

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

یونس پناهی^ک Ph.D، طوبی غضنفری^{*} Ph.D، سید مسعود داوودی^{**} M.D، محمد مهدی نقی زاده^{***} M.Sc،
محمد رضا سروش^{****} M.D، سعید صفر نژاد^{*****} M.D، بهروز اسدی^{*****} M.Sc

چکیده

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

مواد و روش ها: در این 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 درصد های سلول های T-helper و T-cytotoxic از فلوسایتومتری بوسیله آنتی بادی های مونوکلونال آنتی CD3، آنتی CD4 و آنتی CD8 بهره گرفته شد.

یافته ها: بین میانگین درصد سلول های T-helper و T-cytotoxic در گروه مورد و شاهد اختلاف آماری معنی داری ملاحظه نگردید (به ترتیب $p = 0/925$ و $p = 0/816$) و بین شدت خارش و نسبت CD4/CD8 در هر دو گروه مورد و شاهد رابطه آماری معنی داری یافت نگردید (به ترتیب $p = 0/920$ و $p = 0/977$).

نتیجه گیری: میزان CD مارکرها با نفوسیت های T-helper و T-cytotoxic در جانبازان شیمیایی مواجهه یافته با گاز سولفور موستارد که مشکل پوستی مزمن دارند پس از ۲۰ سال از گذشت مواجهه، مشابه با بیماران خارش دار غیر شیمیایی است و درصد و نسبت CD4 و CD8 تاثیر در این خارش و شدت آن ندارد

واژه های کلیدی: مصدومین شیمیایی، سولفور موستارد، سلول های T-helper، سلول های Pruritus score، T-cytotoxic

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

ک نویسنده مسئول: متخصص فارماکوتراپی، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، مرکز تحقیقات آسیب های 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 آسیب های شیمیایی
*** کارشناس ارشد آمار، مرکز تحقیقات آسیب های شیمیایی
**** پژوهشگر و رئیس پژوهشکده پزشکی و مهندسی بنیاد جانبازان
***** پژوهشگر مرکز تحقیقات آسیب های شیمیایی
***** فوق لیسانس بیوشیمی - دانشگاه پیام نور

مقدمه :

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 خارش 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

در گروه مورد ۳۶ نفر از بین مصدومین شیمیایی مذکور مواجهه یافته با سولفور موستارد که توسط بنیاد جانبازان مورد تایید قرار گرفته بودند و در گروه شاهد هم ۲۶ نفر از بین افراد مذکور 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. افرادی که در ۴ هفته اخیر سابقه سرماخوردگی و عفونت‌های ویرال داشتند، افرادی که 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 افرادی که 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

با وجود اینکه استفاده از سلاح‌های شیمیایی توسط سازمان‌های بین المللی ممنوع شده است، متاسفانه گاز سولفور موستارد در دهه‌های گذشته در مقاطع مختلف زمانی بویژه طی جنگ تحمیلی ۸ ساله عراق علیه ایران مورد استفاده قرار گرفته است (۱ و ۲). 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) (۳ و ۴) و عوارض ریوی (برونشیت مزمن، برونشولیت، برونشکتازی، تحریک پذیری راههای هوایی) می‌باشد (۵ و ۶). 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.

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 لیز FACS Lyse (جهت لیز گلبول قرمز) به هر لوله اضافه نمودیم (۱۹). ۱۰ دقیقه در یخچال نگه داشته شد. بعد از گذشت ۱۰ دقیقه نمونه‌ها با دور ۲۰۰۰g حدود ۸ دقیقه سانتریفوژ گردیدند. سپس 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 سی سی (میلی لیتر) محلول PBS اضافه و پس از مخلوط کردن محتویات لوله‌ها، نمونه‌ها با دستگاه فلو سایتومتری (Becton Dickinson) بررسی نمودیم. برای رنگ آمیزی سلول‌ها آنتی بادیهای منو کلونال از نوع دو رنگی و شامل CD3FITC/CD4PE, CD8PE/CD3FITC/CD4PE/CD8PE بکار گرفته شد.

آنالیز داده‌ها

پس از گردآوری اطلاعات داده‌ها با نرم افزار آماری SPSS نسخه ۱۳ مورد ارزیابی قرار گرفت. برای مقایسه میانگین 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 مارکرهاى فوق از ضریب همبستگی پیرسون استفاده شد.

نتایج:

دموگرافی:

میانگین سنی در گروه مورد (مصدومین شیمیایی) $42/36 \pm 10/834$ سال و در گروه شاهد $48/20 \pm 12/735$ سال بود که تفاوت آماری معنی داری بین میانگین سن در دو گروه وجود نداشت ($P=0/102$) میانگین امتیاز شدت خارش در گروه مورد $4/80 \pm 24/25$ و در گروه شاهد $7/70 \pm 25$ بود که فاقد تفاوت آماری معنی دار بود ($P=0/54$).

اثر تاخیری گاز خردل در T-helper:

در این مطالعه میانگین درصد CD4 در گروه مورد $7/67 \pm 36/04$ و در گروه شاهد $7/16 \pm 36/21$ بود که از لحاظ آماری بین میانگین‌های درصد CD4 در دو گروه تفاوت آماری معنی داری

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

اندازه گیری خارش

نحوه پرسشنامه شدت خارش ابتدا توسط Duo (۱۶) پیشنهاد شد و بوسیله Mettang و همکارانش (۱۵) تعدیل یافت و در مطالعات پیشین نیز بکار گرفته شده است (۱۷ و ۱۸). نحوه محاسبه شدت خارش و امتیاز بندى آن در زیر آمده است (جدول ۱)

ارزیابی آزمایشگاهی

روش آماده سازی نمونه جهت آزمایش فلوسایتو متری: لوله‌های مخصوص دستگاه فلوسایتو متری کد گذاری شد به نحوی که بیمار و نوع آنتی بادی مورد استفاده در هر لوله مشخص گردید. به ۶۰ میکرو لیتر نمونه خون حاوی ماده ضد انعقادکننده، ۱۰ میکرو لیتر

جدول ۱- روش محاسبه شدت خارش (پرسشنامه ۴۸ امتیازی)

کل	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 سلول را نمایش می‌دهد. برخی از سلولهای جدول امتیازی نخواهند داشت.

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

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

پراکندگی: برای هر یک از اعضا (بازوها، تنه یا پاها) (۱). خارش تمامی نواحی بدن (۵)

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

خواب: اختلال خواب در تمام مدت شبانه روز (۱۰)، هفت ساعت یا بیشتر خواب شبانه (۵)

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

($p = 0/929$) وجود نداشت (جدول ۲).

بین شدت خارش و درصد CD4 در گروه شاهد ($p = 0/962$) و رابطه آماری معنی دار ($p = 0/746$ و $r = -0/54$) یافت نشد (جدول ۳).

آثار تاخیری گاز خردل T-cytotoxic:

میانگین درصد CD8 در گروه مورد $22/56 \pm 6/24$ و در گروه شاهد

گروه وجود نداشت (جدول ۲)

بین شدت خارش و نسبت CD4/CD8 در گروه مورد ($p = 0/920$) و بین شدت خارش و نسبت CD4/CD8 در گروه شاهد رابطه آماری معنی داری ($p = 0/977$ و $r = 0/07$) یافت نشد (جدول ۳).

بحث:

در بررسی صورت گرفته مشاهده گردید که میزان درصد CD4، CD8 مارکرها و نسبت این دو مارکرس پس از گذشت ۲۰ سال از مواجهه با سولفور موستارد بمانند گروه شاهد می‌باشد. اگرچه اثرات سمی سولفور موستارد بر مغز استخوان و تولید رده‌های مختلف سلولی را در فاز حاد مواجهه اثبات شده است (۲۳-۲۰)، با این حال مطالعات، نتایج مختلفی در مورد اثرات دراز مدت آن گزارش کرده اند. مطالعات پیشین نشان می‌دهد، افرادی که در معرض گاز خردل قرار گرفته بودند باعث آسیب به سیستم ایمنی بویژه به تعداد لنفوسیت‌های T و B می‌گردد (۲۲). دوز کمتر باعث درگیری کم و دوز بیشتر باعث درگیری وسیع‌تر در پاسخ‌های سیستم ایمنی (سلولی و هومورال) می‌شود (۲۱). در مطالعه ای که قانعی (۲۴) انجام داده است مشاهده کرد که سطح لنفوسیت‌های مجروحین ۵ سال پس از مواجهه همچنان پایین است. اما در مطالعه ای که سهراب پور و همکارانش (۲۵) ۱۰ سال پس از مواجهه در بیماران شیمیایی انجام دادند مشاهده کردند که درصد لنفوسیت‌های T بین گروه مجروحین شیمیایی و گروه کنترل (افراد سالم و غیر خارش دار) فاقد تفاوت است. همچنین محمودی و همکارانش (۱۹) با تحقیقی که ۱۵ سال پس مواجهه با این گاز انجام دادند، نشان دادند که درصد CD4 و CD8 در گروه بیماران و گروه کنترل (افراد سالم و غیر خارش دار) از لحاظ آماری اختلاف معنی داری ندارد در حالیکه میزان CD3 در گروه شیمیایی‌ها بالاتر بوده است. آنها این یافته را به تغییرات شانس در حین ارزیابی فلوسیتومتری نسبت دادند (۱۹). در مطالعه ای که خاطری و همکاران (۲۶) انجام داده اند مشاهده کردند که پس از گذشت ۱۰ سال از مواجهه با سولفور موستارد تعداد ماکروفاژها، میزان IgG، C3 و C4 افزایش و میزان IgM کاهش

جدول شماره ۲: پارامترهای فلوسایتومتری

گروه	پارامتر	گروه مورد	گروه شاهد	مقدار p
درصد CD3		$59/45 \pm 8/61$	$59/59 \pm 8/78$	0/949
درصد CD4		$36/04 \pm 7/67$	$36/21 \pm 7/16$	0/929
درصد CD8		$22/56 \pm 6/24$	$22/16 \pm 6/87$	0/816
درصد CD4 / CD8		$1/75 \pm 0/73$	$1/81 \pm 0/73$	0/758

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	
	r	p	r	p	r	p
گروه مورد	-0/054	0/746	0/906	0/021	0/920	-0/018
گروه شاهد	-0/012	0/926	0/970	-0/010	0/977	0/007

از لحاظ آماری بین میانگین‌های درصد CD8 در دو گروه تفاوت آماری معنی داری ($p = 0/816$) وجود نداشت. به جدول ۲ مراجعه شود.

بین شدت خارش و CD8 در گروه مورد ($p = 0/906$ و $r = 0/021$) و بین شدت خارش و CD8 در گروه شاهد رابطه آماری معنی دار ($p = 0/970$ و $r = -0/010$) یافت نگردید. (جدول ۳).

نسبت CD4/CD8:

در این مطالعه با بررسی نسبت CD4/CD8 در دو گروه مشاهده گردید که میانگین آن در گروه مورد $1/75 \pm 0/73$ و در گروه شاهد $1/81 \pm 0/73$ بود که تفاوت آماری معنی داری ($p = 0/758$) بین دو

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; 1: 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 sulphur mustard gas inhalation on respiratory system 10 years after 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

می‌یابد در حالیکه میزان IgA تغییر نمی‌کند. همچنین در این بیماران مشاهده گردید که عملکرد سیستم ایمنی کاهش می‌یابد و این بیماران مستعد عفونتهای فرصت طلب می‌شوند (۲۶). مطالعه حاضر نشان داد که درصد CD مارکرها تأثیری در شدت خارش بیماران ندارند. باید توجه داشت که CD4 و CD8 بعنوان مارکرهای سطح سلول‌های T با سلول‌های عرضه کننده آنتی ژنها در ارتباط بود است و میان کنش بین این سلول‌ها باعث شناسایی آنتی ژن و رهائش مدیاتورهای التهابی می‌شود (۲۹-۲۷). در بررسی‌های انجام شده در بیماریهای پوستی خارش دار عنوان گشته است که بدنبال التهاب و رهائش مدیاتورهای التهابی در پاسخ به آنتی ژن‌ها، سلولهای التهابی در درم ناحیه مبتلا انقباض شده‌اند و با آزاد شدن هیستامین از سلول‌های ماست سل و بازوفیل خارش بیماران تشدید می‌شود (۳۱ و ۳۰). اگرچه یافته‌هایی در مورد افزایش نسبت انواع زیر گروه‌های لنفوسیت‌های T به یکدیگر در بعضی بیماری‌های پوستی خارش دار وجود دارد (۱۵-۱۳) با این حال به نظر می‌رسد که خارش بیماران مواجهه یافته با سولفور ماستارد بمانند افراد مبتلا به بیماری پوستی خارش دار دیگر، سوای از تعداد و نسبت CD4 و CD8 بوده است و تحت تأثیر سایر فاکتورها و سلول‌ها بالاخص ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها که عاری از CD4 و CD8 هستند (۲۸) و نیز برخی مدیاتورهای التهابی باشد. پیش از این نیز نشان داده شده است که ترشح IL18 می‌تواند سبب القای بیماری‌هایی شبیه به درماتیت آتوپیک شود (۳۲). همچنین در افراد مبتلا به درماتیت آتوپیک سطح بالاتر IL31 که از سلول‌های Th ترشح می‌شود و دارای رسپتورهایی 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 شیمیایی مواجهه یافته با گاز سولفور ماستارد که مشکل پوستی مزمن دارند پس از ۲۰ سال از مواجهه، مشابه با بیماران خارش دار غیرشیمیایی است و درصد و نسبت CD4 و CD8 تأثیری در این شدت خارش ندارد.

- 34: 136-41.
17. Balaskas EV, Bamihas GI, Karamouzis M, Voyiatzis G, Tourkantosis A. Histamine and Serotonin in uremic pruritus: Effect of Ondansetron 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, Roeder 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.
- 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-Dalooi 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. *Nephron* 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. *Clin Nephrol* 1990;

- 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.
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/W^v mice. *Blood* 1987; 69: 1661-6.
31. Ghannadan M, Hauswirth AW, Scherthner 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