

## **Relationship between serum levels of IL-4 and IgE with disease severity in allergic asthma**

**Saba MA<sup>1</sup>, Akbari H<sup>2,3</sup>, Banihashemian SM<sup>4</sup>, Jazayeri H<sup>3</sup>, Talaei SA<sup>5</sup>, Banihashemian SSh<sup>6\*</sup>, Ghaforian S<sup>7</sup>**

1- Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

2- Department of Biostatistics and Epidemiology, Faculty of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.

3- Trauma Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

4- Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I. R. Iran.

5- Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

6- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

7- Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received April 4, 2013; Accepted July 21, 2013

### **Abstract:**

**Background:** IL-4 is an important mediator of inflammatory cytokine derived from T helper cells and mast cells which triggers IgE synthesis. IL-4 plays an important role in allergic immune response for its ability to prevent apoptosis of T lymphocytes. IL-4 also plays a role in lymphocytes cell differentiation, cytokines and IgE production. This study aimed to evaluate the relation between the serum levels of IL-4 and IgE with disease severity in patients with allergic asthma.

**Materials and Methods:** In this case-control study, 110 asthmatic patients referred to Asthma and Allergy Clinic in Kashan and 70 healthy controls were randomly selected. Blood sample (5 ml) was taken from all the patients and healthy subjects; the serum levels of IL-4 and IgE were measured using the standard laboratory kits and ELISA method, respectively.

**Results:** The IL-4 and IgE mean levels were not significantly associated with age and sex. The mean IgE level increased from moderate to severe with increasing asthma severity ( $P=0.847$ ). Moreover, the IL-4 level in patients with severe asthma was higher than the other patients ( $P=0.002$ ).

**Conclusion:** IL-4 level was increased with increasing asthma severity, but this was not the case for IgE.

**Keywords:** Asthma, Interleukin-4, Immunoglobulin E

\* Corresponding Author.

Email: shahab\_banihashemian@yahoo.com

Tel: 0098 911 193 2375

Fax: 0098 361 555 8900

Conflict of Interests: No

*Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences September, 2013; Vol. 17, No 4, Pages 366-372*

Please cite this article as: Saba MA, Akbari H, Banihashemian SM, Jazayeri H, Talaei SA, Banihashemian SSh, Ghaforian S. Relationship between serum levels of IL-4 and IgE with disease severity in allergic asthma. *Feyz* 2013; 17(4): 366-72.

# بررسی رابطه‌ی بین سطح سرمی ایترلوکین ۴ و IgE با شدت بیماری در مبتلایان به آسم آلرژیک

\*<sup>۱</sup> محمدعلی صبا ، حسین اکبری ، سیده معصومه بنی‌هاشمیان ، هدی جزایری ، سید علیرضا طلائی ، سید شهاب الدین بنی‌هاشمیان ،

<sup>۲</sup> سمیرا غفوریان

## خلاصه:

سابقه و هدف: یکی از میانجی‌های التهابی مهم ایترلوکین ۴ (IL-4) می‌باشد که سایتوکاینی مشتق شده از لنفوسیت‌های T کمک‌کننده و ماست سل‌ها است و باعث شروع سنتز IgE می‌شود. IL-4 نقش مهمی در پاسخ اینمی‌آلرژیک با توجه به توانایی خود برای جلوگیری از آپوپتوز لنفوسیت‌های T دارد. بعلاوه، ایترلوکین ۴ در تمایز سلول‌های لنفوسیت و تولید سیتوکین‌ها و IgE نقش دارد. این مطالعه به منظور بررسی رابطه‌ی بین سطح سرمی ایترلوکین ۴ و IgE با شدت بیماری آسم در مبتلایان به آسم آلرژیک است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد شناختی از میان بیماران مبتلا به آسم مراجعه‌کننده به کلینیک آسم و آلرژی شهرستان کاشان به صورت تصادفی ساده ۱۱۰ بیمار و ۷۰ فرد سالم به عنوان شاهد وارد مطالعه شدند. از تمامی بیماران و افراد سالم ۵ سی‌سی نمونه خون وریدی اخذ شده و در آزمایشگاه سطح سرمی ایترلوکین ۴ با کمک کیت آزمایشگاهی استاندارد و سطح ایمونوگلوبین E با تکنیک الیزا اندازه‌گیری شد.

نتایج: بین میانگین سطح ایترلوکین ۴ و IgE با سن و جنس رابطه معنی‌داری مشاهده نشد. میانگین سطح IgE در این مطالعه با افزایش شدت آسم از متوسط به شدید افزایش یافت ( $P=0.047$ ). هم‌چنین، سطح ایترلوکین ۴ در بیماران با شدت بیشتر آسم، بالاتر بود ( $P=0.002$ ).

نتیجه‌گیری: سطح سرمی IL-4 با افزایش شدت آسم افزایش می‌یابد و این در حالی است که برای IgE و شدت آسم چنین رابطه‌ای مشاهده نمی‌شود.

وازگان کلیدی: آسم، ایترلوکین ۴، ایمونوگلوبین E

دو ماهنامه علمی-پژوهشی فیض، دوره هفدهم، شماره ۴، مهر و آبان ۱۳۹۲، صفحات ۳۷۲-۳۶۶

در حالی که انواع سلول‌های التهابی نقش مهمی در آسم بازی می‌کنند، ائوزینوفیل‌ها به طور کلاسیک به عنوان بخشی از رایج‌ترین الگوی بافت شناسی شناخته شده‌اند. نقش دقیق ائوزینوفیل‌ها و اهمیت آنها مورد بحث باقی مانده است. ماست سل‌ها و بازویل‌ها، هنگامی که توسط آلرژن ناشی از انتشار IgE از پلاسمما سل‌ها تحریک می‌شوند، میانجی‌هایی مانند TNF-α و GMCSF و α-IFN و ایترلوکین ۱، ۲، ۳ و ۴ را آزاد می‌کنند که منجر به انقباض برونش‌ها و به کارگیری سایر سلول‌های التهابی مانند نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌های T، ماکروفاژها و آزادسازی میانجی‌های التهابی می‌شوند [۱-۳]. یکی از واسطه‌های التهابی مهم ایترلوکین ۴ می‌باشد. IL-4 بیان eotaxin و سایر سایتوکاین‌های التهابی از فیروبلاست را افزایش می‌دهد که ممکن است به التهاب ریه و تغییر شکل راه‌های هوایی در آسم مزمن کمک کند [۴]. از طریق تعامل-۱ VCAM-1، IL-4 قادر به هدایت مهاجرت لنفوسیت‌های T، مونوسیت‌ها، بازویل‌ها و ائوزینوفیل به جایگاه‌های التهابی می‌شود. علاوه بر این، IL-4 آپوپتوز ائوزینوفیل‌ها را مهار می‌کند و التهاب ائوزینوفیلیک را از طریق افزایش بیان eotaxin گسترش می‌دهد [۵]. بنابراین، ایترلوکین ۴ سایتوکاینی مشتق شده از

## مقدمه

آسم یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن در سراسر جهان است که در حال حاضر حدود ۳۰۰ میلیون نفر به آن مبتلا هستند. در ایالات متحده، بیش از ۲۲ میلیون نفر مبتلا به آسم هستند و بیش از ۴ مرج در هر سال به علت آسم رخ می‌دهد [۱]. پاتوژن آسم به درستی شناخته نشده است، ولی از واسطه‌های شبیه‌ای اصلی آسم می‌توان از ماست سل‌ها، بازویل‌ها و پلاکت‌ها که منابع مهم ترشح هیستامین، لوکوتربین‌ها، و پروستاگلاندین‌ها هستند را نام برد [۱].

<sup>۱</sup> استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۲</sup> دانشجوی دکتری، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۳</sup> مری، مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۴</sup> دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۵</sup> پزشک عمومی، مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۶</sup> دانشجوی دکتری علوم انسانی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۷</sup> دستیار، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

<sup>۸</sup> پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

\*نشان نویسنده مسئول؛

گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

تلفن: ۰۳۶۱ ۵۵۵۸۹۰۰-۰۹۱۱۱۹۳۳۷۵

پست الکترونیک: shahab\_banihashemian@yahoo.com

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۲/۴/۳۰

تاریخ دریافت: ۹۲/۱/۵

شده و بیمار آسمی دیگری به صورت تصادفی جایگزین آن می‌شد. در این مطالعه با توجه به حجم نمونه در مطالعات گذشته [۱۲، ۱۳] و همچنین شیوع آسم در منطقه و با در نظر گرفتن امکانات استراتژیک طرح تحقیقاتی مصوب در دانشگاه، تعداد ۱۸۰ نفر (۱۱۰ نفر به عنوان مورد و ۷۰ نفر به عنوان شاهد) به عنوان حجم نمونه در نظر گرفته شدند. اطلاعات تمامی بیماران در فرم‌های از پیش تعیین شده ثبت شد. افراد گروه شاهد از سطح جامعه و یا از بیماران بخش‌های جراحی که هیچ‌گونه بیماری یا التهاب زمینه‌ای نداشتند، به صورت تصادفی انتخاب شدند. شدت آسم بیماران بر اساس علایم و تعریف GINA صورت گرفت؛ بدین صورت که افراد مبتلا به آسم پایدار خفیف بیش از ۲ بار در ماه حمله شبانه داشتند و یا بیش از ۲ بار در هفته حمله روزانه داشته و یا طبق تعریف  $>80\%$  FEV1: <۶۰% داشتند، افراد مبتلا به آسم پایدار متوسط بیش از ۱ بار در هفته حمله شبانه داشته و یا هر روز حمله داشتند و یا FEV1: ۶۰-۸۰% داشتند. و افراد مبتلا به آسم پایدار شدید حملات روزانه مداوم و یا حملات شبانه فراوان داشتند و یا FEV1: <۶۰% داشتند. از تمامی بیماران و افراد سالم ۵ سی‌سی نمونه‌ی خون و ریبدی گرفته شده و به آزمایشگاه فرستاده شد. در آزمایشگاه سطح ایمونوگلوبولین E با کیت (Pishtaz Teb) IgE ELISA و سطح سرمی ایترلوکین IDELSI™ ۴ با کمک کیت آزمایشگاهی استاندارد Human IL4 ELISA Test Kit ساخت آلمان در آزمایشگاه دکتر دولتی در کاشان سنجیده شد. در نهایت داده‌ها وارد نرم افزار SPSS شده و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. پس از جمع‌آوری اطلاعات ابتدا شاخص‌های ایترلوکین ۴ در دو گروه مورد و شاهد مطالعه محاسبه گردیده و در سطح یک متغیره آزمون‌های آنالیز واریانس انجام شده، همچنین از آزمون مجذور کای برای بررسی ارتباط متغیرهای کیفی استفاده شد و اثر شدت آسم، سن و جنس و سطح ایمونوگلوبولین E بر ایترلوکین ۴ تعیین گردید.

### نتایج

از ۱۸۰ فرد مورد مطالعه ۷ بیمار به علت عدم مراجعته و پیگیری و ۱۲ بیمار به علت معیارهای اسپریومتری ناکافی از مطالعه خارج شدند. از ۱۶۱ بیمار تحت مطالعه، ۱۰۲ بیمار در گروه افراد آسماتیک در ۳ شدت پایدار خفیف (۱۶/۱۴ درصد)، پایدار

IgE لنفوسيت‌های T و ماست سل‌ها است که باعث شروع ستر IL-4 می‌شود. علاوه بر این، IL-4 مهار کننده عملکرد بیگانه خواری سلول‌های تک هسته‌ای در محیط برون‌تنی می‌باشد. اثر مهاری IL-4 در تولید سایتوکاین‌های پیش‌النهایی توسط ماکروفاسیلهای آلتوئلار (AMS) در افراد سالم نیز گزارش شده است [۶]. فعالیت بیولوژیکی ضروری IL-4 در توسعه التهاب آرژیک توانایی تمايز ساده و بی تکلف T کمکی نوع صفر (TH0) به TH2 می‌باشد [۴]. نقش مهمی در پاسخ ایمنی آرژیک با توجه به توانایی خود برای جلوگیری از آپوپتوز لنفوسيت‌های T دارد. فعالسازی این سلول‌ها موجب تکثیر سریع و ترشح سایتوکاین‌ها می‌شود. در غیاب سیگنال مناسب، لنفوسيت‌های T کمکی فعال به سرعت آپوپتوز و حذف می‌شوند [۷]. IL-4، در لاواز برونکو آلتوئلار و سرم افراد آرژیک افزایش یافته [۸] و تولید IL-4 سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی افراد مبتلا به آسم آتوپیک در پاسخ به مایتها و گرد و غبار افزایش می‌یابد [۹]. تجویز نبولایز شده IL-4 به بیماران مبتلا به آسم خفیف منجر به افزایش قابل توجهی در پاسخ راه هوایی همراه با افزایش تعداد ائزوینوفیل خلط شده است [۱۰]. IL-4 می‌تواند باعث التهاب راه هوایی از طریق القاء بیان مولکول چسبندگی سلول عروقی ۱ (VCAM-1) در سلول‌های اندوتیال شود. نشان داده شده است که در بیماران مبتلا به آسم بیان IL-4 در هر دو خون محیطی و مایع BAL افزایش می‌یابد. بیان ژن IL-4 می‌تواند با تنوع ژنتیکی در پرومتر IL-4 تغییر کرده و ایجاد فنوتیپ‌های مختلف کند [۱۱، ۱۲]. باعث تحریک تکثیر سلول‌های B، تمویض IgM به تولید IgE در لنفوسيت‌های B و تمايز فنوتیپ ۲ بر روی سلول‌های T شده و در نتیجه نقش مهمی در القا و نگهداری آرژی بازی می‌کند. تحریک IL-4 می‌تواند واکنش‌های ماستسل‌ها با واسطه سیگنالینگ IgE را تحت تاثیر قرار دهد [۱۱]. با توجه به مطالب بیان شده در این مطالعه بر آن شدیم تا به بررسی رابطه بین سطح سرمی ایترلوکین ۴ و ایمونوگلوبولین E با شدت بیماری در مبتلایان به آسم آرژیک پردازیم.

### مواد و روش‌ها

در یک مطالعه مورد شاهدی از میان تمام بیماران مبتلا به آسم مراجعه کننده به کلینیک آسم و آرژی شهرستان کاشان به صورت تصادفی ۱۱۰ نفر که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، وارد مطالعه شدند. هر گونه اختلال النهایی یا سیستمیک در این بیماران بررسی شده و در صورت اثبات چنین اختلالاتی، بیمار از مطالعه حذف

متوسط  $191/6 \pm 289$  و در جنس مونث  $150/4 \pm 188$  پیکو گرم در میلی لیتر سرم بود که نشان‌دهنده میزان بالاتری از میزان ایترولوکین در جنس مذکور است؛ این رابطه از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P=0.863$ ) میانگین و انحراف معیار با افزایش سن کاهش یافت؛ بهطوری که میانگین سطح IgE گروه سنی  $15-34$  سال  $388/3$  و از گروه بالای  $55$  سال  $118/1$  واحد در میلی لیتر سرم بود که از نظر آماری دارای ارتباط معنی‌دار نبود ( $P=0.348$ ). میانگین سطح IgE در جنس مذکور نسبت به مونث دارای سطح بالاتری  $382/7$  در مقابل  $183/4$  واحد در میلی لیتر سرم) و این ارتباط نیز از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $P=0.123$ ) (جدول شماره ۲). میانگین سطح ایترولوکین ۴ در بیماران آسماتیک در مقایسه با افراد سالم دارای سطح بالاتری بود. کمترین میانگین سطح IgE در فنوتیپ پایدار متوسط به میزان  $241/9 \pm 455/3$  و پیش‌ترین سطح آن در فنوتیپ پایدار شدید به میزان  $246/6 \pm 746/4$  واحد در میلی لیتر سرم بود که دارای ارتباط معنی‌دار نبود ( $P=0.847$ ) (جدول شماره ۳).

متوسط  $25/47$  درصد) و پایدار شدید ( $21/74$  درصد) قرار گرفتند و  $59$  نفر در گروه کنترل بودند. گروه مورد شامل  $51$  بیمار مذکور و  $51$  بیمار مونث با متوسط سنی  $37/4 \pm 12/9$  بود و گروه کنترل شامل  $42$  مذکور و  $17$  مونث با متوسط سنی  $27/8 \pm 7/8$  بود.  $70$  بیمار غیر نرمال و  $32$  بیمار نرمال بودند. از بین بیماران دارای فنوتیپ نرمال  $25$  درصد دارای سطح معنی‌داری از ایترولوکین ۴ و  $75$  درصد غاقد این سطح بودند و از بیماران غیر نرمال  $84/3$  درصد غاقد سطح معنی‌داری از ایترولوکین ۴ بودند. بر اساس این یافته‌ها، بیماران آسماتیک با فنوتیپ غیر نرمال دارای سطح ایترولوکین غیرطبیعی تری هستند. با این حال، این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد ( $P=0.264$ ) (جدول شماره ۱). میانگین سطح ایترولوکین ۴ در گروه سنی  $15-34$  سال  $223/1 \pm 128$  و در گروه سنی بالای  $55$  سال و بالاتر  $247/5 \pm 287/19$  پیکو گرم در میلی لیتر سرم بود که این یافته‌ها نشان می‌دهد با افزایش سن سطح ایترولوکین ۴ افزایش می‌یابد؛ البته این ارتباط نیز معنی‌دار نبود ( $P=0.62$ ). میانگین سطح ایترولوکین ۴ در جنس مذکور

جدول شماره ۱- سطح سرمی ایترولوکین ۴ بر اساس فنوتیپ نرمال و غیر نرمال

نوع آسم	جمع		
	نرمال	غیر نرمال	P
نرمال	۸/۰/۲۵	۲۴/۰/۷۵	۳۲/۰/۱۰۰
غیر نرمال	۱۱/۰/۱۵/۷	۵۹/۰/۸۴/۳	۰/۰/۲۶۴
جمع	۱۹/۰/۱۸/۶	۸۳/۰/۸۱/۴	۱۰۴/۰/۱۰۰

جدول شماره ۲- میانگین و انحراف معیار ایترولوکین ۴ و ایمونوگلوبولین E بر حسب سن و جنس در افراد مورد مطالعه

سن	جنس						متغیر	
	P	>۵۵ سال	۳۵-۵۴ سال	۱۵-۳۴ سال	P	ذکر	مونث	
$0.062$	۱۹	۷۰	۷۲	$0.863$	۶۹	۹۲	$\bar{X} \pm SD$	IL4
	$247/5 \pm 287/19$	$192/2 \pm 279$	$123/1 \pm 128$		$191/6 \pm 289$	$150/4 \pm 188$		
$0.348$	۱۹	۵۶	۳۷	$0.123$	۵۲	۵۰	$\bar{X} \pm SD$	Ig E
	$118/1 \pm 124/4$	$291/4 \pm 534$	$388/3 \pm 842$		$382/7 \pm 829$	$183/4 \pm 239$		

جدول شماره ۳- میانگین و انحراف معیار ایترولوکین ۴ و IgE بر حسب شدت آسم

P	IgE	P	ایترولوکین ۴	متغیر	فنوتیپ	
					پایدار خفیف	پایدار متوسط
$0.847$	$30/0/2 \pm 678/9$		$166/10 \pm 170/22$			
	$241/9 \pm 455/3$		$217/34 \pm 287/27$			
	$320/4 \pm 747/2$	$0/0/0$	$249/14 \pm 330/14$			
	-		$74/4 \pm 65/4$			
	$258/1 \pm 591/1$		$162/31 \pm 229/81$			
			جمع			

که در هم‌سویی با مطالعه حاضر می‌باشد. در مطالعه Chanez و همکاران بین سیتوکین‌های ترشح شده و آسم آلرژیک و غیر آلرژیک نیز رابطه‌ای مشاهده نشده است [۲۳]. تفاوت در نتایج این دو مطالعه می‌تواند ناشی از روش متفاوت طبیعت‌بندی بیماران باشد. میانگین سطح IgE در این مطالعه اگرچه با افزایش شدت آسم از متوسط به شدید افزایش یافت، ولی از نظر آماری معنی دار نبود ( $P=0.847$ ). در یک مطالعه دیگر سطح متوسط لگاریتم IgE در بیماران آسماتیک  $0.54 \pm 1.11$  و در گروه کنترل  $0.23 \pm 0.70$  بوده است که تفاوت آماری معنی داری بین دو گروه وجود داشت و بر اساس میزان خط برش در  $1000 \text{ IU/ml}$  به گروه‌های شدید و خفیف تا متوسط تقسیم شدند که میزان IgE در فنوتیپ شدید  $3.536 \pm 2.8 \pm 2147/3$  و در فنوتیپ خفیف تا متوسط  $4.39 \pm 3.3 \pm 270.7$  بود [۲۴]. در مطالعه Humbert و همکاران بیان mRNA IL-4 در افراد با آسم نرمال به طور مثبت با غلظت IgE مرتبط می‌باشد، ولی بیان آن در بیماران با عالیم شدید پیش‌تر نبوده است [۲۵]. در مطالعه Cho و همکاران سطح IgE در گروه کنترل  $0.71 \pm 1.36 \pm 0.77$  و در گروه افراد آسماتیک  $0.71 \pm 1.88$  بود که از نظر آماری معنی دار بود ولی ارتباطی بین پلی‌مورفیسم ایترولوکین ۴ و سطح IgE یافت نشد [۲۶]. در مطالعه امیرزگر و همکاران ۴۸ بیمار ( $81/4$  درصد) دارای فنوتیپ خفیف و ۱۱ بیمار ( $18/6$  درصد) دارای فنوتیپ متوسط بودند. سطح IgE در بیماران با فنوتیپ آسم خفیف و متوسط به ترتیب،  $0.59 \pm 2.1 \text{ IU/ml}$  و  $0.22 \pm 1.74$  بود که تفاوت آماری معنی داری در سطح IgE کل بین بیماران با آسم خفیف و متوسط وجود نداشت [۲۷]. به این ترتیب با در نظر گرفتن سایر مطالعات و مطالعه حاضر به نظر می‌رسد اگرچه با افزایش شدت آسم از خفیف به متوسط و سپس شدید سطح IgE افزایش می‌یابد، ولی تفاوت معنی داری برای این تقسیم بندی وجود ندارد.

#### نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت سطح IgE و IL4 از فنوتیپ خفیف به متوسط همراه با هم کاهش یافته و در شکل شدید مجدد افزایش می‌یابد. این موضوع نشان‌گر ارتباط تولید IgE و IL4 می‌باشد، هرچند مطالعات پیش‌تری در این زمینه مورد نیاز است.

#### تشکر و قدردانی

این مقاله بر گرفته از پایان‌نامه دوره‌ی دستیاری می‌باشد و هزینه‌ی آن از طرح مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم

#### بحث

سطح بالای IL-4، یک کوفاکتور ضروری برای تولید ایمونوگلوبولین E است که در بیماران آسمی یافت می‌شود. یکی از اولین مطالعات اندازه‌گیری غلظت سایتوکین در کودکان مبتلا به بیماری‌های آلرژیک نشان داد که افزایش قابل توجهی در سطح IL-4 که مرتبط با IgE است در سرم افراد مبتلا به آسم نرمال نسبت به گروه شاهد وجود دارد [۱۲-۱۴]. Robinson و همکاران [۱۵] نیز افزایش بیان ایترولوکین ۴ و ۵ را در لاواز برونشیال افراد با آسم آلرژیک نشان دادند، در حالی که مطالعه دیگری نشان داد تفاوتی در تولید این ایترولوکین‌ها بین افراد آسماتیک و غیر آسماتیک وجود ندارد [۱۶]. در مطالعه‌ای از Olivenstein همکاران میزان سلول‌های بیان کننده ایترولوکین ۴،  $3.8 \pm 3.46$  درصد در بیماران آسمی در مقابل  $0.21 \pm 0.35$  درصد در افراد کنترل بوده است که در این مورد رابطه معنی داری وجود داشته است [۱۷]. تجویز نبولایز شده IL-4 به بیماران مبتلا به آسم خفیف منجر به افزایش قابل توجهی در پاسخ راه هوایی همراه با افزایش تعداد ایوزینوفیل خلط شده است [۱۰]. گزارش شده است که افراد مبتلا به آسم با فنوتیپ نرمال تغییر تنظیم در تولید IL-4 دارند [۱۸]. و این افراد دارای میزان پیش‌تری از سلول‌های T کننده IL-4 نسبت به افراد سالم هستند [۱۹]. به علاوه، نشان داده شده است که کلون سلول T تولید شده از لنفوسيت‌های خون بند ناف نوزاد با پدر و مادر نرمال تولید غلظت بیشتری IL-4 نسبت به لنفوسيت‌های نوزادان با والدین غیر نرمال دارد [۲۰] که البته در این مطالعه در بیماران غیر نرمال سطح ایترولوکین ۴ بالاتری وجود داشت ولی ارتباط معنی داری نبود ( $P=0.264$ ). اگرچه در مطالعه حاضر میانگین سطح ایترولوکین ۴ با افزایش سن افزایش یافت، اما این ارتباط از نظر آماری معنی دار نبود ( $P=0.06$ ). همچنین، سطح IgE با افزایش سن کاهش یافت که از نظر آماری دارای ارتباط معنی دار نبود ( $P=0.348$ ). سطح ایترولوکین ۴ و سطح IgE با جنس نیز رابطه معنی داری نداشت (به ترتیب  $P=0.863$  و  $P=0.123$ ). اگرچه ایترولوکین ۴ برای تمایز سلول‌های لنفوسيت و تولید IgE ضروری است، ولی به نظر می‌رسد عوامل دیگری علاوه بر آسم و آتوپی در افزایش سن باعث بالا رفتن سطح ایترولوکین ۴ باشد. در مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که بیان ایترولوکین ۴ از بدو تولد تا سن یک سالگی [۱۸] و تا سن دو سالگی افزایش می‌یابد [۲۱] و مطالعه دیگری نشان داده است که افزایش ایترولوکین ۴ در ۱۸ ماهگی با بروز بیماری‌های نرمال در سن ۶ سالگی همراه است [۲۲]. این ۳ مطالعه افزایش ایترولوکین ۴ هم‌زمان با افزایش سن و بروز بیماری‌های نرمال را نشان می‌دهد

قدردانی می‌گردد.

پژوهشی کاشان به شماره ۸۹۶۶ پرداخت شده است. بدین‌وسیله از  
کلیه اساتید، همکاران، بیماران و معاونت پژوهشی دانشگاه تشکر و

## References:

- [1] Balkissoon R. Asthma Overview. *Prim Care* 2008; 35(1): 41–60.
- [2] Holla AD, Roy SR, Liu AH. Endotoxin, atopy and asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2(2): 141–5.
- [3] Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(5): 969–77.
- [4] Steinke JW, Borish L. Th2 cytokines and asthma Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respir Res* 2001; 2(2): 66–70.
- [5] Hoontrakoon R, Kailey J, Bratton D. IL-4 and TNF- $\alpha$  synergize to enhance eosinophil survival [abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: A239.
- [6] Chanze P, Vignola AM, Paul-Eugène N, Dugas B, Godard P, Michel FB, et al. Modulation by interleukin-4 of cytokine release from mononuclear phagocytes in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94 (6 Pt 1): 997–1005.
- [7] Vella A, Teague TK, Ihle J, Kappler J, Marrack P. Interleukin 4 (IL-4) or IL-7 prevents death of resting T cells: Stat-6 is probably not required for the effect of IL-4. *J Exp Med* 1997, 186(2): 325–30.
- [8] Steinke JW, Borish L. Th2 cytokines and asthma Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. *Respir Res* 2001; 2(2): 66–70.
- [9] Leonard C, Tormey V, Burke C, Poultier LW. Allergen-induced cytokine production in atopic disease and its relationship to disease severity. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997, 17(3): 368–75.
- [10] Shi HZ, Deng JM, Xu H, Nong ZX, Xiao CQ, Liu ZM, Qin SM, Jiang HX, Liu GN, Chen YQ. Effect of inhaled interleukin-4 on airway hyperreactivity in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157 (6 Pt 1): 1818–21.
- [11] Liu S, Li T, Liu J. Interleukin-4 rs2243250 polymorphism is associated with asthma among Caucasians and related to atopic asthma. *Cytokine* 2012; 59(2): 364–9.
- [12] de Faria IC, de Faria EJ, Toro AA, Ribeiro JD, Bertuzzo CS. Association of TGF-beta1, CD14, IL-4, IL-4R and ADAM33 gene polymorphisms with asthma severity in children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84(3): 203–10.
- [13] Huang F, Wachi S, Thai P, Loukoianov A, Tan KH, Forteza RM, Wu R. Potentiation of IL-19 expression in airway epithelia by IL-17A and IL-4/IL-13: important implications in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(6): 1415–21.
- [14] Lama M, Chatterjee M, Nayak CR, Chaudhuri TK. Increased interleukin-4 and increased interferon- $\gamma$  levels in serum of children with asthma. *Cytokine* 2011; 55(3): 335–8.
- [15] Robinson DS, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley AM, et al. Predominant TH2-like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992; 326(5): 298–304.
- [16] Krug N, Erpenbeck VJ, Balke K, Petschallies J, Tschernig T, Hohlfeld JM, et al. Cytokine profile of bronchoalveolar lavage-derived CD4 $+$ , CD8 $+$ , and gammadelta T cells in people with asthma after segmental allergen challenge. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25(1): 125–31.
- [17] Olivenstein R, Taha R, Minshall EM, Hamid QA. IL-4 and IL-5 mRNA expression in induced sputum of asthmatic subjects: Comparison with bronchial wash. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103 (2 Pt 1): 238–45.
- [18] Neaville WA, Tisler C, Bhattacharya A, Anklam K, Gilbertson-White S, Hamilton R, et al. Developmental cytokine response profiles and the clinical and immunologic expression of atopy during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(4): 740–6.
- [19] Chan SC, Brown MA, Willcox TM, Li SH, Stevens SR, Tara D, Hanifin JM. Abnormal IL-4 gene expression by atopic dermatitis T lymphocytes is reflected in altered nuclear protein interactions with IL-4 transcriptional regulatory element. *J Invest Dermatol* 1996, 106(5): 1131–6.
- [20] Piccinni MP, Beloni L, Giannarini L, Livi C, Scarselli G, Romagnani S, et al. Abnormal production of T helper 2 cytokines interleukin-4 and interleukin-5 by T cells from newborns with atopic parents. *Eur J Immunol* 1996, 26(10): 2293–8.
- [21] Prescott SL, King B, Strong TL, Holt PG. The value of perinatal immune responses in predicting allergic disease at 6 years of age. *Allergy* 2003; 58(11): 1187–94.
- [22] Borres MP, Bjorksten B. Peripheral blood eosinophils and IL-4 in infancy in relation to the appearance of allergic disease during the first 6 years of life. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15(3): 216–20.
- [23] Chanze P, Vignola AM, Paul-Eugène N, Dugas B, Godard P, Michel FB, et al. Modulation by interleukin-4 of cytokine release from mononuclear phagocytes in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94 (6 Pt 1): 997–1005.
- [24] de Guia RM, Ramos JD. The -590C/T IL4 single-nucleotide polymorphism as a genetic factor of atopic allergy. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2010; 1(1): 67–73.
- [25] Humbert M, Corrigan CJ, Kimmitt P, Till SJ, Kay AB, Durham SR. Relationship between IL-4 and

- IL-5 mRNA Expression and Disease Severity in Atopic Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(3 Pt 1): 704–8.
- [26] Cho SH, Stanciu LA, Holgate ST, Johnston SL. Increased interleukin-4, interleukin-5, and interferon-gamma in airway CD4+ and CD8+ T cells in atopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(3): 224–30.
- [27] Amirzargar AA, Movahedi M, Rezaei N, Moradi B, Dorkhosh S, Mahloji M, et al. Polymorphisms in *IL4* and *IL4RA* Confer Susceptibility to Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19(6): 433–8.