

Relationship of Interleukin-4 and Interleukin-6 with Pigmentation Disorders in Sardasht Sulfur Mustard-Exposed Veterans; 20 Years after Exposure

Askari N.¹ PhD, Ghazanfari T.* PhD, Jalaie Sh.² PhD, Davoudi S.M.³ PhD, Soroush M.R.⁴ MD, MPH

*Immunoregulation Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

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

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

³Dermatology Department, Medicine Faculty, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁴Janbazan Medical and Engineering Research Center, Tehran, Iran

Abstract

Aims: Pigmentation disorders are one of the main skin problems due to mustard gas exposure in chemically-injured veterans. The aim of this study as part of the Sardasht cohort study was to investigate the association between IL-6 and IL-4 and pigment disorders in chemically-injured veterans exposed to mustard gas.

Materials & Methods: In this study, 500 subjects including 372 people exposed to mustard gas and 128 people as control group were studied. Systematic random sampling was done. 2cc of peripheral blood of each subject was taken and the blood was allowed to be clotted at the room temperature (37°C). Tubes containing the clotted blood centrifuged for 5min and the serum was separated. Serum levels of IL-4 and IL-6 were measured using the ELISA sandwich and kit was determined using ELISA reading apparatus. Mann-Whitney test was used to compare the serum levels of cytokines in the studied groups.

Findings: Serum levels of IL-6 in veterans with and without reduction or increase in pigmentation disorders showed no significant difference. But compared with control group, there was a significant reduction in veterans without hypopigmentation disorder, while there was no significant difference between control group veterans with hypopigmentation disorder. Serum levels of IL-4 significantly increased in veterans with hypopigmentation disorder compared with veterans without the disorder.

Conclusion: Changes in serum levels of IL-4 and IL-6 may be involved in hypopigmentation.

Keywords

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

Hyperpigmentation (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68017495>);

Hypopigmentation (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68017496>);

Interleukin-4 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68015847>);

Interleukin-6 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68015850>)

* 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: November 6, 2014

ارتباط اینترلوکین ۴ و اینترلوکین ۶ با بروز اختلالات رنگدانه‌ای در جانبازان شیمیایی سردشت؛ ۲۰ سال پس از مواجهه

نیره عسکری PhD

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

طوبی غضنفری * PhD

مرکز تحقیقات تنظیم پاسخ‌های ایمنی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

شهره جلالی PhD

گروه فیزیوتراپی، دانشکده توانبخشی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

سیدمسعود داودی PhD

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

محمدرضا سروش MD, MPH

مرکز تحقیقات مهندسی و علوم پزشکی جانبازان، تهران، ایران

چکیده

اهداف: یکی از مهم‌ترین مشکلات پوستی ناشی از مواجهه با گاز خردل در جانبازان شیمیایی اختلالات پیگمنتاسیون است. هدف این مطالعه به‌عنوان بخشی از مطالعه هم‌گروهی سردشت بررسی ارتباط بین اینترلوکین ۶ و اینترلوکین ۴ و بروز اختلال‌های رنگدانه‌ای در جانبازان شیمیایی مواجهه با گاز خردل بود.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش ۵۰۰ نفر شامل ۳۷۲ نفر افراد مواجهه با گاز خردل و ۱۲۸ نفر به‌عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. نمونه‌گیری به‌صورت تصادفی سیستماتیک انجام شد. از هر فرد، ۲ سی‌سی از خون محیطی گرفته و اجازه داده شد که خون در دمای محیط (۳۷°C) لخته شود. لوله‌های حاوی خون لخته‌شده به‌مدت ۵ دقیقه، سانتریفوژ و سرم از خون جدا شد. سطوح سرمی اینترلوکین ۴ و اینترلوکین ۶ با استفاده از روش ساندویچ الایزا و با استفاده از کیت اندازه‌گیری شد و با دستگاه خوانش الایزا مورد سنجش قرار گرفت. مقایسه تفاوت سطوح سرمی سایتوکاین‌ها در گروه‌های مورد مطالعه با آزمون من‌ویتنی صورت گرفت.

یافته‌ها: سطوح سرمی اینترلوکین ۶ در جانبازان با و بدون اختلالات کاهش و افزایش رنگدانه‌ها تفاوت معنی‌داری نداشت. اما در مقایسه با گروه کنترل، کاهش معنی‌داری در جانبازان بدون اختلال هایپوپیگمنتاسیون وجود داشت در حالی که جانبازان با اختلال هایپوپیگمنتاسیون با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نشان ندادند. سطوح سرمی اینترلوکین ۴ در جانبازان با اختلال هایپوپیگمنتاسیون افزایش معنی‌داری نسبت به جانبازان بدون این اختلال داشت.

نتیجه‌گیری: احتمالاً تغییرات سرمی اینترلوکین‌های ۴ و ۶ در بروز هایپوپیگمنتاسیون نقش دارند.

کلیدواژه‌ها: گاز خردل؛ هایپریگمنتاسیون؛ هایپوپیگمنتاسیون؛ اینترلوکین ۴؛ اینترلوکین ۶

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۰۳/۳۱

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۰۶/۱۲

* نویسنده مسئول: tghazanfari@yahoo.com

مقدمه

فصل نامه طب جانباز

گاز خردل، ماده‌ای الکیله‌کننده با ویژگی‌های سیتوتوکسیک، جهش‌زایی و تاول‌زایی است [۱] که دستگاه‌های مهم بدن از جمله سیستم تنفسی، چشم و پوست را دچار آسیب می‌نماید [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 گاز خردل، در معرض آسیب‌های فراوان قرار می‌گیرد. از سوی دیگر، قابلیت انحلال بالای این ماده در چربی، سبب جذب قابل ملاحظه آن به‌وسیله پوست می‌شود. در حدود ۱۰ الی ۲۰٪ گاز خردل طی مواجهه از طریق پوست جذب می‌شود و تصور می‌شود 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 است و حساسیت به آن در پوست نواحی مختلف بدن انسان، یکسان نیست [۴، ۵].

مواجهه با گاز خردل موجب ایجاد اثرات سمی حاد و دیررس در پوست می‌شود. براساس نتایج مطالعات انجام‌شده، عمده‌ترین شکایات پوستی دیررس در جانبازان شیمیایی شامل خارش، سوزش، خشکی پوست، اسکار، اختلال‌های رنگدانه‌ای (پیگمنتاسیون) و انژیوم گیلانی است. همچنین، در برخی مطالعات شیوع معنی‌دار کهیر، درماتیت سبوره، اگزما، ریزش مو و ضایعات آکنه‌ای نیز گزارش شده است [۱۰-۶]. فراوانی اختلال‌های رنگدانه‌ای در مطالعاتی که مشکلات پوستی ناشی از گاز خردل را بررسی نموده‌اند، متفاوت است. شیوع هایپریگمنتاسیون بین ۵/۹ تا ۵۵٪ و فراوانی هایپوپیگمنتاسیون بین ۳/۲ تا ۴۰٪ است [۱۱]. نوع اختلال‌های رنگدانه‌ای به میزان آسیب ملانوسیت‌ها بستگی داشته و مواجهه با مقادیر کم تا متوسط گاز خردل سبب بروز هایپریگمنتاسیون می‌شود. مقادیر بالاتر گاز خردل سبب رنگدانه‌زدایی و اسکار هایپوتروفی می‌شود که در مرگ ملانوسیت‌ها و فعالیت غیرطبیعی فیبروبلاست‌ها در تولید زیاد کلاژن را به همراه دارد [۵]. فکری و همکاران در بررسی مشکلات پوستی در جانبازان کرمانی، شیوع ۵/۵ برابری هایپریگمنتاسیون را گزارش و تخریب ناحیه بازال پس از سوختگی شیمیایی و ریختن رنگدانه به داخل درم را به‌عنوان دلیل بروز مشکل پیشنهاد می‌کنند. از سوی دیگر، پیشنهاد شده است که افزایش اینترلوکین ۱ و TNF α (عامل نکروز تومور آلفا) پس از مواجهه، سبب افزایش ترشح هورمون محرک ملانوسیت‌ها شده و احتمالاً به‌صورت موضعی نیز بر رنگدانه‌ها اثر می‌گذارد [۱۲]. همچنین، اثر گاز خردل در سطح سلولی لایه بازال و کاهش میزان گلوکوتیون یا سایر تیول‌های داخل سلولی و در نتیجه آن، افزایش فعالیت تیروزیناز به‌عنوان علت بروز هایپریگمنتاسیون مطرح شده است [۱۲].

پوست، وسیع‌ترین عضو بدن انسان است و به‌عنوان سد محافظتی بین بدن و محیط خارج عمل می‌کند. پوست، اندام‌های داخلی را از پاتوژن‌ها و آلودگی‌های دیگر محافظت می‌کند. در پوست انسان

مهم بالینی است که به دلیل تغییر در شکل ظاهری افراد می‌تواند بر زندگی آنها تاثیر فراوان گذاشته و اغلب سبب بروز اختلال‌های روانی قابل توجهی شود. هرچند مکانیسم‌های دقیق این فرآیند به خوبی شناخته نشده‌اند اما احتمال دارد فعالیت ملانوسیت‌ها به وسیله واسطه‌های التهابی و رادیکال‌های آزاد اکسیژن رهاسده از پوست آسیب‌دیده در بروز آن نقش داشته باشد [۳۴].

هرچند گزارش‌های مکرری از بروز اختلال‌های رنگدانه‌ای در مواجهه با گاز خردل وجود دارد اما مطالعات اندکی در رابطه با بررسی مکانیسم این اختلال‌ها صورت گرفته است. هدف از این مطالعه، به‌عنوان بخشی از مطالعه جامع سردشت، بررسی ارتباط بین بیان اینترلوکین‌های ۴ و ۶ سرمی و بروز اختلال‌های رنگدانه‌ای ناشی از گاز خردل بود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه بخشی از طرح جامع است که به صورت هم‌گروهی تاریخی طراحی شده و در آن ۵۰۰ نفر شامل ۳۷۲ فرد مواجه با گاز خردل و ۱۲۸ نفر به‌عنوان گروه کنترل مورد بررسی قرار گرفتند (در این مطالعه نتایج ۳۴۳ نفر از گروه مواجهه و ۱۲۴ نفر از گروه کنترل برای اینترلوکین ۶ و ۳۴۱ نفر از گروه مواجهه و ۱۲۲ نفر از گروه کنترل برای اینترلوکین ۴ لحاظ شده است) [۱]. گروه مواجهه، جانبازان شیمیایی مواجهه‌یافته با گاز خردل در شهرستان سردشت بودند که در بمباران شیمیایی مصدوم شده بودند. گروه کنترل ساکنان مرد شهرستان ربط بودند که از نظر سن، شاخص توده بدنی و وضعیت تاهل با هم مشابه بودند و تفاوت اصلی آنها در مواجهه با گاز خردل بود. دو شهر محل زندگی گروه مواجهه و گروه کنترل از نظر موقعیت جغرافیایی، شرایط اقلیمی، آداب و رسوم و تغذیه بسیار مشابه بودند. نمونه‌گیری به صورت تصادفی سیستماتیک انجام شد. بدین منظور، لیست جانبازان مرد موجود در بنیاد جانبازان شهرستان سردشت به‌عنوان چارچوب نمونه‌گیری انتخاب شد و چارچوب نمونه‌گیری گروه کنترل لیست خانوارهای موجود در شهرداری ربط بود. تمامی افراد توسط متخصص مجرب پوست از نظر وجود اختلال‌های پوستی و از جمله اختلال‌های رنگدانه‌ها مورد بررسی قرار گرفتند. گروه‌های مواجهه و کنترل از نظر وجود و عدم وجود اختلال رنگدانه‌ای به شکل افزایش یا کاهش میزان رنگدانه‌ها (هایپریگمنتاسیون، هایپوپیگمنتاسیون) تقسیم‌بندی شدند.

حین معاینات بالینی، در شرایط استریل از هر فرد، ۲ سی‌سی از خون محیطی گرفته و اجازه داده شد که خون در دمای محیط (37°C) لخته شود. لوله‌های حاوی خون لخته‌شده در دور ۳۰۰۰، به مدت ۵ دقیقه، سانتریفوژ و سرم از خون جدا شد. سرم جداشده در لوله‌های کوچک در دمای منفی 20°C به تهران منتقل و تا زمان انجام آزمایش‌ها در -70°C نگهداری شد. سپس، سطوح سرمی اینترلوکین ۴ و اینترلوکین ۶ با استفاده از روش ساندویچ الایزا و با

رنگیزه‌های ملانین نقش مهمی در حفاظت در مقابل امواج ماورای بنفش خورشیدی و انواع استرس‌های اکسیداتیو محیطی ایفا می‌کنند. ملانوسیت‌های اپیدرم، رنگیزه ملانین را از تیروزین ساخته و در اندامک‌های اختصاصی به نام ملانوزوم ذخیره می‌کنند و سپس به کراتینوسیت‌های مجاور انتقال می‌دهند [۱۵-۱۳]. آسیب به بافت‌ها و فرآیند ترمیم می‌تواند موجب تغییر در الگوی تولید رنگیزه در پوست شود. هایپریگمنتاسیون پس از التهاب در بسیاری از اختلال‌های پوستی مثل آکنه، اگزما و درماتیت تماسی مشاهده می‌شود [۱۶، ۱۷]. جالب است که این فرآیند در ماهی‌ها نیز گزارش شده است [۱۸]. حتی در حشرات، با تولید لخته و سنتز ملانین از ورود عوامل بیماری‌زا ممانعت می‌شود. در مگس سرکه یک سلول خونی ویژه، به نام سلول کریستال، مجموعه‌ای از آنزیم‌ها را در محل زخم ترشح می‌کند و باعث ملانین‌سازی پوست و ممانعت از ورود میکروب‌ها می‌شود [۱۹، ۲۰]. بنابراین، پاسخ هایپریگمنتاسیون پس از زخم و فرآیندهای ترمیم که در پوست اتفاق می‌افتد و طی تکامل حفاظت شده است، احتمالاً ممکن است اثر حفاظتی داشته باشد. پیشنهاد شده است که ملانین و مشتقات آن، که در مقابل پرتوهای ماورای بنفش نقش حفاظتی ایفا می‌کنند، ممکن است نقش ضد میکروبی را نیز در محل زخم بر عهده داشته باشند. در پوست انسان، مواد تولیدشده طی فرآیند سنتز ملانین، علیه باکتری‌ها خاصیت اکسیداتیو و سمی قوی دارند که شبیه سیستم دفاعی مورد استفاده توسط گیاهان است [۲۱، ۲۲].

سایتوکاین‌ها و واسطه‌های التهابی، به صورت مستقیم و غیرمستقیم تکثیر، تمایز و سرعت تولید ملانین در ملانوسیت‌های اپیدرم انسان را تنظیم می‌کنند. در برخی اختلال‌های التهابی در انسان، سیگنال‌های حاصل از کراتینوسیت‌ها و لوکوسیت‌ها سبب تحریک ملانوسیت‌ها برای تولید بیشتر ملانین و انتقال به کراتینوسیت‌ها می‌شوند. همچنین، مشاهده شده است که محیط زخم، باعث هدایت ملانوسیت‌ها به محل بروز آسیب می‌شود [۲۳، ۲۴]. طیف گسترده‌ای از فاکتورهای سیگنالینگ داخل سلولی که واسطه پاسخ‌های التهابی هستند، همانند اینترلوکین‌ها، نوروپپتیدها، پروستاگلندین‌ها و لوکوترین‌ها، نقش مهمی در تولید رنگیزه، تکثیر و تمایز ملانوسیت‌ها در اپیدرم ایفا می‌کنند [۲۸-۲۵]. کراتینوسیت‌های طبیعی انسان در پاسخ به انواع محرک‌های خارجی شامل پرتوهای ماورای بنفش، IL1 ، IL4 ، IL13 و PGE2 و $\text{INF}\gamma$ ، اینترلوکین ۶ تولید می‌کنند. انتقال سیگنال در پاسخ به این محرک‌ها از طریق مسیرهای مولکولی متفاوت و چندگانه صورت می‌گیرد [۳۱-۲۹]. طی التهاب مزمن، برخی سلول‌های سیتوتوکسیک، بازوفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌های فعال شده که در پاتوژن اگزما اتوپیک و سایر اختلال‌های پوستی نقش دارند، اینترلوکین ۴ تولید می‌کنند [۳۲]. اینترلوکین ۴، بر فرآیند ملانوزن اثر می‌گذارد [۳۳]. پیگمنتاسیون ناشی از زخم، یک مشکل

استفاده از کیت (R&D؛ ایالات متحده) اندازه‌گیری شد و با دستگاه خوانش الایزا (فلو؛ ایالات متحده) مورد سنجش قرار گرفت. مقایسه تفاوت سطوح سرمی سایتوکاین‌ها در گروه‌های مورد مطالعه با آزمون من-ویتنی صورت گرفت.

یافته‌ها

۵۵ نفر (۱۵/۵٪) از گروه مواجهه با گاز خردل و ۶ نفر (۴/۷٪) از گروه کنترل اختلال هایپرپیگمنتاسیون نشان دادند ($p=0/002$). همچنین، ۲۰ نفر (۵/۲٪) از گروه مواجهه با گاز خردل و ۲ نفر (۱/۶٪) از گروه کنترل، اختلال هایپرپیگمنتاسیون نشان دادند ($p=0/077$). میانه سطوح سرمی اینترلوکین ۶ در گروه مواجهه با- بدون اختلال هایپرپیگمنتاسیون تفاوتی نشان نداد. میانه سطوح سرمی اینترلوکین ۶ در گروه مواجهه با- یا بدون اختلال هایپرپیگمنتاسیون تفاوت معنی‌داری نشان نداد، اما سطح سرمی اینترلوکین ۶ در جانبازان بدون هایپرپیگمنتاسیون نسبت به گروه کنترل کمتر بود ($p<0/001$)، ولی در جانبازان با هایپرپیگمنتاسیون تفاوتی با گروه کنترل نداشت ($p=0/09$ ؛ جدول ۱).

جدول ۱ ارتباط میانگین غلظت سرمی اینترلوکین ۶ (پیکوگرم بر میلی‌لیتر) و بروز هایپرپیگمنتاسیون و هایپوپیگمنتاسیون در دو گروه مواجهه و کنترل به تفکیک وجود و عدم وجود اختلال رنگدانه‌ای با استفاده از آزمون من-ویتنی

شاخص	میانگین اینترلوکین ۶	میانه	سطح معنی‌داری ^۱	سطح معنی‌داری ^۲
گروه مواجهه				
با هایپرپیگمنتاسیون (نفر ۵۵)	۱۷/۹۸±۸۴/۴۹	۰/۶۰	۰/۷۶	۰/۰۰۱
بدون هایپرپیگمنتاسیون (نفر ۲۸۸)	۴/۰۳±۱۵/۵۱	۰/۶۰		
گروه کنترل				
با هایپرپیگمنتاسیون (نفر ۶)	۲/۷۳±۳/۱۵	۱/۴۵	۰/۹۴۴	۰/۰۰۱
بدون هایپرپیگمنتاسیون (نفر ۱۱۸)	۱۴/۴۹±۶۲/۱۰	۱/۵۳		
گروه مواجهه				
با هایپرپیگمنتاسیون (نفر ۲۰)	۴۲/۰۱±۱۳۸/۱۷	۰/۹۷	۰/۵۴۶	۰/۰۰۱
بدون هایپرپیگمنتاسیون (نفر ۳۲۳)	۴/۰۶±۱۵/۱۲	۰/۶۰		
گروه کنترل				
با هایپرپیگمنتاسیون (نفر ۲)	۱/۰۳±۰/۷۱	۱/۰۳	۰/۵۵۵	۰/۰۰۱
بدون هایپرپیگمنتاسیون (نفر ۱۲۲)	۱۴/۱۳±۶۴/۰۵	۱/۵۳		

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

میانه سطوح سرمی اینترلوکین ۴ در گروه مواجهه با- و بدون اختلال هایپرپیگمنتاسیون تفاوت معنی‌داری نشان نداد. میانه سطوح سرمی اینترلوکین ۴ در گروه مواجهه با یا بدون اختلال هایپوپیگمنتاسیون تفاوت معنی‌داری داشت؛ به طوری‌که در گروه مواجهه مبتلا به هایپوپیگمنتاسیون سطوح سرمی از گروه مواجهه بدون اختلال هایپوپیگمنتاسیون بیشتر بود ($p=0/011$ ؛ جدول ۲).

جدول ۲ ارتباط میانگین غلظت سرمی اینترلوکین ۴ (پیکوگرم بر میلی‌لیتر) و بروز هایپرپیگمنتاسیون و هایپوپیگمنتاسیون در دو گروه مواجهه و کنترل به تفکیک وجود و عدم وجود اختلال رنگدانه‌ای با استفاده از آزمون من-ویتنی

شاخص	میانگین اینترلوکین ۴	میانه	سطح معنی‌داری ^۱	سطح معنی‌داری ^۲
گروه مواجهه				
با هایپرپیگمنتاسیون (نفر ۵۶)	۳۷/۵۷±۱۳۷/۶۰	۱۲/۱۶	۰/۱۸۳	۰/۰۲۷
بدون هایپرپیگمنتاسیون (نفر ۲۸۵)	۱۹/۹۸±۳۴/۲۹	۱۱/۳۹		
گروه کنترل				
با هایپرپیگمنتاسیون (نفر ۶)	۹/۴۱±۱/۹۵	۹/۵۱	۰/۱۵۴	۰/۰۲۷
بدون هایپرپیگمنتاسیون (نفر ۱۱۶)	۲۹/۳۰±۷۲/۸۷	۱۰/۵۷		
گروه مواجهه				
با هایپرپیگمنتاسیون (نفر ۲۰)	۷۱/۶۹±۲۱۰/۳۱	۱۴/۵۶	۰/۱۲۵	۰/۰۳۵
بدون هایپرپیگمنتاسیون (نفر ۳۲۱)	۱۹/۸۲±۳۳/۲۱	۱۱/۳۷		
گروه کنترل				
با هایپرپیگمنتاسیون (نفر ۲)	۸/۰۲±۱/۱۱	۸/۰۳	۰/۰۱۱	۰/۰۳۵
بدون هایپرپیگمنتاسیون (نفر ۱۲۰)	۲۸/۶۶±۷۱/۷۲	۱۰/۵۳		

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

بحث

با توجه به اینکه گروه کنترل از نظر سن نژاد و شرایط اقلیمی با گروه مواجهه به‌صورت متناسب انتخاب شده است به نظر می‌رسد افزایش معنی‌دار بروز اختلال‌های رنگدانه‌ای ناشی از مواجهه با گاز خردل بوده است. بررسی سطوح سرمی اینترلوکین ۶ تفاوتی در گروه مواجهه با توجه به بروز یا عدم بروز هایپر و هایپوپیگمنتاسیون نشان نداد. اما در مقایسه گروه مواجهه با کنترل، تفاوت معنی‌داری بین جانبازان با و بدون هایپرپیگمنتاسیون وجود داشت. به این ترتیب

پوستی ممکن است منجر به بروز هایپر یا هایپوپیگمنتاسیون شود که به تعامل بین فاکتورهای ژنتیکی و محیطی بستگی دارد [۳۳]. در آزمایش اتوپیک که با سایتوکاین‌هایی مثل اینترلوکین‌های ۴ و ۱۳ مرتبط است [۳۹] شیوع خال‌های ملانوسیتی نسبت به کنترل کاهش پیدا می‌کنند که احتمالاً به مهار فعالیت‌های میتوژنیک و ملانوزنیک ملانوسیت‌های انسان مربوط می‌شود [۴۰]. جالب توجه است که اینترلوکین ۴ به‌طور معنی‌دار سبب کاهش نسخه‌برداری از ژن MIF در ملانوسیت‌ها می‌شود. بیان این ژن در انواع ملانوماها افزایش می‌یابد [۳۸]. این فاکتور نسخه‌برداری می‌تواند سبب تکثیر و نمو ملانوسیت‌های اپیدرمی شود. در نتیجه کاهش ناشی از اینترلوکین ۴ در بیان آن ممکن است با کاهش شماره خال‌های ملانوسیتی در درماتیت تماسی مرتبط باشد [۳۸].

با توجه به نتایج این تحقیق پیشنهاد می‌شود نقش عوامل ایمنی مثل اینترلوکین‌های ۴ و ۶ به‌عنوان یکی از مکانیسم‌های کلیدی در توضیح ارتباط بین مواجهه با گاز خردل و بروز اختلال‌های رنگدانه‌ای مورد توجه قرار گیرد.

در هر حال، برای رسیدن به نتایج بهتر، سنخش واسطه‌های ایمنی در موضع اختلال ضروری است و با مطالعه موضعی شاید بتوان به این سؤال پاسخ گفت که با توجه به تغییر فاکتورهای ایمنی ۲۰ سال پس از مواجهه، در موضع هم تغییرات مشاهده می‌شود و به‌عبارت دیگر آیا هایپر یا هایپوپیگمنتاسیون نتیجه فرآیند التهابی فعال است یا به‌عنوان نتیجه آسیب قبلی باید در نظر گرفته شود.

نتیجه‌گیری

احتمالاً تغییرات سرمی اینترلوکین‌های ۴ و ۶ در بروز هایپوپیگمنتاسیون نقش دارد.

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

تاییدیه اخلاقی: موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

تعارض منافع: موردی توسط نویسندگان گزارش نشده است.

منابع مالی: این مطالعه به‌عنوان بخشی از طرح کوهورت سردشت با حمایت مالی بنیاد شهید و امور ایثارگران، وزارت بهداشت و درمان و آموزش پزشکی، دانشگاه شاهد و مرکز تحقیقاتی 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.

که گروه مواجهه با اختلال هایپوپیگمنتاسیون، با کنترل تفاوتی نشان نداد درحالی که در جانبازان بدون اختلال هایپوپیگمنتاسیون، سطوح سرمی اینترلوکین ۶ کمتر از کنترل بود و تفاوت معنی‌دار بود. در گروه مواجهه بدون اختلال هایپوپیگمنتاسیون احتمالاً کاهش اینترلوکین ۶ مانع بروز این اختلال ناشی از گاز خردل شده است. مطالعات نشان داده است که کراتینوسیت‌های طبیعی انسان، در پاسخ به انواع محرک‌های خارجی شامل پرتوهای IL17، IL13، IL4، INF γ ، PGE2 و ماورای بنفش، اینترلوکین ۶ تولید می‌کنند. انتقال سیگنال در پاسخ به این محرک‌ها از طریق مسیرهای مولکولی متفاوت و چندگانه صورت می‌گیرد [۳۱-۲۹]. از سوی دیگر، نشان داده شده است که در محیط کشت کراتینوسیت ملانوسیت‌های طبیعی انسان، وجود اینترلوکین ۶ نسخه‌برداری از MIF را کاهش داده و به‌طور مستقیم تولید ملانین را تنظیم می‌کند [۳۵، ۳۶]. علاوه بر اثر مهاری بر سنتز ملانین، اینترلوکین ۶ کارکرد اپیدرمی کراتینوسیت‌ها را نیز تغییر می‌دهد. موش‌های ترانسژنیک که در اپیدرم خود اینترلوکین زیادی تولید می‌کنند، دارای فنوتیپ اپیدرمی منحصربه‌فردی هستند که در آن لایه شاخی ضخیم‌تر بوده و رشد مو مهار شده است. در اپیدرم این موش‌ها، علی‌رغم وجود مداوم اینترلوکین ۶ ارتشاح لوکوسیتی مشاهده نمی‌شود. افزایش در ضخامت لایه شاخی بدون پاسخ‌های التهابی شدید، می‌تواند به‌عنوان استراتژی دفاعی پوستی افزایش‌یافته در مقابل سیگنال‌های خارجی، آسیب‌زا تلقی شود [۳۷]. اخیراً گزارش شده است که ملانوزن در ملانوسیت‌ها، به‌وسیله اینترلوکین ۶ تولیدشده در کراتینوسیت‌ها، به‌صورت پاراکرین مهار شده است [۳۵].

مقایسه سطوح سرمی اینترلوکین ۴ در گروه کنترل و مواجهه با و بدون اختلال‌های رنگدانه‌ای، افزایش این سایتوکاین در شرایط وجود اختلال در گروه مواجهه را نشان می‌دهد اما تفاوت تنها در گروه هیپوپیگمنتاسیون معنی‌دار است؛ یعنی به‌نظر می‌رسد در گروه مواجهه، افزایش اینترلوکین ۴ با بروز هایپوپیگمنتاسیون رابطه مثبت دارد. گزارش شده است که طی التهاب مزمن، برخی سلول‌های سمی، بازوفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌های فعال‌شده که در پاتوژن درماتیت اتوپیک و سایر اختلال‌های پوستی نقش دارند، اینترلوکین ۴ تولید می‌کنند. اینترلوکین ۴ بر فرآیند ملانوزن اثر می‌گذارد [۳۲، ۳۳]. طبق مطالعات انجام‌شده، اینترلوکین ۴ به‌طور مستقیم موجب مهار سنتز ملانین در کراتینوسیت ملانوسیت‌ها با واسطه مسیر سیگنالینگ Jak2/STAT6 می‌شود [۳۸].

اینترلوکین ۴ همچنین بر عملکردهای متفاوت کراتینوسیت‌های اپیدرم، فیبروبلاست‌های درم، سلول‌های دندریتی و لنفوسیت‌های ارتشاح‌یافته اثر می‌گذارد. همه این سلول‌ها به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم، به‌عنوان سلول‌های همسایه، کارکرد ملانوسیت‌ها را تنظیم می‌کنند [۳۳]. التهاب حاد و مزمن در اختلال‌های مختلف

- black skin. *J Theor Biol.* 2001;211(2):101-13.
- 23- Sugata K, Kitahara T, Takema Y. Changes of human skin in subepidermal wound healing process. *Skin Res Technol.* 2008;14(4):436-9.
- 24- Scott G, Leopardi S, Printup S, Malhi N, Seiberg M, Lapoint R. Proteinase-activated receptor-2 stimulates prostaglandin production in keratinocytes: analysis of prostaglandin receptors on human melanocytes and effects of PGE2 and PGF2alpha on melanocyte dendricity. *J Invest Dermatol.* 2004;122(5):1214-24.
- 25- Ford-Hutchinson AW, Rackman A. Leukotrienes as mediators of skin inflammation. *Br J Dermatol.* 1983;109(suppl 25):26-9.
- 26- Fogh K, Herlin T, Kragballe K. Eicosanoids in skin of patients with atopic dermatitis: Prostaglandin E2 and leukotriene B4 are present in biologically active concentrations. *J Allergy Clin Immunol.* 1989;83(2 Pt 1):450-5.
- 27- Wang S, Zhou M, Lin F, Liu D, Hong W, Lu L, et al. Interferon- γ induces senescence in normal human melanocytes. *PLoS One.* 2014;28;9(3):e93232.
- 28- Monfrecola G, Lembo S, Cantelli M, Ciaglia E, Scarpato L, Fabbrocini G, et al. The effect of visible blue light on the differentiation of dendritic cells in vitro. *Biochimie.* 2014;101:252-5
- 29- Derocq JM, Segui M, Poinot-Chazel C, Minty A, Caput D, Ferrara P, et al. Interleukin-13 stimulates interleukin-6 production by human keratinocytes. Similarity with interleukin-4. *FEBS Lett.* 1994;343(1):32-6.
- 30- Chung JH, Youn SH, Koh WS, Eun HC, Cho KH, Park KC, et al. Ultraviolet B irradiation-enhanced interleukin (IL)-6 production and mRNA expression are mediated by IL-1 alpha in cultured human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1996;106(4):715-20.
- 31- Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R, Wierenga EA, Bos JD. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1998;111(4):645-9.
- 32- Barata LT, Ying S, Meng Q, Barkans J, Rajakulasingam K, Durham SR, Kay AB. IL-4- and IL-5-positive T lymphocytes, eosinophils, and mast cells in allergen-induced late-phase cutaneous reactions in atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(2 Pt 1):222-30.
- 33- Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin pigmentation in mammalian skin and its hormonal regulation. *Physiol Rev.* 2004;84(4):1155-228.
- 34- Ortonne JP, Bissett DL. Latest insights into skin hyperpigmentation. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2008;13(1):10-4.
- 35- Choi H, Ahn S, Lee BG, Chang I, Hwang JS. Inhibition of skin pigmentation by an extract of *Lepidium apetalum* and its possible implication in IL-6 mediated signaling. *Pigment Cell Res.* 2005;18(6):439-46.
- 36- Vachtenheim J, Borovanský J. "Transcription physiology" of pigment formation in melanocytes: Central role of MITF. *Exp Dermatol.* 2010;19(7):617-27.
- 37- Turksen K1, Kupper T, Degenstein L, Williams I, Fuchs E. Interleukin 6: insights to its function in skin by overexpression in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992;89(11):5068-72.
- 38- Choi H, Choi H, Han J, Jin SH, Park JY, Shin DW, et al. IL-4 inhibits the melanogenesis of normal human melanocytes through the JAK2-STAT6 signaling pathway. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):528-36.
- 39- Boguniewicz M, Leung DY. Atopic dermatitis: A disease of altered skin barrier and immune dysregulation. *Immunol Rev.* 2011;242(1):233-46.
- 40- Synnerstad I, Nilsson L, Fredrikson M, Rosdahl I. Fewer melanocytic nevi found in children with active atopic dermatitis than in children without dermatitis. *Arch Dermatol.* 2004;140(12):1471-5.
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 (Author), Committee on the Institute of Medicine (Author), David P. Rall. 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. [Persian]
- 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, Meghadi 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- Moin A, Davoudi SM. A review of acute and chronic skin complications of sulfur mustard exposure. *Dermatol Cosmetic.* 2011;2(1):35-46.
- 12- Fekri AR, Janghorbani M. Late cutaneous complication in chemical warfare victims in Kerman province. *J Kerman Univ Med Sci.* 1995;2(3):108-19.
- 13- Ito S, Wakamatsu K. Chemistry of mixed melanogenesis-pivotal roles of dopaquinone. *Photochem Photobiol.* 2008;84(3):582-92
- 14- Costin GE, Hearing VJ. Human skin pigmentation: Melanocytes modulate skin color in response to stress. *FASEB J.* 2007;21(4):976-94.
- 15- Lin JY, Fisher DE. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature.* 2007;445:843-50.
- 16- King R, Gooze PB, Page RN, Mihm MC Jr. Melanocytic lesions associated with dermatofibromas: a spectrum of lesions ranging from junctional nevus to malignant melanoma in situ. *Mod Pathol.* 2005;18(8):1043-7.
- 17- Cardinali G, Kovacs D, Picardo M. Mechanisms underlying post-inflammatory hyperpigmentation: Lessons from solar lentigo. *Ann Dermatol Venereol.* 2012;139(Suppl 3):96-101
- 18- Lévesque M, Feng Y, Jones RA, Martin P. Inflammation drives wound hyperpigmentation in zebrafish by recruiting pigment cells to sites of tissue damage. *Dis Model Mech.* 2013;6(2):508-15.
- 19- Bidla G, Dushay MS, Theopold U. Crystal cell rupture after injury in *Drosophila* requires the JNK pathway, small GTPases and the TNF homolog Eiger. *J Cell Sci.* 2007;120(Pt 7):1209-15.
- 20- Galko MJ, Krasnow MA. Cellular and genetic analysis of wound healing in *Drosophila* larvae. *PLoS Biol.* 2004;2(8):e239.
- 21- Chisholm ST1, Coaker G, Day B, Staskawicz BJ. Host-microbe interactions: Shaping the evolution of the plant immune response. *Cell.* 2006;124(4):803-14.
- 22- Mackintosh JA. The antimicrobial properties of melanocytes, melanosomes and melanin and the evolution of