‌های ۱۹۸۳-۱۹۸۸ این ماده شیمیایی توسط رژیم عراق علیه رزمندگان ایرانی مورد استفاده قرار گرفت (۴). سولفور موستارد یک عامل آلکیله‌کننده قوی با ویژگی‌های سایتوتوکسیک، کارسینوژنیک و موتاژنیک است که توکسیسیته این ماده تا روزی از یک قرن پیش مشخص شده است (۵و۶). عوارض سولفور موستارد به صورت عوارض زودرس (حاد) و دیررس (تاخیری) در ارگان‌های مختلف شامل ریه، چشم، پوست، سیستم عصبی، سیستم گوارشی، مغز استخوان و سیستم ایمنی بروز می‌نماید (۷و۸). مشکلات تاخیری در ریه، چشم و پوست که شایع‌ترین ارگان‌های درگیر در مصدومین شیمیایی است (۹و۱۰) دخالت مکانیسم‌های ایمنی و التهاب را مطرح می‌نماید (۱۱و۱۲). 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، برونکواسپاسم، آسم، برونشولیت، تراکئوما لاسی، رینوفارنژیت، تراکئوبرونشیت، لارنژیت، پنومونی، برونکشتازی و فیبروز ریوی از جمله اثرات تاخیری در ریه مصدومین شیمیایی است (۹و۱۶). شایع‌ترین عوارض دیررس سولفورموستارد در مصدومین شیمیایی برونشیت مزمن، آسم، برونکشتازی گزارش شده است (۱۷و۱۸).

در فرآیندهای التهابی حاد و مزمن ایجاد شده توسط سولفور موستارد، سایتوکین‌های التهابی نقش عمده‌ای برعهده دارند (۱۹). سایتوکین‌ها، 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 سایتوکین‌هاست از جمله IL10/19/20/22/26/28/29 اعضای این خانواده به صورت چندکاره عمل می‌کنند این سایتوکین‌ها نه تنها شباهت‌های ژنتیکی در ساختمان اینترون و آگزون خود دارند بلکه رسپتورهای مشترک و از آبشار پیام‌رسانی داخل سلولی مشابهی نیز برخوردارند (۲۰و۲۱).

تاکنون نقش این سایتوکین‌ها به شکل عوامل ضدالتهابی در بیماری‌های گوناگونی از جمله بیماری‌های پوستی (۲۳-۲۱)، بیماری‌های کبدی (۲۲و۲۰)، بیماری‌های تنفسی (۲۴و۲۵)، بیماری‌های اتوایمیون (۲۶و۲۷)، و حتی بیماری‌های میکروبی (۳۰-۲۸) مورد بررسی و مطالعه قرار گرفته است اینترلوکین ۱۹ قادر است سلول‌های TH2 را فعال کند.

با در نظر 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-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 وجود دارد که از مشکلات و عوارض دراز مدت ناشی از گاز موستارد 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 سایتوکین پیش‌التهابی IL-19 در سرم بیماران مواجهه یافته با گاز موستارد که از عوارض مزمن ریوی و یا پوستی و... رنج می‌برند، انجام نگرفته است. با توجه به اهمیت IL-19 به عنوان یکی دیگر از سایتوکین‌های خانواده IL-10 ما برآن شدیم که میزان این سایتوکین 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

میانگین سنی در گروه مواجهه یافته با سولفور موستارد  $47,57 \pm 46,25$  سال و در گروه شاهد  $47,1 \pm 8,2$  می باشد.

از هر یک از افراد ۷ سی سی نمونه خون محیطی در شرایط استریل گرفته شد. حدود ۲ سی سی از خون به لوله فاقد ماده ضد انعقاد منتقل شد. لوله های حاوی خون لخته در دور ۱۵۰۰ در دقیقه (۱۵۰۰rpm) بمدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند و سرم آن از خون جدا گردید. سرم نمونه های تهیه شده در لوله های کوچک به حجم ۱۰۰ $\mu$  تقسیم شده و در فریزر با دمای ۲۰- درجه سانتی گراد به تهران منتقل گردیده و در آزمایشگاه ایمنولوژی دانشکده پزشکی شاهد در دمای ۷۰- درجه سانتی گراد نگهداری شدند. سپس نمونه ها از نظر میزان IL-19 با استفاده از کیت الیزا از شرکت R&D آمریکا به روش ساندویچ الیزا 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، رضایت نامه 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 تاهل، تحصیلات و وضعیت اشتغال، با آزمون کای دو مقایسه شد. سطح سرمی IL-19 به صورت میانه و چارک های اول و سوم نمایش داده شد و در گروه های مطالعه با آزمون آنووا مقایسه شد. مقادیر کمتر ۰,۰۵، بعنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

#### یافته ها

از ۲۹۳ نفر از جانبازان شیمیایی جنگ تحمیلی که دارای مشکلات جدی ریوی بودند که در مهر ماه ۱۳۸۷ از استان های مختلف به همایش پایش سلامت جانبازان در اصفهان دعوت شده بودند ۲۲۲ نفر با توجه به شرایط ورود و خروج از مطالعه وارد مطالعه حاضر شدند. جانباز شیمیایی ریوی مواجهه یافته با سولفور موستارد بر پایه طبقه بندی 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 مشارکت کنندگان نهایی گردید. افراد مورد بررسی در گروه مواجهه یافته و مواجهه نیافته، پرسشنامه دموگرافیک را که شامل سن، شاخص توده بدنی، وضعیت تاهل و سیگار کشیدن بود تکمیل نمودند، سپس معاینات کامل چشمی، پوستی و ریوی به ترتیب توسط متخصص چشم، متخصص ریه و فوق تخصص ریه به صورت مصاحبه و معاینه دقیق و کامل انجام شد. معاینه چشمی شامل اندازه گیری دید دور و نزدیک، تعیین عیوب انکساری، بررسی سگمان قدامی با اسلیت لمپ، بررسی میزان اشک با استفاده از آزمون شیرمر ۱ و ۲، اندازه گیری فشار چشم و بررسی سگمان خلفی با استفاده از افتالموسکوپ مستقیم و ۳ آینه ای بود. معاینه پوستی شامل معاینه و شرح حال، دید مستقیم قسمت های مختلف بدن با استفاده از دستگاه اسپرومتری بود معاینه ریوی شامل مصاحبه و شرح حال، سمع ریه، بررسی رادیوگرافی ریه، اسپرومتری و HRCT بود.

اسپیرومتری براساس کرایتریای (۱۹۹۵) American Thoracic Society با استفاده از دستگاه اسپرومتر Chest 801 تحت نظارت 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 پرونده های پزشکی موجود در بنیاد جانبازان، طبق نتایج اسپرومتری انجام شده بیمار در یکی از گروه های 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 بررسی های انجام شده. این گروه شامل ۵۵ نفر از افراد سالم از استان های مختلف که یا جزء همراهان بیمار بودند و یا در تیم اجرایی حضور داشتند که از نظر سن، جنس، شاخص توده بدنی، وضعیت تاهل و سیگار کشیدن با گروه مورد مشابه بودند و تفاوت اصلی آن ها در مواجهه 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٪)، برونشیت (۳۴٫۱٪) و برونشیت مزمن (۲۹٫۹٪) می‌باشند و آمفیژم کمتر دیده شده‌است.

میانگین غلظت سرمی اینترلوکین ۱۹ در گروه مواجهه‌یافته  $230.86 \pm 138.21$  و در گروه کنترل  $268.66 \pm 192.74$  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 و FEV1 در گروه مورد کاهش یافته‌است و در نتیجه نسبت میان آن‌ها FEV1/FV تغییر چندانی نکرده است.

جدول شماره ۱: میانگین نتایج اسپرومتری افراد مواجهه‌یافته با سولفور ماستارد

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)					تعداد	ارزیابی ریوی
		چارک سوم	چارک اول	میانه	انحراف معیار	میانگین		
		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، FVC، FEV1 و نسبت FEV1/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 و نسبت 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. ( $P\text{-value}=0.022$ ) 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 برونشیت، برونشیت مزمن، برونشیت آسماتیک، برونشکتازی، آمفیژم، 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.

### بحث و نتیجه‌گیری

گاز موستارد بزرگ‌ترین قربانی‌گیر در اواخر جنگ جهانی اول بوده است (۳). طی سال‌های ۱۹۸۳-۱۹۸۸ این ماده شیمیایی توسط رژیم عراق علیه رزمندگان ایرانی مورد استفاده قرار گرفت (۴). سولفور موستارد یک عامل آلکیل‌کننده قوی با ویژگی‌های سایتوتوکسیک، کارسینوژنیک و موتاژنیک است که توکسیسیته این ماده تا روزی که یک قرن پیش مشخص شده است (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 در اکثر مطالعات از آن به عنوان یک سایتوکاین پیش‌التهابی (۳۸-۳۳و۲۲و۲۰) و در برخی از مطالعات ضدالتهابی (۳۹) نام می‌برند. نقش IL-19 به صورت اولیه در پسونیازیس و بیماری‌های آلرژیک شناخته شده است (۲۰). در مطالعه حاضر سطح سرمی اینترلوکین ۱۹ در مصدومین شیمیایی مواجهه یافته با سولفور موستارد، در مقایسه با افراد شاهد بدون مواجهه مورد بررسی قرار گرفته است. در این مطالعه مجموعاً ۲۷۷ مرد از افراد مواجهه یافته و مواجهه نیافته 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

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 IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-1Ra, TNF به طور قابل ملاحظه‌ای در گروه مواجهه یافته 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 مواجهه یافته 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، هموپتزی، 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 RANTES/CCL5, IL-8/CXCL8 در گروه مواجهه یافته با سولفور موستارد در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشته است و سطح سرمی FRACTALKINE/CXCL1 بین گروه مواجهه یافته 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 شده است 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 رویی کشت سلول‌های خونی مصدومین شیمیایی به طور معنی‌داری نسبت به گروه غیرشیمیایی افزایش یافته است (۴۸).

عماد در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۷ انجام داد نشان داد 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 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 افزایش پیدا 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 تراکتوبرونشیا راه‌هوایی توسط دو سایتوکین IL-13 و IL-4، IL-17A و IL-17A تنظیم می‌شود و نتیجه این که اثرات سینرژیک، IL-4، IL-17A و IL-13 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 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 FEV1 و FVC 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 مقایسه کرد انجام نشده است. براساس این نتایج می‌توان گفت که با بهتر شدن کارکرد ریه براساس اسپرومتری، سطح اینترلوکین ۱۹ افزایش پیدا کرده است.

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 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 سایتوکین‌های التهابی کاهش و سطح سرمی سایتوکین‌های ضدالتهابی افزایش پیدا می‌کنند.

به دنبال فعال شدن یک سایتوکین، آبخاری از پاسخ‌ها ایجاد می‌شود. اگرچه جهت ایجاد پاسخ مطلوب ممکن است نهایتاً 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.

نیافته، علی‌رغم اینکه از سطح سرمی اینترلوکین 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 بعمل آید.

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 استفاده شده‌است 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

- Ghotbi L, Hassan Z. The Immunostatus of natural killer cels in people exposed to sulfur mustard. *International Immunopharmacology*. 2002; 2:981-5.
- 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.
- Le HQ, Knudsen SJ. Exposure to a First World War blister agent. *Emerg Med J*. 2006; 23(4):296-9.
- 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
- Dacre JC, Goldman M. Toxicology and pharmacology of the chemical warfare agent sulfur mustard. *Pharmacol rev*. 1995; 48(2); 289-326.
- 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.
- Bobb AJ, Arfsten Dp. N-acetyl-L-cysteine as prophylaxis against sulfur mustard. *Mil Med*. 2005; 17(1):52-6.
- Kehe K, Szinics L. Medical aspect of sulfur mustard poisoning. *Toxicology*. 2005; 214(3):198-209.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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
- 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.
- 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
- Ghanei M, Harandi AA. Long term consequences from exposure to sulfur mustard: a review. *In hal Toxicol*. 2007; 19(5):451-6.
- 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
- 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
- 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.
- 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
- 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, 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- $\beta$ , 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, 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, Anthony 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, KiaSalari Zahra, Hedayati Fateme, Ghasemi Hassan, PourFarzam Shahriar. Evaluation of serum levels of nitric oxide in chemical victims of Sardasht 20 years after sulfur 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



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