

Association between IL-18 and IL-18bp Levels and Chronic Urticaria in Sulfur Mustard Exposed Veterans

Askary N.¹ *PhD*, Ghazanfari T.* *PhD*, Jalayi Sh.² *PhD*, Soroush M.R.³ *PhD*, Davoudi S.M.⁴ *PhD*

*"Immunoregulation Research Center" and "Immunology Department, Medicine Faculty", Shahed University, Tehran, Iran

¹Biology Department, Sciences Faculty, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

²Biostatistics Department, Rehabilitation Faculty, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

³Janbazan Medical and Engineering Research Center (JMERC), Tehran, Iran

⁴Dermatology Department, Medicine Faculty, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Abstract

Aims: Exposure to mustard gas leads to acute and chronic toxic effects on the skin. Results from several studies have been suggested the role of immune mediators, including Interleukin-18, in the pathogenesis of diseases associated with the urticaria appearance. The aim of present study was to investigate the association between Interleukin-18 and its binding protein and chronic urticaria in veterans.

Materials & Methods: In this historical cohort study, 372 Sardasht veterans exposed to mustard gas and 128 healthy people (residents of the Rabat City, Iran) were studied. The both "exposed" and "control" groups were homogeneous in terms of gender, age, body mass index, and marital status. All subjects were studied and divided by an experienced skin specialist for skin disorders such as urticaria. Interleukin-18 serum levels and its binding protein were measured by sandwich ELISA methods. Mann-Whitney test was performed to compare cytokines serum levels of in the studied groups.

Findings: 8 (2.1%) of exposed group and 1 (0.8%) of control group had chronic urticaria. There was no significant difference in Interleukin-18 level mean in exposed group with urticaria compared to control group mean without urticaria ($p=0.17$). The difference of Interleukin-18 level between the samples with and without urticaria of the exposed group was significant ($p=0.025$) and higher in the persons with urticaria. No significant difference was observed in IL-18bp level mean in exposed group with urticaria compared to control group without urticaria ($p=0.784$).

Conclusion: IL-18 may be involved in the occurrence of urticaria induced by mustard gas.

Keywords

Mustard Gas (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68009151>);

Urticaria (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68014581>);

Interleukin-18 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68020382>);

Interleukin-18 Binding Protein (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/67118370>)

* Corresponding Author

Tel: +982188964792

Fax: +982188966310

Address: Immunoregulation Research Center, 4th floor, Research Center Building of Shahed University, No. 1471, Corner of Mehr Alley, North Karegar Street, Tehran, Iran

tghazanfari@yahoo.com

Received: June 21, 2014

Accepted: September 3, 2014

ePublished: September 20, 2014

ارتباط بین سطوح سرمی اینترلوکین ۱۸ و پروتئین اتصال‌ی به آن با بروز کهیر مزمن در جانبازان مواجه با گاز خردل

نیره عسکری PhD

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان، ایران

طوبی غضنفری* PhD

*مرکز تحقیقات تنظیم پاسخ‌های ایمنی و "گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

شهره جلالی PhD

گروه آمار حیاتی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه تهران، ایران

محمدرضا سروش PhD

مرکز تحقیقات مهندسی و علوم پزشکی جانبازان، تهران، ایران

سیدمسعود داودی PhD

گروه پوست، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج)، تهران، ایران

چکیده

اهداف: مواجهه با گاز خردل موجب ایجاد اثرات سمی حاد و مزمن در پوست می‌شود. نتایج حاصل از مطالعات متعدد نقشی برای واسطه‌های ایمنی، از جمله اینترلوکین ۱۸، در پاتوژنز برخی بیماری‌های همراه با تظاهر کهیر پیشنهاد کرده‌اند. هدف از مطالعه حاضر بررسی ارتباط بین اینترلوکین ۱۸ و پروتئین اتصال‌ی آن و بروز کهیر مزمن در جانبازان شیمیایی بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه هم‌گروهی تاریخی، ۳۷۲ فرد مواجه با گاز خردل (جانبازان شیمیایی شهرستان سردشت) و ۱۲۸ فرد سالم (ساکنان شهرستان رباط) مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه‌های دو گروه "مواجهه" و "کنترل" از نظر جنسیت، سن، شاخص توده بدنی و وضعیت تاهل همگن شدند. تمامی نمونه‌ها توسط متخصص مجرب پوست از نظر وجود اختلال‌های پوستی، از جمله کهیر، مورد بررسی قرار گرفته و تقسیم‌بندی شدند. سطوح سرمی اینترلوکین ۱۸ و پروتئین اتصال‌ی نمونه‌ها به روش ساندریج الایزا مورد سنجش قرار گرفت. مقایسه تفاوت سطوح سرمی سایتوکاین‌ها در گروه‌های مورد مطالعه با آزمون من‌ویتنی انجام شد.

یافته‌ها: ۸ نفر (۲/۱٪) از افراد گروه مواجهه و ۱ نفر (۰/۸٪) از افراد گروه کنترل اختلال کهیر مزمن داشتند. مقایسه میانگین سطح اینترلوکین ۱۸ در نمونه‌های مبتلا به کهیر گروه مواجهه با نمونه‌های بدون کهیر گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نشان نداد ($p=0/17$). اختلاف سطح اینترلوکین ۱۸ بین افراد دارا و بدون کهیر گروه مواجهه معنی‌دار ($p=0/025$) و در گروه دارای کهیر بیشتر بود. مقایسه میانگین سطح پروتئین اتصال‌ی به اینترلوکین ۱۸ در مبتلایان به کهیر گروه مواجهه با میانگین سطح نمونه‌های بدون کهیر گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نشان نداد ($p=0/784$).

نتیجه‌گیری: اینترلوکین ۱۸ ممکن است در بروز کهیر ناشی از گاز خردل نقش داشته باشد.

کلیدواژه‌ها: گاز خردل، کهیر، اینترلوکین ۱۸، پروتئین اتصال‌ی اینترلوکین ۱۸

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۰۳/۳۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۶/۱۲

*نویسنده مسئول: tghazanfari@yahoo.com

مقدمه

گاز خردل یا سولفور موستارد (SM)، ماده‌ای الکیله‌کننده با ویژگی‌های سمیت سلولی، جهش‌زایی و تاول‌زایی است [۱]. این گاز برای اولین بار در جنگ جهانی اول به‌وسیله ارتش آلمان در منطقه پیر (Ypre) بلژیک مورد استفاده قرار گرفت. ارتش صدام حسین طی سال‌های ۱۳۵۹ تا ۱۳۶۷ در جنگ با ایران، بارها رزمندگان و شهروندان ایرانی را با گازهای شیمیایی مورد تهاجم قرار داد که هنوز پس از گذشت ربع قرن از مواجهه، جمع‌کنیری از ایرانیان از عوارض بلندمدت آن در رنج هستند.

گاز خردل دستگاه‌های مهم بدن را دچار آسیب نموده و بیشتر اختلال‌ها در سیستم تنفسی، چشم و پوست مشاهده می‌شود [۲]. اثرات گاز خردل بر اندام‌های بدن، به مقدار و نیز مدت‌زمان تماس بستگی دارد [۳]. پوست به‌عنوان وسیع‌ترین عضو بدن و نیز سد دفاعی در مواجهه با محرک‌های خارجی، در معرض آسیب‌های فراوان قرار می‌گیرد. از سوی دیگر، قابلیت انحلال در چربی گاز خردل موجب جذب قابل ملاحظه و در نتیجه اثرات سمی و ایجاد آسیب در پوست می‌شود. در حدود ۱۰ تا ۲۰٪ گاز خردل طی مواجهه به‌وسیله پوست جذب می‌شود و تصور بر آنست که ۱۲ تا ۵۰٪ گاز خردل جذب‌شده با اجزای پوست وارد واکنش شده و ۷٪ آن در اپیدرم و ۳٪ در درم باقی می‌ماند [۴]. اثرات گاز خردل در افراد مختلف تا حدودی متفاوت بوده و نیز حساسیت به گاز خردل در پوست نواحی مختلف بدن انسان یکسان نیست [۴، ۵]. مواجهه شدن با گاز خردل موجب ایجاد اثرات سمی حاد و دیررس در پوست می‌شود که مطابق مطالعات انجام‌شده، مهم‌ترین اختلال‌های زودرس پوستی شامل قرمزی، خارش، سوزش، درد، وزیکول، تاول و هایپریپریگمناسیون است. انواع اختلال‌های پوستی در جانبازان گزارش شده که با توجه به نتایج مطالعات انجام‌شده، عمده‌ترین شکایات پوستی دیررس خارش، سوزش، خشکی پوست، اسکار، اختلال‌های پیگمنتاسیون و انژیوم گیلاسی است. همچنین در برخی مطالعات شیوع معنی‌دار کهیر، درمانیت سبوره، اگزما، ریزش مو و ضایعات آکنه‌ای نیز گزارش شده است [۱۰-۶].

کهیر اختلالی پوستی با اتیوپاتوژنی پیچیده است که می‌تواند علل گوناگونی داشته باشد. کهیر با ظاهر قرمز ادماتوز و ضایعات پاپولر خارش‌دار که به‌سرعت ظاهر و ناپدید می‌شوند، شناخته می‌شود. اگر بروز کهیر بیش از ۶ هفته به طول انجامد، مزمن شناخته می‌شود [۱۱]. واسطه‌های شیمیایی متعددی مثل هیستامین، لوکوتریان‌ها، پروستاگلاندین‌ها و سایتوکاین‌های ترشح‌شده به‌وسیله ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها در پاتوژنز کهیر دخالت دارند [۱۲]. مطالعه رضوانی و

قرار گرفتند.

تمامی نمونه‌ها توسط متخصص مجرب پوست از نظر وجود اختلال‌های پوستی، از جمله کپهر، مورد بررسی قرار گرفته و تقسیم‌بندی شدند. هنگام معاینات بالینی از هر فرد ۲ سی‌سی خون محیطی در شرایط استریل گرفته و در دمای محیط یا 37°C لخته شد. لوله‌های حاوی خون لخته‌شده در 3000 دور در دقیقه، به مدت ۵ دقیقه، سانتریفوژ شدند و سرم از خون جدا شد. سرم جداشده در لوله‌های کوچک در دمای 20°C - به تهران منتقل و تا زمان انجام آزمایش‌ها در دمای 70°C - نگهداری شدند. سطوح سرمی اینترلوکین ۱۸ و پروتئین اتصالی نمونه‌ها به روش ساندریج الیزا و با استفاده از کیت (R&D؛ ایالات متحده) اندازه‌گیری شد و با دستگاه الیزاخوان (BioTek؛ ایالات متحده) مورد سنجش قرار گرفت. مقایسه تفاوت سطوح سرمی سایتوکاین‌ها در گروه‌های مورد مطالعه با آزمون من‌ویتنی انجام شد.

یافته‌ها

۸ نفر (۲۱٪) از افراد گروه مواجهه و ۱ نفر (۸٪) از افراد گروه کنترل (نتایج آن گزارش نشده است) اختلال کپهر مزمن داشتند (جدول ۱).

میانگین سطح اینترلوکین ۱۸ در مبتلایان به کپهر گروه مواجهه ($194/41 \pm 80/31$) پیکوگرم بر میلی‌لیتر) از همه بیشتر بود. مقایسه این میزان با میانگین سطح نمونه‌های بدون کپهر گروه کنترل ($154/91 \pm 60/44$) پیکوگرم بر میلی‌لیتر) اختلاف معنی‌داری نشان نداد ($p=0/17$)، اما اختلاف آن با نمونه‌های بدون کپهر گروه مواجهه ($133/26 \pm 54/52$) پیکوگرم بر میلی‌لیتر) معنی‌دار بود ($p=0/025$).

میانگین سطح پروتئین اتصالی در نمونه‌های بدون کپهر گروه مواجهه ($515/86 \pm 575/66$) پیکوگرم بر میلی‌لیتر) از همه بیشتر بود. مقایسه میانگین سطح این شاخص در مبتلایان به کپهر گروه مواجهه ($376/83 \pm 451/92$) پیکوگرم بر میلی‌لیتر) با میانگین سطح نمونه‌های بدون کپهر گروه کنترل ($230/45 \pm 328/03$) پیکوگرم بر میلی‌لیتر) اختلاف معنی‌داری نشان نداد ($p=0/784$).

جدول ۱) بررسی میانگین مقادیر اینترلوکین ۱۸ و پروتئین اتصالی به آن (پیکوگرم بر میلی‌لیتر) در دو گروه مواجهه و کنترل به تفکیک مشاهده و عدم مشاهده کپهر مزمن با استفاده از آزمون من-ویتنی (از آنجایی که در گروه کنترل فقط یک نفر دارای کپهر وجود داشت در نتایج نشان داده نشده است).

شاخص	اینتروکین ۱۸	میان	سطح معنی‌داری ^۱	پروتئین اتصالی به اینترلوکین ۱۸	میان	سطح معنی‌داری ^۱
مواجهه با کپهر (۸ نفر)	$194/41 \pm 80/31$	$100/12$	$0/41$	$376/83 \pm 451/92$	$100/12$	$0/41$
	بدون کپهر (۳۶۴ نفر)	$133/26 \pm 54/52$	$207/94$	$154/91 \pm 60/44$	$207/94$	$0/41$
کنترل بدون کپهر (۱۲۷ نفر)	$154/91 \pm 60/44$	$105/57$	-	$230/45 \pm 328/03$	$105/57$	-
	سطح معنی‌داری ^۲	$0/001$	-	$0/001$	-	-

^۱مقایسه درون یک گروه با توجه به وجود و عدم وجود کپهر؛ ^۲مقایسه بین گروه‌های مورد مطالعه

همکاران در جانبازان شهر بابل شیوع کپهر مزمن را $30/8\%$ نشان می‌دهد [۱۳]. عمادی و همکاران فراوانی $5/1\%$ کپهر در جانبازان شیمیایی (۱۴ تا ۲۰ سال پس از مواجهه) را گزارش می‌کنند [۱۰]. فکری و جانتقیرانی میزان بروز بیشتر کپهر مزمن در جانبازان شیمیایی در مقایسه با افراد سالم را گزارش می‌کنند که به درمان‌های رایج مقاوم است [۱۴]. طی سال‌های اخیر پیشرفت‌های قابل‌ملاحظه‌ای در زمینه تعیین علت و پاتوژنز کپهر صورت گرفته، اما اطلاعات در مورد مکانیسم بروز کپهر ناشی از گاز خردل اندک است. در فرآیندهای حاد و مزمن ناشی از گاز خردل، سایتوکاین‌های التهابی نقش عمده‌ای بر عهده دارند [۱۷-۱۵]. همچنین در مطالعات اخیر ارتباط معنی‌دار بین شکایات پوستی ناشی از گاز خردل و تغییرات سطوح سرمی سایتوکاین‌ها گزارش شده است [۱۷، ۱۸].

مطالعات متعدد در مورد انواع کپهر، الگوی تغییرات متفاوتی را در واسطه‌های ایمنی نشان داده است [۲۱-۱۹] ولی تاکنون ارتباط بین سایتوکاین‌ها و کپهر ناشی از گاز خردل مورد بررسی قرار نگرفته است. هدف از مطالعه حاضر بررسی ارتباط بین اینترلوکین ۱۸ و پروتئین اتصالی آن و بروز کپهر مزمن در جانبازان شیمیایی بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه بخشی از طرح جامعی است [۱] که به صورت هم‌گروهی تاریخی طراحی شده و در آن ۳۷۲ فرد مواجه با گاز خردل (جانبازان شیمیایی شهرستان سردشت) و ۱۲۸ فرد سالم (ساکنان شهرستان رباط) مورد بررسی قرار گرفتند. تعداد افراد نمونه با مشورت متخصصان آمار و با استناد به مطالعات دیگر [۱] تعیین شد. نمونه‌های دو گروه "مواجهه" و "کنترل" از نظر جنسیت، سن، شاخص توده بدنی و وضعیت تاهل همگن شدند. دو شهر سردشت و رباط از نظر موقعیت جغرافیایی، شرایط اقلیمی، آداب و رسوم و تغذیه بسیار مشابه بودند. نمونه‌گیری به صورت تصادفی سیستماتیک بود به این ترتیب که برای انتخاب افراد گروه مواجهه، جانبازان مرد فهرست بنیاد جانبازان شهرستان سردشت و برای انتخاب افراد گروه کنترل، مردان فهرست خانوارهای موجود در شهرداری رباط ملاک

بحث

مطالعات متعدد شیوع اختلالات درازمدت ناشی از گاز خردل را در اندام‌های حیاتی و مهم گزارش کرده‌اند [۱]، اما تاکنون مکانیزم بروز اختلالات روشن نشده است. در مطالعه حاضر در جانبازان سردشت، شیوع کهیر مزمن ۲/۱٪ و تقریباً ۲/۵ برابر شیوع آن در افراد سالم بود؛ هرچند که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشتند. از آنجا که اختلالات پوستی شایع در جانبازان شیمیایی، به غیر از اسکار، ضایعات غیراختصاصی محسوب می‌شوند، مطالعه آنها نیازمند گروه کنترل است که از هر حیث با گروه مواجهه متناسب باشد و در مطالعه سردشت انتخاب گروه کنترل با توجه به مشابهت نژادی، اقلیمی، فرهنگی، آداب و رسوم و تغذیه صورت گرفت که علیرغم تعداد کم مبتلایان به کهیر در جامعه جانبازان شیمیایی سردشت، نتایج مطالعه را قابل اتکا می‌نماید و مطالعه تغییرات سرمی واسطه‌های ایمنی در این گروه می‌تواند مقدمه‌ای بر مطالعات جامع‌تر باشد.

براساس نتایج مطالعه حاضر، میزان اینترلوکین ۱۸ سرمی در جانبازان شیمیایی با تظاهر کهیر مزمن نسبت به جانبازان شیمیایی فاقد اختلال کهیر بیشتر بود. مقایسه میزان سرمی پروتئین اتصالی اینتر لوکین ۱۸ به‌عنوان مهارکننده طبیعی نیز تقریباً الگوی فوق را تایید می‌کند. به این ترتیب که سطوح سرمی پروتئین اتصالی در جانبازان شیمیایی فاقد اختلال کهیر در مقایسه با گروه کنترل نرمال بیشتر بود، درحالی‌که در شرایط وجود کهیر در جانبازان شیمیایی با گروه کنترل تفاوتی را نشان نداد؛ بدین معنی که در گروه مواجهه با اختلال کهیر مزمن، هم بیان اینترلوکین ۱۸ از گروه کنترل بیشتر و هم میزان بیان پروتئین اتصالی برای مهار آن نسبت به کنترل تفاوتی نداشت؛ درحالی‌که در گروه مواجهه بدون اختلال کهیر میزان سرمی اینترلوکین ۱۸ نسبت به گروه کنترل کمتر و پروتئین اتصالی نسبت به گروه کنترل بیشتر بود. شاید بتوان گفت به این ترتیب در حضور اختلالات متعدد ناشی از گاز خردل تغییرات فوق مانع بروز کهیر در این گروه از جانبازان شده یا حداقل با سهمی که تغییر سطوح سرمی و عملکرد اینترلوکین ۱۸ در بروز کهیر داشته، مقابله شده است.

مطالعه بیماران با کهیر ایدیوپاتیک مزمن افزایش سطوح در گردش اینترلوکین‌های ۱۸، ۱۳ و ۴ را نشان داده است که نشان‌دهنده نقش واسطه‌های ایمنی در بروز کهیر مزمن بوده و ممکن است در درک ایمونوپاتوزن انواع کهیر موثر باشد [۲۲]. اختلال عملکرد ایمنی و افزایش ccl2 و cxcl8 در کهیر ایدیوپاتیک مزمن مشاهده شده است [۲۰]. در کهیر خودبه‌خودی مزمن میزان رانتس (ccl5) افزایش نشان داده است [۲۱].

براساس نتایج حاصل از چندین مطالعه، پیشنهاد شده که اینترلوکین ۱۸ نقش پاتوژنیک مهمی در شرایط التهاب مزمن در اندام‌های اپی‌تلیالی مانند پوست، روده و کلیه و اختلالات آلرژیک ایفا می‌کند

[۲۳، ۲۴]. کراتینوسیت‌ها بعد از تحریک با محرک‌های تماسی اینترلوکین ۱۸ تولید می‌نمایند، بنابراین این سایتوکاین احتمالاً در فرآیندهای التهابی پس از تماس با آلرژن‌ها نقش دارد [۲۵]. اینترلوکین ۱۸ سایتوکاین پلی‌تروپیکی است که به‌وسیله مونوسیت/ماکروفاژها، سلول‌های دندریتی، کراتینوسیت‌ها، سلول‌های لانگرهانس و سلول‌های B سنتز می‌شود و توانایی فعال کردن سلول‌های T را دارد و متناسب با محیط سایتوکاینی، پاسخ‌های Th1 یا Th2 را القا می‌کند [۲۶]. اینترلوکین ۱۸ ممکن است نقش مهمی در اختلال‌های خودایمنی که با پاسخ غالب Th1 مشخص می‌شود یا اختلال‌های آلرژیک که با پاسخ Th2 معرفی می‌شوند، ایفا کند [۲۷].

پروتئین اتصالی ویژه اینترلوکین ۱۸ (IL18bp)، با اتصال به آن، مانع اتصال به گیرنده شده و به‌عنوان یک مهارکننده طبیعی برای این سایتوکاین عمل می‌کند [۲۸]. هر چند در زمینه ارتباط اینترلوکین ۱۸ با کهیر ناشی از مواجهه‌شدن با گاز خردل مطالعه‌ای انجام نشده است، اما در بیماری‌هایی که با تظاهر کهیر همراه هستند، نقشی برای اینترلوکین ۱۸ گزارش شده است. سطوح اینترلوکین ۱۸ در کهیر معمولی مزمن [۲۲، ۲۹] و نیز کهیر ناشی از اسیدسالیسیک، افزایش نشان می‌دهد [۳۰].

در مبتلایان به سندرم اشنیتزلر که با بروز کهیر مزمن همراه است، سطوح سرمی اینترلوکین ۱۸ افزایش نشان می‌دهد [۳۱]. در اختلال درماتیت اتوپیک نیز افزایش سطوح سرمی اینترلوکین ۱۸ مشاهده شده است [۳۲]. سایتوکاین‌هایی همانند اینترلوکین ۱۸ به‌عنوان فاکتورهای رهاکننده هیستامین عمل می‌کنند. سطوح بالای اینترلوکین ۱۸ در بیماران با کهیر ایدیوپاتیک مزمن با ASST مثبت، با علائم شدید بالینی همراه است [۲۲]. افزایش بیان اینترلوکین ۱۸ در مبتلایان به کهیر خودبه‌خودی مشاهده شده است [۳۰] هرچند در همه مطالعات موجود تایید نشده است [۲۲].

این مطالعه در نمونه‌های سرمی انجام گرفته است و نتیجه‌گیری قاطع‌تر با مطالعه بیان مولکول‌ها در موضع میسر است که به علت محدودیت دسترسی به نمونه‌های بافتی و نیز محدودیت‌های اخلاقی مطالعه برای گروه ما امکان‌پذیر نبود. مطالعه در بافت آسیب‌دیده در محل بروز کهیر برای نمونه‌هایی که با هدف تشخیص و درمان تهیه می‌شود، پیشنهاد می‌گردد.

نتیجه‌گیری

اینترلوکین ۱۸ ممکن است در بروز کهیر ناشی از گاز خردل نقش داشته باشد.

تشکر و قدردانی: از همه کسانی که نقشی در انجام این پژوهش ایفا نموده‌اند، صمیمانه سپاسگزاریم.

تاییدیه اخلاقی: موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

pulmonary fibrosis due to sulfur mustard gas inhalation. *J Interferon Cytokine Res.* 2007;27(1):39-43.

16- Javadi MA, Yazdani S, Sajjadi H, Jadidi K, Karimian F, Einollahi B, et al. Chronic and delayed-onset mustard gas keratitis: report of 48 patients and review of literature. *Ophthalmology.* 2005;112(4):617-25.

17- Askari N, Vaez-Mahdavi MR, Moaiedmohseni S, Khamesipour A, Soroush MR, et al. Association of chemokines and prolactin with cherry angioma in a sulfur mustard exposed population-Sardasht-Iran cohort study. *Int Immunopharmacol.* 2013;17(3):991-5.

18- Moin A, Khamesipour A, Hassan ZM, Ebtekar M, Davoudi SM, Vaez-Mahdavi MR, et al. Pro-inflammatory cytokines among individuals with skin findings long-term after sulfur mustard exposure: Sardasht-Iran Cohort Study. *Int Immunopharmacol.* 2013;17(3):986-90.

19- Atwa MA, Emara AS, Youssef N, Bayoumy NM. Serum concentration of IL-17, IL-23 and TNF- α among patients with chronic spontaneous urticaria: Association with disease activity and autologous serum skin test. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(4):469-74.

20- Santos JC, de Brito CA, Futata EA, Azor MH, Orij NM, Maruta CW, et al. Up-regulation of chemokine C-C ligand 2 (CCL2) and C-X-C chemokine 8 (CXCL8) expression by monocytes in chronic idiopathic urticaria. *Clin Exp Immunol.* 2012;167(1):129-36.

21- Puxeddu I, Panza F, Pratesi F, Bartaloni D, Casigliani Rabl S, Rocchi V, et al. CCL5/RANTES, sVCAM-1, and sICAM-1 in chronic spontaneous urticaria. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;162(4):330-4.

22- Tedeschi A, Lorini M, Suli C, Asero R. Serum interleukin-18 in patients with chronic ordinary urticaria: association with disease activity. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(5):568-70.

23- Smith DE. The biological paths of IL-1 family members IL-18 and IL-33. *J Leukoc Biol.* 2011; 89(3):383-92.

24- Kawayama T, Okamoto M, Imaoka H, Kato S, Young H A, Hoshino T. Interleukin-18 in pulmonary inflammatory diseases. *J Interferon Cytokine Res.* 2012; 32(10):443-9.

25- Stoll S, Mueller G, Kurimoto M, Saloga J, Tanimoto T, Yamauchi H, et al. Production of IL-18 (IFN-g inducing factor) messenger RNA and functional protein by murine keratinocytes. *J Immunol.* 1997;159(1):298-302.

26- Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 regulates both Th1 and Th2 responses. *Annu Rev Immunol.* 2001;19:423-74.

27- Izakovcova Holla L. Interleukin-18 in asthma and other allergies. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(8):1023-5.

28- Novick D, Kim SH, Fantuzzi G, Reznikov LL, Dinarello CA, Rubinstein M. Interleukin-18 binding protein: a novel modulator of the Th1 cytokine response. *Immunity.* 1999;10(1):127-36.

29- Puxeddu I, Italiani P, Giungato P, Pratesi F, Panza F, Bartaloni D, et al. Free IL-18 and IL-33 cytokines in chronic spontaneous urticaria. *Cytokine.* 2013;61(3):741-3.

30- Kim SH, Son JK, Yang EM, Kim JE, Park HS. A functional promoter polymorphism of the human IL18 gene is associated with aspirin-induced urticaria. *Br J Dermatol.* 2011;165(5):976-84.

31- Krause K, Metz M, Makris M, Zuberbier T, Maurer M. The role of interleukin-1 in allergy-related disorders. *Curr Opin Allerg Clin Immunol.* 2012;12(5):477-84.

32- Kurt E, Aktas A, Aksu K, Keren M, Dokumacioglu A, Goss CH, et al. Autologous serum skin test response in chronic spontaneous urticaria and respiratory diseases and its relationship with serum interleukin-18 level. *Arch Dermatol Res.* 2011;303(9):643-9.

تعارض منافع: موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

منابع مالی: این مطالعه به عنوان بخشی از طرح کوهورت سردشت با حمایت مالی بنیاد شهید و امور ایثارگران، وزارت بهداشت درمان و آموزش پزشکی، دانشگاه شاهد و مرکز تحقیقات مهندسی و علوم پزشکی جانبازان صورت گرفته است.

منابع

1- Ghazanfari T, Faghihzadeh S, Aragizadeh H, Soroush MR, Yaraee R, Mohammad Hassan Z, et al. Sardasht-Iran cohort study of chemical warfare victims: design and methods. *Arch Iran Med.* 2009;12(1):5-14.

2- 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.

3- Paromov V, Suntres Z, Smith M, Stone WL. Sulfur mustard toxicity following dermal exposure. *J Burns Wounds.* 2007;7:e7.

4- Institute of Medicine; Committee on the Institute of Medicine; Rall DP (Editor). *Veterans at Risk: The Health Effects of Mustard Gas and Lewisite.* 1st ed. Washington: National Academy Press. 1993.

5- Mortazavi H, Raziee M, Emadi SN, Nakhai MJ, Soroush MR, Noormohammad pour P, et al. Skin lesions in 800 Iranian victims of mustard gas 14-20 years after exposure. *Iran J Dermatol.* 2005;8(31):177-89.

6- Moin A, Ghazanfari T, Davoudi SM, Emadi SN, Panahi Y, Mohammad Hassan Z, et al. Long-term skin findings of sulfur mustard exposure on the civilians of Sardasht, Iran. *Toxin Rev.* 2009;28(1):24-9.

7- Momeni AZ, Enshaeih S, Meghdadi M, Amindjavaheri M. Skin manifestations of mustard gas. A clinical study of 535 patients exposed to mustard gas. *Arch Dermatol.* 1992;128(6):775-80.

8- Naraghi ZS, Mansouri P, Mortazavi M. A clinicopathological study on acute cutaneous lesions induced by sulfur mustard gas (yperite). *Eur J Dermatol.* 2005;15(3):140-5.

9- Hefazi M, Maleki M, Mahmoudi M, Tabatabaee A, Balali-Mood M. Delayed complications of sulfur mustard poisoning in the skin and the immune system of Iranian veterans 16-20 years after exposure. *Int J Dermatol.* 2006;45(9):1025-31.

10- Emadi SN, Mortazavi M, Mortazavi H. Late cutaneous manifestations 14 to 20 years after wartime exposure to sulfur mustard gas: a long-term investigation. *Arch Dermatol.* 2008;144(8):1059-61.

11- James WD, Berger T, Elston D. *Andrews' Diseases of the Skin: Clinical Dermatology.* 11th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2011.

12- Altman K, Chang C. Pathogenic intracellular and autoimmune mechanisms in urticaria and angioedema. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(1):47-62.

13- Rezvani SM, Mahmoudi Pour A, Bijani A. Clinical symptoms and complications in Iranian troops wounded by chemical weapons, Babol Shahid Yahyanejad Hospital, 2001-03. *J Babol Univ Med Sci.* 2006;8(1):74-7.

14- Fekri AR, Janghorbani M. Late cutaneous complication in chemical warfare victims in Kerman province. *J Kerman Univ Med Sci.* 1995;2(3):108-19.

15- Emad A, Emad Y. Levels of cytokine in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid in patients with