

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

Saba MA¹, Akbari H^{2,3}, Banihashemian SM⁴, Jazayeri H³, Talaei SA⁵, Banihashemian SSH^{6*}, Ghaforian S⁷

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 Septamber, 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 اینترلوکین ۴ و IgE با شدت بیماری در مبتلایان به آسم آلرژیک

محمدعلی صبا^۱، حسین اکبری^{۲،۳}، سیده معصومه بنی‌هاشمیان^۴، هدی جزایری^۵، سید علیرضا طلائی^۶، سید شهاب‌الدین بنی‌هاشمیان^{۷*}، سمیرا غفوریان^۸

خلاصه:

سابقه و هدف: یکی از میانجی‌های التهابی مهم اینترلوکین 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 ایمنی آلرژیک با توجه به توانایی خود برای جلوگیری از آپوپتوز لنفوسیت‌های T دارد. به علاوه، اینترلوکین ۴ در تمایز سلول‌های لنفوسیت و تولید سیتوکین‌ها و IgE نقش دارد. این مطالعه به منظور بررسی رابطه‌ی بین سطح سرمی اینترلوکین ۴ و IgE با شدت بیماری آسم در مبتلایان به آسم آلرژیک است.

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

نتایج: بین میانگین سطح اینترلوکین 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 اینترلوکین 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 رابطه‌ی مشاهده نمی‌شود.

واژگان کلیدی: آسم، اینترلوکین ۴، ایمونوگلوبولین E

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

مقدمه

در حالی که انواع سلول‌های التهابی نقش مهمی در آسم بازی می‌کنند، ائوزینوفیل‌ها به‌طور کلاسیک به‌عنوان بخشی از رایج‌ترین الگوی بافت شناسی شناخته شده‌اند. نقش دقیق ائوزینوفیل‌ها و اهمیت آنها مورد بحث باقی مانده است. ماست سل‌ها و بازوفیل‌ها، هنگامی که توسط آلرژن ناشی از انتشار IgE از پلاسما سل‌ها تحریک می‌شوند، میانجی‌هایی مانند TNF- α و GM-CSF و IFN- α و اینترلوکین ۱، ۲، ۳ و ۴ را آزاد می‌کنند که منجر به انقباض برونش‌ها و به‌کارگیری سایر سلول‌های التهابی مانند نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌های T، ماکروفاژها و آزادسازی میانجی‌های التهابی می‌شوند [۱-۳]. یکی از واسطه‌های التهابی مهم اینترلوکین ۴ می‌باشد. IL-4 بیان eotaxin و سایر سایتوکاین‌های التهابی از فیبروبلاست را افزایش می‌دهد که ممکن است به التهاب ریه و تغییر شکل راه‌های هوایی در آسم مزمن کمک کند [۴]. از طریق تعامل VCAM-1، IL-4 قادر به هدایت مهاجرت لنفوسیت‌های T، مونوسیت‌ها، بازوفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها 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، اینترلوکین ۴ سایتوکاینی مشتق شده از

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 ۴۰۰۰ مرگ در هر سال به‌علت آسم رخ می‌دهد [۱]. پاتوژنز آسم به درستی شناخته نشده است، ولی از واسطه‌های شیمیایی اصلی آسم می‌توان از ماست سل‌ها، بازوفیل‌ها و پلاکت‌ها که منابع مهم ترشح هیستامین، لوکوترین‌ها، و پروستاگلاندین‌ها هستند را نام برد [۱].

^۱ استادیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۲ دانشجوی دکتری، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۳ مربی، مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۴ دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۵ پزشک عمومی، مرکز تحقیقات تروما، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۶ دانشجوی دکتری علوم اعصاب، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۷ دستیار، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۸ پزشک عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

* نشانی نویسنده مسئول:

گروه داخلی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کاشان

دوره‌نویس: ۰۳۶۱ ۵۵۵۸۹۰۰

تلفن: ۰۹۱۱۱۹۳۳۳۷۵

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 [۱۳،۱۲] و هم‌چنین شیوع آسم در منطقه و با در نظر گرفتن امکانات استراتژیک طرح تحقیقاتی مصوب در دانشگاه، تعداد ۱۸۰ نفر (۱۱۰ نفر به‌عنوان مورد و ۷۰ نفر به‌عنوان شاهد) به‌عنوان 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، به‌صورت تصادفی انتخاب شدند. شدت آسم بیماران بر اساس علائم 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 $FEV1 > 80\%$ داشتند، افراد مبتلا به آسم پایدار متوسط بیش از ۱ بار در هفته حمله شبانه داشته و یا هر روز حمله داشتند و یا $FEV1: 60-80\%$ داشتند. و افراد مبتلا به آسم پایدار شدید حملات روزانه مداوم و یا حملات شبانه فراوان داشتند و یا $FEV1 < 60\%$ داشتند. از تمامی بیماران و افراد سالم ۵ سی‌سی نمونه‌ی خون وریدی گرفته شده و به آزمایشگاه فرستاده شد. در آزمایشگاه سطح ایمونوگلوبین E با کیت IgE ELISA (Pishtaz Teb) و سطح سرمی اینترلوکین ۴ با کیت IDELSI™ استاندارد 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 اینترلوکین ۴ در دو گروه مورد و شاهد مطالعه محاسبه گردیده و در سطح یک متغیره آزمون‌های t و 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 ایمونوگلوبین E بر اینترلوکین ۴ تعیین گردید.

نتایج

از ۱۸۰ فرد مورد مطالعه ۷ بیمار به‌علت عدم مراجعه و پیگیری و ۱۲ بیمار به‌علت معیارهای اسپرومتری 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

لنفوسیت‌های T و ماست سل‌ها است که باعث شروع سنتز IgE 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 پیش التهابی توسط ماکروفاژهای آلوئولار (AMS) در افراد سالم نیز گزارش شده است [۶]. فعالیت بیولوژیکی ضروری IL-4 در توسعه التهاب آلرژیک توانایی تمایز ساده و بی تکلف T کمکی نوع صفر (TH0) به TH2 می‌باشد [۴]. IL-4 نقش مهمی در پاسخ ایمنی آلرژیک با توجه به توانایی خود برای جلوگیری از آپوپتوز لنفوسیت‌های T دارد. فعال‌سازی این سلول‌ها موجب تکثیر سریع و ترشح سایتوکاین‌ها می‌شود. در غیاب سیگنال مناسب، لنفوسیت‌های T کمکی فعال به سرعت آپوپتوز و حذف می‌شوند [۷]. IL-4 در لاواژ برونکو آلوئولار و سرم افراد آلرژیک 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 انوزینوفیل خلط شده است [۱۰]. IL-4 می‌تواند باعث التهاب راه هوایی از طریق القاء بیان مولکول چسبندگی سلول عروقی-۱ (VCAM-1) در سلول‌های اندوتلیال 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 پروموتور IL-4 تغییر کرده و ایجاد فنوتیپ‌های مختلف کند [۴، ۱۱]. IL-4 باعث تحریک تکثیر سلول‌های B، تعویض isotype از IgM به تولید IgE در لنفوسیت‌های B و تمایز فنوتیپ TH 2 بر روی سلول‌های T شده و در نتیجه نقش مهمی در القا و نگهداری آلرژی بازی می‌کند. تحریک IL-4 می‌تواند واکنش‌های ماست سل‌ها 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 اینترلوکین ۴ و ایمونوگلوبین E با شدت بیماری در مبتلایان به آسم آلرژیک بپردازیم.

مواد و روش‌ها

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

متوسط (۲۵/۴۷ درصد) و پایدار شدید (۲۱/۷۴ درصد) قرار گرفتند و ۵۹ نفر در گروه کنترل بودند. گروه مورد شامل ۵۱ بیمار مذکر و ۵۱ بیمار مونث با متوسط سنی $37/4 \pm 12/9$ بود و گروه کنترل شامل ۴۲ مذکر و ۱۷ مونث با متوسط سنی $27/8$ بود. ۷۰ بیمار غیر نرمال و ۳۲ بیمار نرمال بودند. از بین بیماران دارای فنوتیپ نرمال ۲۵ درصد دارای سطح معنی‌داری از ایتنرلوکین ۴ و ۷۵ درصد فاقد این سطح بودند و از بیماران غیر نرمال $84/3$ درصد فاقد سطح معنی‌داری از ایتنرلوکین ۴ بودند. بر اساس این یافته‌ها، بیماران آسماتیک با فنوتیپ غیر نرمال دارای سطح ایتنرلوکین غیرطبیعی‌تری هستند. با این حال، این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار نمی‌باشد ($P=0/264$) (جدول شماره ۱). میانگین سطح ایتنرلوکین ۴ در گروه سنی ۱۵-۳۴ سال $123/1 \pm 128$ و در گروه سنی بالای ۵۵ سال و بالاتر $247/5 \pm 287/19$ پیکو گرم در میلی لیتر سرم بود که این یافته‌ها نشان می‌دهد با افزایش سن سطح ایتنرلوکین ۴ افزایش می‌یابد؛ البته این ارتباط نیز معنی‌دار نبود ($P=0/062$). میانگین سطح ایتنرلوکین ۴ در جنس مذکر

در جنس مونث $191/6 \pm 289$ و در جنس مونث $150/4 \pm 188$ پیکو گرم در میلی لیتر سرم بود که نشان‌دهنده میزان بالاتری از میزان ایتنرلوکین در جنس مذکر است؛ این رابطه از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/863$). میانگین و انحراف معیار با افزایش سن کاهش یافت؛ به طوری که میانگین سطح IgE گروه سنی ۱۵-۳۴ سال $388/3$ و از گروه بالای ۵۵ 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 مذکر 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 ایتنرلوکین 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 بیش‌ترین سطح آن در فنوتیپ پایدار شدید به میزان $320/4 \pm 746/2$ واحد در میلی لیتر سرم بود که دارای ارتباط معنی‌دار نبود ($P=0/847$) (جدول شماره ۳).

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

نوع آسم	غیر نرمال	نرمال	جمع	P
نرمال	۸۷(۲۵)	۲۴(۷۵)	۳۲(۱۰۰)	
غیر نرمال	۱۱(۱۵/۷)	۵۹(۸۴/۳)	۷۰(۱۰۰)	۰/۲۶۴
جمع	۱۹(۱۸/۶)	۸۳(۸۱/۴)	۱۰۲(۱۰۰)	

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

متغیر	جنس			P
	مونث	مذکر	سن	
IL4	تعداد	۹۲	۶۹	۰/۸۶۳
	$\bar{X} \pm SD$	$150/4 \pm 188$	$191/6 \pm 289$	
IgE	تعداد	۵۰	۳۷	۰/۱۲۳
	$\bar{X} \pm SD$	$183/4 \pm 239$	$388/3 \pm 842$	

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

متغیر فنوتیپ	ایتنرلوکین ۴	P	IgE	P
پایدار خفیف	$166/15 \pm 175/22$		$305/2 \pm 678/9$	
پایدار متوسط	$217/34 \pm 287/27$		$241/9 \pm 455/3$	
پایدار شدید	$249/14 \pm 335/14$	۰/۰۰۲	$320/4 \pm 746/2$	۰/۸۴۷
کنترل	$74/4 \pm 65/4$		-	
جمع	$162/31 \pm 229/81$		$258/6 \pm 591/6$	

بحث

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 طبقه‌بندی بیماران باشد. میانگین سطح IgE در این مطالعه اگرچه با افزایش شدت آسم از متوسط به شدید افزایش یافت، ولی از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/847$). در یک مطالعه دیگر سطح متوسط لگاریتم IgE در بیماران آسماتیک $3/11 \pm 0/05$ و در گروه کنترل $1/70 \pm 0/23$ بوده است که تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود داشت و بر اساس میزان خط برش در 1000 IU/ml به گروه‌های شدید و خفیف تا متوسط تقسیم شدند که میزان IgE در فنوتیپ شدید $3/836/28 \pm 2147/3$ و در فنوتیپ خفیف تا متوسط $239/33 \pm 270/07$ بود [۲۴] که همانند مطالعه حاضر سطح آن با افزایش شدت آسم افزایش یافته است. در مطالعه Humbert و همکاران بیان mRNA IL-4 در افراد با آسم نرمال به‌طور مثبت با غلظت IgE مرتبط می‌باشد، ولی بیان آن در بیماران با علائم شدید بیش‌تر نبوده است [۲۵]. در مطالعه Cho و همکاران سطح IgE در گروه کنترل $1/36 \pm 0/77$ و در گروه افراد آسماتیک $2/18 \pm 0/71$ بود که از نظر آماری معنی‌دار بود ولی ارتباطی بین پلی‌مورفیسم اینترلوکین ۴ و سطح IgE یافت نشد [۲۶]. در مطالعه امیرزرگر و همکاران ۴۸ بیمار (۸۱/۴ درصد) دارای فنوتیپ خفیف و ۱۱ بیمار (۱۸/۶ درصد) دارای فنوتیپ متوسط بودند. سطح IgE در بیماران با فنوتیپ آسم خفیف و متوسط به ترتیب، $221/09$ IU/ml و $174/22$ بود که تفاوت آماری معنی‌داری 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 معنی‌داری برای این تقسیم‌بندی وجود ندارد.

نتیجه‌گیری

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

تشکر و قدردانی

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

سطوح بالای IL-4، یک کوفاکتور ضروری برای تولید ایمنوگلوبولین E است که در بیماران آسمی یافت می‌شود. یکی از اولین مطالعات اندازه‌گیری غلظت سیتوکین 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 [۱۴-۱۲]. Robinson و همکاران [۱۵] نیز افزایش بیان اینترلوکین ۴ و ۵ را در لایه‌های برونشیا افراد با آسم آلرژیک نشان دادند، در حالی‌که مطالعه دیگری نشان داد تفاوتی در تولید این اینترلوکین‌ها بین افراد آسماتیک و غیر آسماتیک وجود ندارد [۱۶]. در مطالعه‌ای از Olivenstein و همکاران میزان سلول‌های بیان‌کننده اینترلوکین ۴، $3/83 \pm 3/46$ درصد در بیماران آسمی در مقابل $0/21 \pm 0/35$ درصد در افراد کنترل بوده است که در این مورد رابطه معنی‌داری وجود داشته است [۱۷]. تجویز نیولایز شده IL-4 به بیماران مبتلا به آسم خفیف منجر به افزایش قابل توجهی در پاسخ راه هوایی همراه با افزایش تعداد ائوزینوفیل 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 بیش‌تری از سلول‌های T تولید کننده IL-4 نسبت به افراد سالم هستند [۱۹]. به‌علاوه، نشان داده شده است که کلون سلول T تولید شده از لنفوسیت‌های خون بند ناف نوزاد با پدر و مادر نرمال تولید غلظت بیش‌تری IL-4 نسبت به لنفوسیت‌های نوزادان با والدین غیر نرمال دارد [۲۰] که البته در این مطالعه در بیماران غیر نرمال سطح اینترلوکین ۴ بالاتری وجود داشت ولی ارتباط معنی‌داری نبود ($P=0/264$). اگرچه در مطالعه حاضر میانگین سطح اینترلوکین ۴ با افزایش سن افزایش یافت، اما این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/06$). همچنین، سطح IgE با افزایش سن کاهش یافت که از نظر آماری دارای ارتباط معنی‌دار نبود ($P=0/348$). سطح اینترلوکین ۴ و سطح IgE با جنس نیز رابطه معنی‌داری نداشت (به ترتیب $P=0/863$ و $P=0/123$). اگرچه اینترلوکین ۴ برای تمایز سلول‌های لنفوسیت و تولید IgE ضروری است، ولی به نظر می‌رسد عوامل دیگری علاوه بر آسم و آتوبی در افزایش سن باعث بالا رفتن سطح اینترلوکین ۴ باشد. در مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که بیان اینترلوکین 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 اینترلوکین ۴ در ۱۸ ماهگی با بروز بیماری‌های نرمال در سن ۶ سالگی همراه است [۲۲]. این ۳ مطالعه افزایش اینترلوکین ۴ هم‌زمان با افزایش سن و بروز بیماری‌های نرمال را نشان می‌دهد

قدردانی می‌گردد.

پزشکی کاشان به شماره ۸۹۶۶ پرداخت شده است. بدین وسیله 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-a synergize to enhance eosinophil survival [abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: A239.
- [6] Chanez 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, Poulter 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 decreased interferon- γ 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 gamma delta 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] Chanez 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 Invest Allergol Clin Immunol* 2009; 19(6): 433-8.