Archive of SID

مجله علمی زیست فناوری میکروبی دانشگاه آزاد اسلامی
پاییز ۱۳۸۸، دوره یکم، شماره دوم، صفحه ۳۶ - ۳۱

بررسی سطح سرمی اینترلوکین -۱۷ و اینترلوکین -۲۳ در بیماران زخم پپتیک آلوده به *هلیکو باکتر پیلوری*

عبداله جعفرزاده[۱*]، وحید میرزایی[۲]، مریم نعمتی[۱]، محمد تقی رضایتی[۱]، حسین احمد بیگی [۲]

۱- گروه میکروبیولوژی و ایمونولوژی ، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
۲- گروه داخلی ، بیمارستان علی ابن ابیطالب (ع)، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

۲- *نویسنده مسئول : دکترعبداله جعفرزاده، گروه میکروبیولوژی و ایمونولوژی ، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
Jafarzadeh14@yahoo.com

دریافت: ۸۸/۵/۲۰ پذیرش: ۸۸/۷/۲۰

چکیده

سابقه و هدف: *هلیکوباکتر پیلوری* عامل اصلی چندین بیماری گوارشی از قبیل زخم پپتیک و سرطان معده شناخته می شود. IL-۱۷ یک سایتوکاین پیش التهابی است که توسط سلول های TH۱۷ ترشح می شود و IL-۲۳ بعنوان یک القاء کننده اصلی توسعه سلول های TH۱۷ بیان شده است. ارزیابی میزان سایتوکاین ها ممکن است در شناخت پاتوژنز بیماری، تعیین شدت بیماری و ارزیابی درمان موثر باشد. بنابر این هدف این مطالعه تعیین میزان سرمی اینترلوکین ۱۷ - و اینترلوکین۲۳ - در سرم افراد مبتلا به زخم پپتیک و مقایسه آن با افراد آلوده بدون علامت و افراد غیر آلوده بوده است.

روش بررسی: از ۵۰ بیمار مبتلا به زخم پپتیک، ۳۰ فرد بدون علامت آلوده به *هلیکو باکتر پیلوری* و ۱۵ فرد سالم غیر آلوده نمونه خون جمع آوری شد. میزان سرمی اینترلوکین -۱۷ و اینترلوکین -۲۳ با استفاده از روش ELISA اندازه گیری شد و بین گروههای مختلف مقایسه شد.

یافته ها : میانگین میزان سرمی IL-۱۷ در بیماران زخم پپتیک (۵/۴۸ ± ۹/۲۸ pg/ml) بطور معنی داری از افراد آلوده بدون علامت (۳/۷۵ ± ۵/۱۹ pg/ml؛ P< ۰/۰۰۱) و افراد سالم غیر آلوده(۳/۷۶ ± ۱/۵۵ pg/ml ؛P< ۰/۳۰۰۰۱) بالاتر بود. میانگین میزان سرمی IL-۲۳ در بیماران مبتلا به زخم پپتیک ۸/۴۱ ± ۸/۶۶ pg/ml، درافراد آلوده بدون علامت ۵/۶۶ ± ۷/۲۵ pg/ml، و در افراد سالم غیر آلوده۳/۳۶ ± ۳/۶۴ pg/mlتعیین شد. آنالیز آماری نشان داد که میانگین میزان سرمی IL-۲۳ در بیماران مبتلا به زخم پپتیک و درافراد آلوده بدون علامت بطور معنی داری از افراد سالم غیر آلوده بالاتر است (بترتیب با P< ۰/۰۲ و P< ۰/۰۳).

نتیجه گیری: این نتایج نشان می دهد که میزان سرمی IL-۱۷ و IL-۲۳ در افراد آلوده به *هلیکوباکترپیلوری* در مقایسه با افراد سالم غیر آلوده بالاتر است.

واژه های کلیدی: *هلیکوباکتر پیلوری*، زخم پپتیک، اینترلوکین -۱۷، اینترلوکین -۲۳

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

هلیکوباکتر پیلوری یکی از شایعترین عفونت ها در انسان است و بعنوان عامل اصلی چندین بیماری گوارشی از قبیل زخم پپتیک و سرطان معده شناخته می شود(۱). در سال ۱۹۹۴ نیز سازمان بهداشت جهانی *هلیکوباکتر پیلوری* را جزء کارسینوژن های گروه ۱ طبقه بندی کرد (۲). درمطالعه اخیر ما میزان شیوع سرمی هلیکوباکتر پیلوری در کودکان و افراد بالغ سالم شهر رفسنجان بترتیب ۴۶/۶٪ و ۶۷/۵٪ تعیین شد (۳).

شواهد روز افزونی وجود دارد که عدم تنظیم تولید سایتوکاینها ممکن است منجر به توسعه عفونت و بروز پاسخ التهابی گردد. اخیرا نشان داده شده است که در سرم بیماران مبتلا به گاستریت آلوده با *هلیکو باکتر پیلوری* مقادیر سرمی IL-۱ ، IL-۶، IL-۸ و TNF از افراد گروه کنترل به میزان قابل ملاحظه ای بالاتر است (۴). همچنین در مطالعه دیگری در بیماران آلوده به *هلیکوباکتر پیلوری* افزایش مقادیر سرمی IL-1، IL-2 ، IL-6 و IL-8 گزارش شده است (۵). نتایج مطالعه Cheng نیز نشان می دهد که در بیماران مبتلا به زخم پپتیک آلوده به *هلیکوباکترپیلوری* مقادیر سرمی IL-۸ بطور معنی داری افزایش می یابد و این مارکر پس از درمان و بهبودی بطور قابل ملاحظه ای کاهش می یابد (۶).

IL-17 یک سایتوکاین پیش التهابی است که توسط سلول های TH ۱۷ ترشح می شود وIL-۲۳ بعنوان یک القاء کننده اصلی توسعه سلول های TH ۱۷ بیان شده است (۷، ۸). گزارش شده است که محورIL-۲۳ /IL-۱۷ نقش مهمی در دفاع بر علیه بعضی از عفونت های مخاطی بازی می کند. این نقش محافظتی به توانایی IL-۱۷ در جذب نوتروفیل ها در محل عفونت نسبت داده شده است (۸). از طرف دیگر گزارش شده است کهIL-۱۷ ممکن است همیشه نقش حفاظتی نداشته باشد. در مدل های موشی *شیستوزومیازیس* و *کاندیدا آلبیکانس* نشان داده شده است که واکنش های التهابی پاتولوژیک را می توان با تزریق آنتی بادی های ضد IL-۱۷ کاهش داد (۹، ۱۰). همچنین بیماری های پریودونتال شدید با مقادیر افزایش یافتهIL-۱۷ مرتبط شده است (۱۱).

این مشاهدات موید این هستند که در شرایط خاصیIL-۱۷ ممکن است مضر بوده و باعث آسیب بافتی گردد.

لازم به ذکر است که بر خلاف پیشرفت های قابل ملاحظه در درک بیولوژی *هلیکوباکتر پیلوری*، فاکتورهایی که نتیجه عفونت با این میکروارگانیسم را تعیین می کنند، بطور ضعیفی شناخته شده اند. برای مثال باید توضیح داده شود که چرا در نسبت اندکی از افراد آلوده زخم پپتیک بروز می یابد. هم فاکتور های مربوط به میزبان و هم فاکتورهای مربوط به باکتری ممکن است در بروز عواقب پاتولوژیک موثر باشند. ارزیابی میزان سایتوکاین ها ممکن است در شناخت پاتوژنز بیماری، تعیین شدت بیماری و ارزیابی درمان موثر باشد. هدف این مطالعه تعیین میزان سرمی اینترلوکین ۱۷ - و اینترلوکین۲۳ - در سرم افراد مبتلا به زخم پپتیک و مقایسه آن با افراد آلوده بدون علامت و افراد غیر آلوده بوده است.

روش بررسی

افراد مورد مطالعه: از ۵۰ فرد مبتلا به زخم پپتیک ۶۰-۲۰ ساله که بر اساس نظر پزشک متخصص دارای علائم زخم پپتیک بودند و بر اساس آزمایشات اندوسکوپی در بخش اندوسکپی بیمارستان علی ابن ابیطالب (ع) , بیماری آنها به اثبات رسیده بود و بر اساس تست اوره آز و سنجش IgG ضد *هلیکو باکتر پیلوری* دارای *عفونت هلیکوباکتر پیلوری* بودند ، نمونه خون جمع آوری شد. گروه بدون علامت شامل ۳۰ فرد سالم۶۰-۲۰ ساله آلوده به *هلیکو باکتر پیلوری* که فاقد بیماری زخم پپتیک بوده و سابقه زخم پپتیک نیز نداشتند. بعلاوه یک گروه از افراد سالم غیر آلوده به *هلیکو باکتر پیلوری* به تعداد ۱۵ نفر نیز بعنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند. افراد بدون علامت و افراد گروه کنترل فاقد بیماری حاد یا مزمن بوده و دارویی نیز مصرف ننموده بودند. سایر معیارهای خروج علاوه بر دارا بودن سابقه زخم پپتیک ، تحت درمان بودن برای زخم پپتیک ، دارا بودن حالت اسهال و استفراغ و سایر بیماریهای مزمن گوارشی بود. گروه افراد بدون علامت و افراد گروه کنترل از میان داوطلبین انتقال خون که به مرکز انتقال خون رفسنجان مراجعه می کنند و واجد

www.SID.ir

Archive of SID

شرایط ورود به مطالعه باشند انتخاب شدند. از هر سه گروه نمونه خون جمع آوری می شود و متعاقبا سرمها جدا گردید و پس از انتقال به آزمایشگاه در ۲۰- درجه نگهداری شدند. سپس در موقع انجام آزمایشها سرمها ذوب گردیده و بر روی آنها آزمایش سنجش سایتوکاین ها انجام شد.

لازم به ذکر است که این تحقیق در کمیته اخلاق در پژوهش های پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بررسی و تایید شده است. بعلاوه نمونه گیری از افراد مورد مطالعه با کسب رضایت آنها انجام شد.

سنجش IgG ضد *هلیکوباکترپیلوری*: میزان IgG ضد *هلیکوباکترپیلوری* با روش الیزا و با استفاده از کیتهای تجارتی (Equipar, Italy) و بر اساس دستورالعمل کیت تعیین شد. برای تشخیص آلودگی به *هلیکوباکترپیلوری* بر اساس دستورالعمل کیت، نسبت وضعیت ایمنی (ISR) محاسبه شد و نمونه هایی که ISR آنها بیشتر از ۱/۱ بود، مثبت در نظر گرفته شدند.

روش اندازه گیری سطح سرمی سایتوکاین ها: در موقع انجام آزمایش سرم ها ذوب گردیده و بر روی آنها سنجش میزان IL-۱۷ و IL-۲۳ با روش ELISA با استفاده از کیت های تجارتی شرکت IBL کشور آلمان بر اساس دستور العمل کیت انجام شد. حساسیت کیت های اندازه گیری IL-۱۷ و IL-۲۳ بترتیب ۲ و ۱۰ pg/ml تعیین شده بود.

روش تجزیه و تحلیل داده ها: پس از جمع آوری نتایج، داده ها وارد برنامه نرم افزاری SPSS شده و سپس تفاوت بین متغیرها با استفاده از آزمون های آزمونهای Kruskall_Wallis و Mann-Wheitny U آنالیز شدند. $p < ۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

میانگین میزان سرمی IL-۱۷ در بیماران مبتلا به زخم پپتیک (۹/۲۸ pg/ml ± ۵/۴۸) بطور معنی داری از افراد سالم بدون علامت (۵/۱۹ pg/ml ± ۳/۷۵؛ P< ۰/۰۰۱) و افراد سالم غیر آلوده(۳/۵۵ pg/ml ± ۳/۷۶؛ P< ۰/۰۰۰۱) بالاتر بود. اگرچه میانگین میزان سرمی IL-17 در افراد سالم بدون علامت از افراد سالم غیر آلوده بالاتر بود اما این اختلاف از نظر آماری معنی دار نشد.

میانگین میزان سرمی IL-23 در بیماران مبتلا به زخم پپتیک ۸/۶۶ pg/ml ± ۸/۴۱، درافراد آلوده بدون علامت ۷/۲۵ pg/ml ± ۵/۶۶، و افراد سالم غیر آلوده pg/ml ± ۳/۳۶ ۳/۶۴تعیین شد. آنالیز آماری نشان داد که میانگین میزان سرمی IL-۲۳ در بیماران مبتلا به زخم پپتیک و درافراد آلوده بدون علامت بطور معنی داری از افراد سالم غیر آلوده بالاتر است (بترتیب با P< ۰/۰۲ و P< ۰/۰۳). تفاوت میانگین میزان سرمی IL-۲۳ بین بیماران مبتلا به زخم پپتیک و افراد آلوده بدون علامت معنی دار نبود.

بحث

IL-۱۷ یک سایتوکاین پیش التهابی است که عمدتا توسط سلول های TH۱۷ تولید می شود و باعث تحریک ماکروفاژها، سلول های اندوتلیال، فیبروبلاست ها و سلول های اپی تلیالی شده و باعث ترشح سایتوکاین های پیش التهابی دیگری از قبیل IL-1، IL-6 ، TNF ، کموکاین ها و متالوپروتئینازها می گردد (۷و ۸). بنابراین IL-۱۷ از طریق القای تولید این فاکتورها باعث ایجاد و تقویت التهاب می گردد. اخیرا افزایش بیان IL-۱۷ در بیماری های التهابی از قبیل روماتویید آرتریت، سیستمیک لوپوس اریتماتوز، مالتیپل اسکلروزیس، بیماری التهابی روده، آسم و بیماری کرون گزارش شده است (۱۲-۱۵). یافته های مشابهی در مدل های حیوانی بیماری های التهابی و خود ایمنی نشان داده شده است (۱۶، ۱۷). نتایج این مطالعه نشان می دهد که میزان سرمی IL-۱۷ در بیماران مبتلا به زخم پپتیک بطور معنی داری از افراد بدون علامت و افراد سالم غیر آلوده بالاتر است. بعلاوه در این تحقیق مشاهده گردید که میزان سرمی IL-۲۳ در افراد آلوده به *هلیکوباکترپیلوری* (شامل بیماران مبتلا به زخم پپتیک و افراد آلوده بدون علامت) بطور قابل ملاحظه ای از افراد سالم غیر آلوده بالاتر است. IL-۲۳ توسط سلول های دندریتیک در پاسخ به تحریک آنتی ژنیک توسط میکروب ها و یا از طریق اتصال لیگاند CD40 ترشح می شود (۱۸).IL-۲۳ بعنوان اساسی ترین القاء کننده ترشح IL-17 از سلول های تک هسته ای لامینا پروپریای معده معرفی شده است (۱۹). گزارش شده است که محور IL-23/IL-17 نقش مهمی در توسعه التهاب مزمن و در دفاع بر علیه بعضی از عفونت های

www.SID.ir

Archive of SID

باکتریایی بازی می کند (۸، ۲۰، ۲۱). پاسخ محافظتی محور IL-23/IL-17 در دفاع میزبان بر علیه عفونتها، به توانایی IL-17 در تجمع نوتروفیل ها نسبت داده شده است (۸، ۲۱). در التهاب مزمن محور IL-23/IL-17 باعث القای ترشح سایتوکاین های پیش التهابی دیگری از قبیل IL-1، IL-6 و TNF توسط سلول های متعددی می گردد (۲۲).

همچنین نشان داده شده است که سلول های دندریتیکی که با *هلیکوباکترپیلوری* مواجه می شوند، مقادیر بالایی IL-23 تولید می کنند (۲۳). بعلاوه پروتئینی معروف به پروتئین فعال کننده نوتروفیل *هلیکوباکترپیلوری* (*H pylori*-NAP) بعنوان محرک ترشح IL-23 از نوتروفیل ها و منوسیت ها معرفی شده است (۲۴، ۲۵). در مخاط معده IL-23 باعث القای ترشح IL-17 گردیده و IL-17 می تواند باعث تحریک ترشح IL-8 توسط سلول های اپیتلیالی و سلول های عرضه کننده آنتی ژن لامینا پروپریا گردد (۱۹). IL-8 یک فاکتور شیمیوتاکتیک قوی برای نوتروفیل ها بوده و باعث تجمع این سلول ها در جدار معده می گردد (۱۹). بعلاوه IL-17 می توانند سبب ترشح سایتوکاین های التهابی از قبیل IL-1، IL-6 و TNF توسط سلول های عرضه کننده آنتی ژن لامیناپروپریا گردد. همچنین IL-17 ممکن است سبب تحریک فیبروبلاست ها و ترشح آنزیم متالوپروتئیناز از این سلول ها گردد. این آنزیم سبب تجزیه ماتریکس بافتی و آسیب مخاطی می شود (۱۹). بنابر این کلونیزاسیون مخاط معده توسط *هلیکوباکترپیلوری* احتمالا منجر به افزایش تولید IL-23 شده و این سایتوکاین بنوبه خود باعث القای سلول های TH17 و ترشح IL-17 می شود. اما بهر حال در این مطالعه بر خلاف IL-17، بین میانگین سرمی IL-23 در افراد مبتلا به زخم پپتیک و افراد بدون علامت تفاوت معنی داری مشاهده نشد. دلایل این مشاهده ممکن است این باشد که ترشح IL-17 توسط فاکتورهای دیگری بجز IL-23 القاء می گردد. در حقیقت نشان داده شده است که سایتوکاین های التهابی از قبیل IL-1، IL-6 و TNF با IL-23 در ترشح IL-17 دارای اثرات سینرژیک هستند (۸). بعلاوه IL-17 نه تنها بوسیله سلول های TH17 تولید می شود، بلکه سلول های دیگری از قبیل سلول های T دارای گیرنده γδ، سلول های T دارای CD8 و نوتروفیل ها نیز بعنوان سلول های تولید کننده IL-17 گزارش شده اند (۲۶)، که ممکن است توسط محرک های مختلفی تحریک شده و IL-17 ترشح نمایند.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می دهد که میزان سرمی IL-17 و IL-23 در افراد آلوده به *هلیکوباکترپیلوری* در مقایسه با افراد سالم غیر آلوده بالاتر است. افزایش میزان سایتوکاین ها علاوه بر این که به روشن شدن مکانیسم های احتمالی بروز بیماری کمک می کند ممکن است در تعیین شدت بیماری، تعیین پیش آگهی و ارزیابی برنامه های درمانی نیز موثر باشد. بنا براین از نتایج این مطالعه در آینده شاید بتوان در بیماری زخم پپتیک استفاده کاربردی کرد.

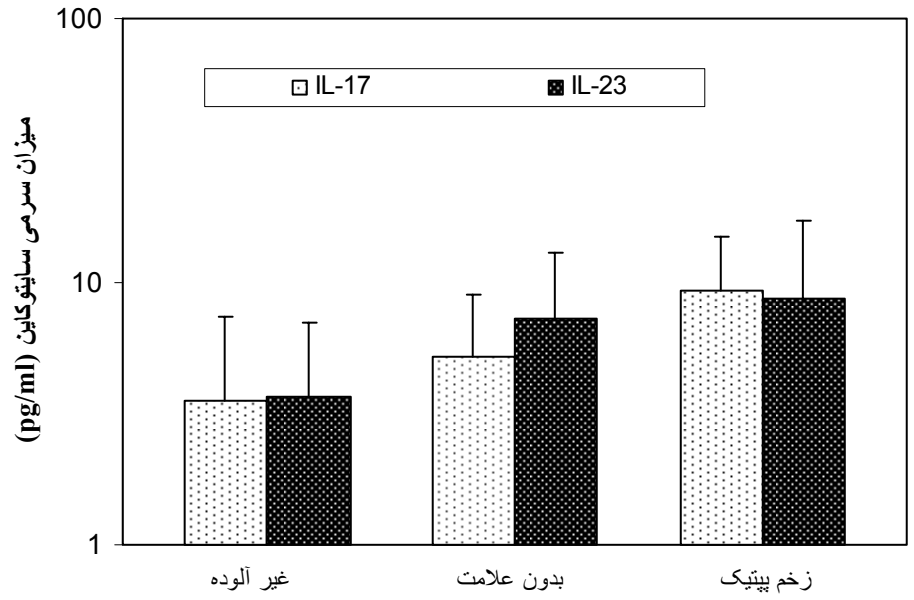
تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان که هزینه اجرای این طرح را فراهم کردند و از جناب آقای احمدرضا صیادی بخاطر همکاری در آنالیز آماری نتایج و همچنین سرکار خانم منصوره نبی زاده بخاطر همکاری در نمونه گیری تشکر و قدردانی می نمایند.

www.SID.ir

Archive of SID

نمودار 1: مقادیر سرمی IL-17 و IL-23 در بیماران مبتلا به زخم پپتیک، افراد بدون علامت و افراد غیر آلوده



References

1- Siavoshi F, Malekzadeh R, Daneshmand M, Ashktorab H. *Helicobacter pylori endemic and gastric disease*. Dig Dis Sci. 2005; 50:2075-2080.

2- Bourke B. *Will treatment of Helicobacter pylori infection in childhood alter the risk of developing gastric cancer?.* Can J Gastroentrol. 2005; 19:409-411.

3- Jafarzadeh A, Rezayati MT, Nemati M. *Specific serum immunoglobulin G to H pylori and CagA in healthy children and adults (south-east of Iran).* World J Gastroenterol. 2007; 13(22):3117-3121.

4- Shimizu T, Haruna H, Ohtsuka Y, Kaneko K, Gupta R, Yamashiro Y. *Cytokines in the gastric mucosa of children with Helicobacter pylori infection.* Acta Paediatr. 2004;93(3):322-326.

5- Bayraktaroglu T, Aras AS, Aydemir S, Davutoglu C, Ustundag Y, Atmaca H, Borazan A. *Serum levels of tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6 and interleukin-8 are not increased in dyspeptic patients with Helicobacter pylori-associated gastritis*. Mediators Inflamm. 2004;13(1):25-28.

6- Cheng KS, Tang HL, Chou FT. *Serum IL-8 as a possible marker for determining the status of Helicobacter pylori infection in patients with untreated and treated peptic ulcer.* Adv Ther. 2004;21(1):39-46.

7- Romagnani S. *Human Th17 cells*. Arthritis Res Ther. 2008;10(2):206.

8- Gaffen SL. *An overview of IL-17 function and signaling*. Cytokine. 2008; 43: 402–407

9- Rutitzky LI, Lopes da Rosa JR, Stadecker MJ. *Severe CD4 T cell-mediated immunopathology in murine schistosomiasis is dependent on IL-12p40 and correlates with high levels of IL-17*. J Immunol 2005;175:3920–6.

10- Zelante T, De Luca A, Bonifazi P, Montagnoli C, Bozza S, Moretti S, et al. *IL-23 and the Th17 pathway promote inflammation and impair antifungal immune resistance.* Eur J Immunol 2007;37:2695–706.

11- Kramer J, Gaffen S. *Interleukin-17: a new paradigm in inflammation, autoimmunity and therapy.* J Periodontol 2007;78:1083–1093.

12- Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. *Th17 cells in human disease*. Immunol Rev. 2008; 223: 87-113.

13- Garrett-Sinha LA, John S, Gaffen SL. *IL-17 and the Th17 lineage in systemic lupus erythematosus.* Curr Opin Rheumatol. 2008; 20(5):519-525.

14- Maloy KJ. *The Interleukin-23/Interleukin-17 axis in intestinal inflammation*. 2008; J Inter Med. 263: 584–590.

15- Song C, Luo L, Lei Z, Li B, Liang Z, Liu G, Li D, Zhang G, Huang B, Feng ZH. *IL-17-producing alveolar macrophages*

www.SID.ir

Archive of SID

mediate allergic lung inflammation related to asthma. J Immunol. 2008; 181(9):6117-6124.
16- Langrish CL, Chen Y, Blumenschein WM, Mattson J, Basham B, Sedgwick JD , et al**.** IL-23 drives a pathogenic T cell population that induces autoimmune inflammation. J Exp Med. 2005; 201:233–240.
17- Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, Gavrieli M, Murphy KM. *Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties*. Immunity. 2006; 24:677–688.
18- Kastelein RA, Hunter CA, Cua DJ. *Discovery and biology of IL-23 and IL-27: related but functionally distinct regulators of inflammation.* Annu Rev Immunol 2007; 25: 221–242.
19- Caruso R, Pallone F, Monteleone G. *Emerging role of IL-23/IL-17 axis in H pylori –associated pathology.* World J Gastroenterol. 2007; 13(42): 5547-5551.
20- Wu Q, Martin RJ, Rino JG, Breed R, Torres RM, Chu HW. *IL-23-dependent IL-17 production is essential in neutrophil recruitment and activity in mouse lung defense against respiratory Mycoplasma pneumoniae infection*. Microbes Infect. 2007; 9: 78–86.
21- Kolls JK, Lindén A. *Interleukin-17 family members and inflammation*. Immunity. 2004; 21(4):467-76.
22- Hue S**,** Ahern P**,** Buonocore S, Kullberg MC, Cua DJ, McKenzie BS, Et al. *Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation*. J Exp Med. 2006; 203: 2473–2483.
23- Mitchell P, Germain C, Fiori PL, Khamri W, Foster GR, Ghosh S, Lechler RI, Bamford KB, Lombardi G. *Chronic exposure to Helicobacter pylori impairs dendritic cell function and inhibits Th1 development*. Infect Immun. 2007;75(2):810-819.
24- D'Elios MM, Amedei A, Cappon A, Del Prete G, de Bernard M. *The neutrophil-activating protein of Helicobacter pylori (HPNAP) as an immune modulating agent*. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2007; 50: 157-164.
25- Amedei A, Cappon A, Codolo G, Cabrelle A, Polenghi A, Benagiano M, Tasca E, Azzurri A, D'Elios MM, Del Prete G, de Bernard M. *The neutrophil-activating protein of Helicobacter pylori promotes Th1 immune responses. J Clin Invest* 2006; 116: 1092-1101.
26- Kawaguchi M, Adachi M, Oda N, Kokubu F, Huang SK. *IL-17 cytokine family*. J Allergy Clin Immunol 2004;114(6):1265-1273.

www.SID.ir