مجله پزشکی کوثر
دوره ۱۳، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۷
صفحات: ۱۳۹-۱۳۳

بررسی درصدسلول‌های T کمکی و سیتوتوکسیک در خون محیطی مصدومین شیمیایی مواجهه یافته با سولفور موستارد و ارتباط آنها با خارش

یونس پناهی✍ Ph.D، طوبی غضنفری* Ph.D، سید مسعود داوودی** M.D، محمد مهدی نقی‌زاده*** M.Sc،
محمدرضا سروش**** M.D، سعید صفرنژاد***** M.D، بهروز اسدی****** M.Sc

چکیده

هدف : سولفورموستارد (خردل گوگردی) از عوامل شیمیایی است که باعث مشکلات پوستی دراز مدت و ضایعات خارش دار در مجروحین مواجهه یافته می‌شود. این عامل شیمیایی همچنین می‌تواند دستگاه ایمنی افراد مواجهه‌یافته را درگیر کند و باعث تضعیف آن گردد. این مطالعه جهت ارزیابی تاثیرات دراز مدت سولفورموستارد (عامل) بر روی درصد سلول‌هایT-helper و T-cytotoxic افراد مواجهه یافته و نیز ارتباط خارش آنان با مقدار درصد سلول‌های فوق طراحی شد.

مواد و روش‌ها : دراین مطالعه کوهورت ۳۶ نفر از افراد مذکر مواجهه یافته با گاز سولفور موستارد پس از ۲۰ سال مواجهه و ۲۶ نفر از افراد مذکر با ضایعات خارش دار پوستی بدون مواجهه با عامل شیمیایی بعنوان شاهد در هر گروه بصورت تصادفی وارد مطالعه شدند.. ارزیابی شدت خارش توسط Pruritus score انجام گردید. جهت بررسی مقدار درصدهای سلول‌های T-helper و T-cytotoxic از فلوسایتومتری بوسیله آنتی بادی‌های مونوکلونال آنتی CD3، آنتی CD4 و آنتی CD8 بهره گرفته شد.

یافته‌ها : بین میانگین درصد سلول‌های T-helper و T-cytotoxic در گروه مورد و شاهد اختلاف آماری معنی داری ملاحظه نگردید (به ترتیب p = ۰/۹۲۵ و p= ۰/۸۱۶) و بین شدت خارش و نسبت CD4/CD8 در هر دو گروه مورد و شاهد رابطه آماری معنی داری یافت نگردید (به ترتیب p = ۰/۹۲۰ و p = ۰/۹۷۷).

نتیجه گیری : میزان CD مارکرهای مرتبط با لنفوسیت‌های T-helper و T-cytotoxic در جانبازان شیمیایی مواجهه یافته با گاز سولفور موستارد که مشکل پوستی مزمن دارند پس ار ۲۰ سال از گذشت مواجهه، مشابه با بیماران خارش دار غیرشیمیایی است و درصد و نسبت CD4 و CD8 تاثیری دراین خارش و شدت آن ندارد

واژه‌های کلیدی : مصدومین شیمیایی، سولفور موستارد، سلول‌های T-helper، سلول‌هایT-cytotoxic،Pruritus score

دریافت مقاله: ۸۷/۴/۲۴ پذیرش مقاله: ۸۷/۶/۲۷

✍ نویسنده مسئول: متخصص فارماکوتراپی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی yunespanahi@yahoo.com
* متخصص ایمونولوژی، گروه ایمونولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد
** متخصص پوست و مو، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی
*** کارشناس ارشد آمار، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی
**** پژوهشگر و رئیس پژوهشکده پزشکی و مهندسی بنیاد جانبازان
***** پژوهشگر مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی
****** فوق لیسانس بیوشیمی – دانشگاه پیام نور

Archive of SID
www.SID.ir

مقدمه :

با وجود اینکه استفاده از سلاح‌های شیمیایی توسط سازمان‌های بین المللی ممنوع شده است، متاسفانه گاز سولفور موستارد دردهه‌های گذشته در مقاطع مختلف زمانی بویژه طی جنگ تحمیلی ۸ ساله عراق علیه ایران مورد استفاده قرار گرفته است (۲و۱). هنوز تعداد زیادی از قربانیان این گاز شیمیایی وجود دارند که از عوارض دیررس مواجهه با آن رنج می‌برند. این عامل شیمیایی روی دستگاهها و ارگانهای مختلف بدن اثر کرده و ایجاد عوارض جانبی می‌کند. اصلی ترین عوارض دیررس مواجهه با این عامل شیمیایی شامل درگیری پوستی (خارش، تاول، اختلالات پیگمانتاسیون، خشکی پوست،کهیر و اگزما بدون الگوی مشخص) (۳) عوارض چشمی (خشکی چشم، کونژنکتیویت و سایش قرنیه ای) (۳و ۴) و عوارض ریوی (برونشیت مزمن، برونشیولیت، برونشکتازی، تحریک پذیری راههای هوایی) می‌باشد (۶ و۵). در اغلب مطالعاتی که تا بحال انجام شده خارش و تاول بعنوان شایعترین عوارض دیررس پوستی در جانبازان شیمیایی ناشی از تماس با سولفور موستارد گزارش شده است (۷). همچنین گاز سولفور موستارد اثرات مخربی بر روی سیستم ایمنی دارد. ایمنی سلولی بعنوان یکی از مهمترین ارگان (اندام) سیستم ایمنی و دفاع میزبان علیه آنتی ژن‌های خارجی و ایجاد التهاب، ممکن است تحت تاثیر قرار گیرد. سلولهای T یکی از اجزای ایمنی سلولی بدن است که در پاسخ به آنتی ژن و التهاب نقش دارد. این سلول‌ها دارای مارکرهای سطحی متنوعند که در راس آنها CD4 و CD8 قرار دارند که باعث تمایز آنها به رده‌های مختلف شامل T-helper و T-cytotoxic می‌شود. این مارکرها در پیشبرد التهاب و شناسایی آنتی ژنها نقش اساسی ایفا می‌کنند (۸).

در بررسی انجام شده در بیماران شیمیایی مواجهه یافته با سولفور موستارد نشان داده شده است که بعد از مواجهه حاد با این عامل شیمیایی سیستم ایمنی دچار اختلال می‌شود و سلولهای T در قریب به ٪۵۴ بیماران کاهش می‌یابد (۹). بعلاوه درگیری سایر رده‌های سلولهای خونی پس از مواجهه حاد نیز گزارش شده است (۱۲-۱۰). اما اثرات دراز مدت این عامل شیمیایی بر روی سیستم ایمنی قربانیان مواجهه یافته کمتر مطالعه شده است.

همچنین مطالعات گذشته نشان داده اند که در برخی بیماری‌های پوستی خارش دار نظیر درماتیت آتوپیک نسبت زیر گروه‌های مختلف، سلول‌های T (بخصوص سلول‌های T-helper) تغییر می‌کند و شدت این تغییرات می‌تواند در الگوی خارشی بیماران تاثیر داشته باشد (۱۵-۱۳) اما این مسئله در بیماران شیمیایی مواجهه یافته با سولفور موستارد بررسی نشده است. با توجه به تعداد زیاد مجروحین ناشی از سلاح‌های شیمیایی بکاربرده شده در جنگ و با توجه به تاثیرات گاز خردل، این ماده مخرب بر روی سیستم‌های مختلف، ما را برانگیخت تا تاثیرات دراز مدت این گاز شیمیایی بر روی سلول‌های T-helper و T-cytotoxic افراد مواجهه یافته و نیز ارتباط خارش آنان با مقدار درصد سلول‌های فوق بپردازیم.

مواد و روش‌ها:

بیماران

درگروه مورد ۳۶ نفر از بین مصدومین شیمیایی مذکر مواجهه یافته با سولفور موستارد که توسط بنیاد جانبازان مورد تائید قرار گرفته بودند و درگروه شاهد هم ۲۶ نفر از بین افراد مذکر دارای بیماری پوستی خارش دار غیر شیمیایی که الگوی خارش آنها مشابه مصدومین شیمیایی بود بصورت تصادفی ساده انتخاب شدند و از ابتدای اردیبهشت ۱۳۸۶ تا آبان ۱۳۸۶ مورد مطالعه قرار گرفتند. افرادیکه در ۴ هفته اخیر سابقه سرماخوردگی و عفونت‌های ویرال داشتند، افرادیکه در ۴ هفته اخیر آنتی بیوتیک و استروئید مصرف کرده بودند، افرادی که سابقه بیماری‌های کلاژن واسکولار، نارسایی غدد آدرنال، لنفوم و لوکمی داشتند و نیز افرادیکه در گروه شاهد در فاز تشدید یابنده درگیری ریوی ناشی از مواجهه با سولفور موستارد بودند از مطالعه خارج شدند.

طراحی و اجرای مطالعه

مطالعه از اردیبهشت ماه ۱۳۸۶ در درمانگاه بیمارستان بقیه‌الله الاعظم (عج) شروع شد. مصدومین شیمیایی با سولفور موستارد و نیز بیماران دارای بیماری پوستی خارش دار غیر شیمیایی مراجعه کننده به کلینیک تخصصی پوست پس از توجیه مطالعه و اخذ رضایت نامه توسط متخصص پوست مورد معاینه قرار گرفتند و

Archive of SID

www.SID.ir

پس از تکمیل اطلاعات دموگرافیک و پرسشـنامه شدت خارش، به آزمایشگاه هدایت شدند و پس از تهیه نمونه خون بوسیله متخصص آزمایشگاه، نمونه‌ها جهت آزمایش آماده گردید.

اندازه گیری خارش

نحوه پرسشـنامه شدت خارش ابتدا توسـط Duo (۱۶) پیشنهاد شد و بوسـیله Mettang و همکارانـش (۱۵)تعدیل یافت و در مطالعات پیشین نیز بکار گرفته شـده است (۱۸و۱۷و۷). نحوه محاسبه شدت خارش و امتیاز بندی آن در زیرآمده است (جدول۱)

ارزیابی آزمایشگاهی

روش آماده سـازی نمونه جهت آزمایش فلوسـایتو متری: لوله‌های مخصوص دستگاه فلوسایتو متری کد گذاری شد به نحوی که بیمار و نوع آنتی بادی مورد اسـتفاده در هر لوله مشـخص گردید. به ۶۰ میکـرو لیترنمونه خون حاوی ماده ضـد انعقادکننده، ۱۰ میکرو لیتر آنتی بادی منو کلونال اضافه و پس از مخلوط نمودن محتویات لوله، آنرا در دمای اتاق در تاریکی انکوبه کردیم. سپس ۲ سی سی محلول لیـز FACS lyse (جهت لیز گلبـول قرمز)به هر لوله اضافه نمودیم (۱۹). ۱۰ دقیقه در یخچال نگه داشـته شد. بعد از گذشت ۱۰ دقیقه نمونه‌هـا با دور ۲۰۰۰g حدود ۸ دقیقه سـانتریفوژ گردیدند. سـپس محلول رویی دور ریخته شده و با محلول PBS شستشو داده و جهت افزایش کیفیت کار، این مرحله عیناً تکرار شد. در پایان عمل شستشو پس از دور ریختن محلول رویی لوله‌ها، به هر لوله ۰/۵ سـی سـی (میلـی لیتر) محلول PBS اضافـه و پس از مخلوط کردن محتویات لوله‌ها، نمونه‌ها با دسـتگاه فلو سایتومتری (Becton Dickinson) بررسی نمودیم. برای رنگ آمیزی سلول‌ها آنتی بادیهای منو کلونال ازنـوع دو رنگـی و شـامل CD3FITC/CD4PE, CD3FITC/ CD8PE/ بکار گرفته شد.

جدول۱- روش محاسبه شدت خارش (پرسشنامه ۴۸ امتیازی)

	صبح	بعد از ظهر	شب	کل
زمان	۱	۱	۱	۳
شدت	۵	۵	*	۱۰
پراکندگی	۵	۵	*	۱۰
فراوانی	۵	۵	*	۱۰
خواب	*	*	۱۰	۱۰
بیدار شدن	*	*	۵	۵
کل	۱۶	۱۶	۱۶	۴۸

اعداد داخل جدول حداکثر امتیاز هر سـلول را نمایش می‌دهد. برخی از سـلولهای جدول امتیازی نخواهند داشت.

روش تکمیل جدول (اعداد داخل پرانتز نشاندهنده امتیاز می‌باشد).

شـدت: خارش بدون نیاز به خاراندن (۱). کمتر نیـاز به خاراندن دارد (۲). خاراندن مکرر (۳) عدم تسـکین خارش با خاراندن (۴). خارش همراه با ناراحتی برای تمام اوقات (۵).

پراکندگـی: برای هریک از اعضا (بازوها، تنه یاپاها) (۱). خارش تمامی نواحی بدن (۵)

فراوانی: دو دوره کمتر از ده دقیقه یا یک دوره خارش بیش ازده دقیقه (۱) ده دوره کمتر از ده دقیقه یا پنج دوره بیش از ده دقیقه (۵).

خواب: اختلال خواب در تمام مدت شـبانه روز (۱۰). هفت سـاعت یا بیشتر خواب شبانه (۵)

بیدارشدن: به ازای هر بار بیدار شدن از خواب (۱) حداکثر (۵)

آنالیز داده‌ها

پس از گردآوری اطلاعات داده‌ها با نرم افزار آماری SPSS نسـخه ۱۳ مـورد ارزیابـی قرار گرفت. برای مقایسـه میانگیـن درصدهای پارمترهای CD4,CD8 CD4/CD8 با توجه به توزیع نرمال داده‌ها از آزمون T student و همچنین برای تعیین رابطه بین شدت خارش و CD مارکرهای فوق از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد.

نتایج:

دموگرافی:

میانگین سنی درگروه مورد (مصدومین شیمیایی)۱۰/۸۳۴ ±۴۲/۳۶ سال و در گروه شاهد ۱۲/۷۳۵ ± ۴۸/۲۰ سال بود که تفاوت آماری معنی‌داری بین میانگین سـن در دو گروه وجود نداشت (P= ۰/۱۰۲) میانگیـن امتیاز شـدت خارش در گروه مـورد ۴/۸۰ ± ۲۴/۲۵ و در گـروه شـاهد ۷/۷۰ ± ۲۵ بود که فاقد تفاوت آمـاری معنی دار بود (P= ۰/۵۴).

آثار تاخیری گاز خردل در T-helper :

در ایـن مطالعـه میانگیـن درصـد CD4 در گروه مـورد ۷/۶۷ ± ۳۶/۰۴ و در گـروه شـاهد ۷/۱۶ ± ۳۶/۲۱ بودکـه از لحاظ آماری بین میانگین‌های درصد CD4 در دو گروه تفاوت آماری معنی داری

Archive of SID
www.SID.ir

(p= ۰/۹۲۹) وجود نداشت (جدول۲).

بیـن شـدت خارش و درصـد CD4 در گروه شـاهد (p= ۰/۹۶۲ و r = – ۰/۰۱۲) و بین شـدت خارش و درصـد CD4 در گروه مورد، رابطـه آمـاری معنـی دار (p= ۰/۷۴۶ و r = –۰/۰۵۴) یافت نشـد (جدول۳).

آثار تاخیری گاز خردل T-cytotoxic :

میانگین درصد CD8 در گروه مورد ۶/۲۴ ± ۲۲/۵۶ و در گروه شاهد

جدول شماره ۲ : پارامترهای فلوسایتومتریک

پارامتر / گروه	گروه مورد	گروه شاهد	مقدار p
درصد CD3	۵۹/۴۵ ± ۸/۶۱	۵۹/۵۹ ± ۸/۷۸	۰/۹۴۹
درصد CD4	۳۶/۰۴ ± ۷/۶۷	۳۶/۲۱ ± ۷/۱۶	۰/۹۲۹
درصد CD8	۲۲/۵۶ ± ۶/۲۴	۲۲/۱۶ ± ۶/۸۷	۰/۸۱۶
درصد CD4 / CD8	۱/۷۵ ± ۰/۷۳	۱/۸۱ ± ۰/۷۳	۰/۷۵۸

جدول شماره ۳ : ضریب همبستگی (r) و مقدار p بدست آمده از ضریب همبستگی بین شدت خارش و CD مارکرها

	درصد CD4		درصد CD8		درصد CD4/CD8	
	p	r	p	r	p	r
گروه مورد	۰/۷۴۶	–۰/۰۵۴	۰/۹۰۶	۰/۰۲۱	۰/۹۲۰	–۰/۰۱۸
گروه شاهد	۰/۹۲۶	–۰/۰۱۲	۰/۹۷۰	–۰/۰۱۰	۰/۹۷۷	۰/۰۰۷

۶/۸۷ ± ۲۲/۱۶ بـود. از لحاظ آماری بین میانگین‌های درصد CD8 در دو گروه تفاوت آماری معنی داری (p = ۰/۸۱۶) وجود نداشت. به جدول۲ مراجعه شود.

بین شدت خارش و CD8 در گروه مورد (p = ۰/۹۰۶ و r = ۰/۰۲۱) و بین شـدت خارش و CD8 در گروه شـاهد رابطه آماری معنی دار (p = ۰/۹۷۰ و r = – ۰/۰۱۰) یافت نگردید. (جدول۳).

نسبت CD4/CD8 :

در این مطالعه با بررسـی نسـبت CD4/CD8 در دو گروه مشاهده گردید که میانگین آن در گروه مورد ۷۳/ ± ۱/۷۵ و در گروه شـاهد ۷۳/ ± ۱/۸۱ بود که تفاوت آماری معنی داری (p = ۰/۷۵۸) بین دو گروه وجود نداشت (جدول۲)

بین شـدت خارش ونسبت CD4/CD8 در گروه مورد (p = ۰/۹۲۰ و r = – ۰/۰۱۸) و بین شدت خارش و نسبت CD4/CD8 در گروه شـاهد رابطه آمـاری معنـی داری (p = ۰/۹۷۷ و r = ۰/۰۰۷) یافت نشد (جدول۳).

بحث:

در بررسـی صورت گرفته مشـاهده گردید که میـزان درصد CD4، CD8 مارکرها و نسـبت این دو مارکر پس از گذشـت ۲۰ سـال از مواجهه با سـولفور موستارد بمانند گروه شاهد می‌باشد. اگرچه اثرات سـمی سولفور موسـتارد بر مغز اسـتخوان و تولید رده‌های مختلف سـلولی را در فـاز حاد مواجهه اثبات شـده اسـت (۲۳–۲۰)، با این حـال مطالعات، نتایج مختلفی در مـورد اثرات دراز مدت آن گزارش کرده اند. مطالعات پیشـین نشان می‌دهد، افرادی که در معرض گاز خردل قرار گرفته بودند باعث آسیب به سیستم ایمنی بویژه به تعداد لنفوسـیت‌های T و B می‌گردد (۲۲). دوز کمتر باعث درگیری کم و دوز بیشتر باعث درگیری وسیعتردر پاسخ‌های سیستم ایمنی (سلولی و هومـورال) می‌شـود (۲۱) در مطالعه ای که قانعی (۲۴) انجام داده اسـت مشاهده کرد که سطح لنفوسـیت‌های مجروحین ۵ سال پس از مواجهه همچنان پایین اسـت. اما در مطالعه ای که سـهراب پور و همکارانـش (۲۵) ۱۰ سـال پس از مواجهه در بیماران شـیمیایی انجـام دادند مشـاهده کردند که درصد لنفوسـیت‌های T بین گروه مجروحیـن شـیمیایی و گروه کنترل (افراد سـالم و غیر خارش دار) فاقد تفاوت اسـت. همچنین محمودی و همکارانش (۱۹) با تحقیقی که ۱۵ سـال پس مواجهه بـا این گاز انجام دادند، نشـان دادند که درصد CD4 و CD8 در گروه بیماران و گروه کنترل (افراد سـالم و غیـر خارش دار) از لحاظ آماری اختلاف معنی داری ندارد در حالیکه میزان CD3 درگروه شیمیایی‌ها بالاتر بوده است. آنها این یافته را به تغییرات شانسـی در حین ارزیابی فلوسیتومتریک نسبت دادند (۱۹). در مطالعـه ای که خاطری و همکاران (۲۶) انجام داده اند مشـاهده کردند که پس از گذشـت ۱۰ سـال از مواجهه با سـولفور موستارد تعداد ماکروفاژها،میزان IgG،C3 وC4 افزایش ومیزان IgM کاهش

Archive of SID

www.SID.ir

می‌یابد در حالیکه میزان IgA تغییر نمی کند. هچنین در این بیماران مشـاهده گردید که عملکرد سیسـتم ایمنی کاهـش می‌یابد و این بیماران مستعد عفونتهای فرصت طلب می‌شوند (۲۶).

مطالعـه حاضر نشـان داد که درصد CD مارکرها تاثیری در شـدت خارش بیماران ندارند. باید توجه داشـت کـه CD4 و CD8 بعنوان مارکرهای سـطح سلول‌های T با سلول‌های عرضه کننده آنتی ژنها در ارتباط بود اسـت و میان کنش بین این سـلول‌ها باعث شناسایی آنتـی‌ژن و رهایـش مدیاتورهـای التهابـی می‌شـود (۲۹-۲۷). در بررسی‌های انجام شده در بیماریهای پوستی خارش دار عنوان گشته است که بدنبال التهاب و رهایش مدیاتورهای التهابی در پاسخ به آنتی ژن‌ها، سـلولهای التهابی در درم ناحیه مبتلا انفیلتره شده‌اند و با آزاد شـدن هیستامین از سلول‌های ماست سل و بازوفیل خارش بیماران تشـدید می‌شـود (۳۱و۳۰). اگرچه یافته‌هایی درمورد افزایش نسبت انواع زیر گروه‌های لنفوسیتهای T به یکدیگر در بعضی بیماری‌های پوسـتی خارش دار وجوددارد (۱۵-۱۳) با این حال به نظر می‌رسـد که خارش بیماران مواجهه یافته با سولفور موستارد بمانند افراد مبتلا به بیماری پوسـتی خارش دار دیگر، سـوای از تعداد و نسبت CD4 و CD8 بوده اسـت و تحت تاثیر سایر فاکتورها و سلول‌ها بالاخص ماست سـل‌ها و بازوفیل‌ها که عاری از CD4 و CD8 هستند (۲۸) و نیز برخی مدیاتورهای التهابی باشـد. پیش از این نیز نشـان داده شده است که ترشـح IL18 می‌تواند سبب القای بیماری‌هایی شبیه به درماتیت آتوپیک شـود (۳۲). همچنین در افراد مبتلا به درماتیت آتوپیک سـطح بالاتر IL31 که از سـلول‌های Th ترشح می‌شود و دارای رسـپتورهایی در شاخ خلفی نخاع می‌باشد، گزارش شده است که باعث خارش شدید در این بیماران می‌گردد (۳۳).

نتیجه گیری:

با توجه به بررسی انجام شده می‌توان گفت که میزان CD مارکرهای مرتبط با T-helper و T-cytotoxic در جانبازان شـیمیایی مواجهه یافته با گاز سـولفور موستارد که مشـکل پوستی مزمن دارند پس از ۲۰ سال از مواجهه، مشابه با بیماران خارش دار غیرشیمیایی است و درصد و نسبت CD4 و CD8 تاثیری در این شدت خارش ندارد.

References

1. Papirmeister B, Feister AJ, Robinson SI, Ford RD. Medical Defense Against Mustard Gas: Toxic Mechanisms and Pharmacological Implications. Boston, CRC Press; 1991. p. 174–99.

2. United Nations Centre for Disarmament Affairs. Disarmament: The Chemical Weapons Convention With Selective Index. New York, United Nations, UN publication; 1994.

3. Pauser G, Aloy A, Carvana M, Graninger, Harvel W, Koller W, et al. Lethal intoxication by war gases on Iranian soldiers. In: Heyndriks A, editor. Toxicological evaluation. Proceedings of the first world congress on biological and chemical warfare. Ghent, Ghent University Press; 1984. p. 341-51.

4. Sohrabpoor H. Observations and clinical manifestations of patients injured with mustard gas. Med J IR Iran 1987; l: 32-7.

5. Ghanei M, Khalili AR, Arab MJ, Mojtahedzadeh M, Aslani J, Lessan-Pezeshki M, Panahi Y, Alaeddini F. Diagnostic and therapeutic value of short-term corticosteroid therapy in exacerbation of mustard gas-induced chronic bronchitis. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2005; 97: 302-5.

6. Emad A, Rezaian GR. The diversity of effects of sulphurmustard gas inhalation on respiratory system 10 years ofter a single heavy complication: analysis of 197 cases. Chest 1997; 112: 734-8.

7. Shohrati M, Davoudi M, Almasi M, Sadr B, Peyman M. Comparative Study of Unna's Boot and Betamethasone Cream in the Treatment of Sulfur

Archive of SID
www.SID.ir

Mustard-Related Pruritus. Cutan Ocul Toxicol 2007; 26: 303-9.

8. Harding CV. Intracellular organelles involved in antigen processing and the binding of peptides to class II MHC molecules. Semin Immunol 1995; 7: 355-60.

9. Hasan ZM, Ebtekar M, Ghanei M, Taghikhani M, Noori-Daloii MR, Ghazanfari T. Immunobiological Consequences of Sulfur Mustard Contamination. Iran J Allergy Asthma Immunol 2006; 5:101-8.

10. Balali-Mood M, Hefazi M. Comparison of early and late toxic effects of sulfur mustard in iranian veterans. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006; 99: 273–82.

11. Anslow WP, Houk CR. Systemic pharmacology and pathology of sulfur and nitrogen mustards. In: Chemical warfare agents and related chemical problems. Washington, National Defense Research Committee; 1946. p. 440–78.

12. Alsaimary IE, Bakr SS, Alhamidi KE. Immunophenotyping by Cluster of Differentiation (CD) Markers in patients with Atopic Dermatitis. The internet J Dermatol 2006: 4: 1-5.

13. Leonardi S, Rotolo N, Vitaliti G, Spicuzza L, La Rosa M. IgE values and T-lymphocyte subsets in children with atopic eczema/dermatitis syndrome. Allergy Asthma Proc 2007; 28: 529-34.

14. Allam JP, Novak N. The pathophysiology of atopic eczema. Clin Exp Dermatol 2006; 31: 89-93.

15. Duo LJ. Electrical needle therapy of uremic pruritus. Nephrone 1987; 47: 179-83.

16. Mettang T, Fritz P, Weber J, et al. Uremic pruritus in patients on hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD): The role of plasma histamine and skin mast cells. Clin1 Nephrol 1990; 34: 136-41.

17. Balaskas EV, Bamihas GI, Karamouzis M, Voyiatzis G, Tourkantosis A. Histamine and Serotonin in uremic pruritus:Effect of Ondansetrone in CAPD_ Pruritic patients.Nephron 1998; 78: 395-402.

18. Panahi Y, Davoodi S M, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Bigdeli M. Phenol and menthol in the treatment of chronic skin lesions following mustard gas exposure. Singapore Med J 2007; 48: 392.

19. Mahmoudi M, Hefazi M, Rastin M, Balali-Mood M. Long-term hematological and immunological complications of sulfur mustard poisoning in Iranian veterans. Int Immunopharmacol 2005; 5:1479–85.

20. Needham DM, Cohen JA, Barrett AM. The mechanism of damage to the bone marrow in systemic poisoning with mustard gas. Biochem J 1947; 41: 631-9.

21. Eisenmenger W, Drasch G, von Clarmann M, Kretschmer E, Roider G. Clinical and morphological findings on mustard gas [bis (2-chloroethyl)sulfide] poisoning. J Forensic Sci 1991; 36: 1688-98.

22. Balali-Mood M, Hefazi M. Comparison of early and late toxic effects of sulfur mustard in Iranian veterans. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2006; 99: 273-82.

23.Ashby J, Tinwell H, Callander RD, Clare N. Genetic activity of the human carcinogen sulphur mustard towards Salmonella and the mouse bone marrow. Mutat Res 1991; 257: 307-11.

24.Ghanei M. Delayed haematological complications of mustard gas. J Appl Toxicol 2004; 24: 493-5.

25. Soh rabpour H. Clinical manifestations of chemical agents on Iranian combatants during the Iran-Iraq conflict. Arch Belg 1984; 291-7.

Archive of SID

www.SID.ir

26. Khateri S, Ghanei M, Keshavarz S, Soroush M, Haines D. Incidence of lung, eye, and skin lesions as late complications in 34,000 Iranians with wartime exposure to mustard agent. J Occup Environ Med 2003; 45: 1136-43.

27. Hao S, Liu Y, Yuan J, Zhang X, He T, Wu X, et al. Novel exosome-targeted CD4+ T cell vaccine counteracting CD4+25+ regulatory T cell-mediated immune suppression and stimulating efficient central memory CD8+ CTL responses. J Immunol 2007; 179: 2731-40.

28. Onda T, LaFace D, Baier G, Brunner T, Honma N, Mikayama T, et al. A phage display system for detection of T cell receptor-antigen interactions. Mol Immunol 1995; 32: 1387-97.

29. Yamashita H, Michibata Y, Mizukami H, Ogihara Y, Morita A, Nose M. 32.Dermal mast cells play a central role in the incidence of scratching behavior in mice induced by multiple application of the hapten, 2,4,6-trinitrochlorobenzene. Exp Dermatol 2005; 14: 438-44.

30. Galli SJ, Arizono N, Murakami T, Dvorak AM, Fox JG. Development of large numbers of mast cells at sites of idiopathic chronic dermatitis in genetically mast cell-deficient WBB6F1-W/Wv mice. Blood 1987; 69: 1661-6.

31. Ghannadan M, Hauswirth AW, Schernthaner GH, Müller MR, Klepetko W, Schatzl G, et al. Detection of novel CD antigens on the surface of human mast cells and basophils. Int Arch Allergy Immunol 2002; 127: 299-307.

32. Konishi H, Tsutsui H, Murakami T†,Yumikura-Futatsugi S, Yamanaka KI, et al. IL-18 contributes to the spontaneous development of atopic dermatitis-like inflammatory skin lesion independently of IgE_stat6 under specific pathogen-free conditions. PNAS 2002; 99: 11340–5.

33. Sonkoly E, Muller A, Lauerma AI, Pivarcsi A, Soto H, Kemeny L, et al. IL-31: a new link between T cells and pruritus in atopic skin inflammation. J Allergy Clin Immunol 2006; 117: 411-7.

Archive of SID
www.SID.ir