Journal of Ilam University of Medical Sciences

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

Evaluation of Interleukin-38 Serum Levels in Patients with Placenta Accreta

Enayat Anvari [1], Moslem Ahmadi [2], Masoume Naseri [1], Najmeh Rokhtabnak [2], Atefe Ghamar Talepoor [2], Mohammad Ali-Hassanzadeh [3], Behrouz Gharesi-Fard [2,4*], Kurosh Kalantar [2*]

[1] Dept of physiology, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
[2] Dept of Immunology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
[3] Dept of Immunology, School of Medicine, Jiroft University of Medical Sciences, Jiroft, Iran
[4] Infertility Research Center, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Article Info

Article type:
Research Article

Article History:
Received: Feb. 16, 2026
Received in revised form: Apr. 11, 2026
Accepted: May. 6, 2026
Published Online: Jul. 27, 2026

**** Correspondence to:***
Behrouz Gharesi-Fard
Kurosh kalantar
Dept of Immunology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Email:
gharesifb@sums.ac.ir
kalantark@sums.ac.ir

A B S T R A C T

Introduction: Placenta accreta is one of the life-threatening pregnancy-related disorders. Placenta accreta is generally described by extreme placentation and penetration of the placenta into the myometrium. There are increasing data regarding the role of the immune system in the induction of placenta accreta. IL-38 is a recently introduced member of the IL-1 cytokine family, which may play a role in the regulation of inflammatory response. This study aimed to investigate the serum level of IL-38 in patients complicated with placenta accreta.

Materials & Methods: A total of 50 women, including 23 women with placenta accreta, 13 healthy pregnant women, and 14 non-pregnant women, were enrolled in this study. Clinical and demographic data were recorded for all cases. The quantitative serum levels of IL-38 were measured using the ELISA method.

Results: The serum levels of IL-38 were significantly higher in non-pregnant cases compared to women complicated with placenta accreta as well as normal pregnant women (62.88±23.58 vs. 25.41±26.84 and 10.04±7.22, respectively; p-value < 0.001 for both comparisons), while there were no statistical differences between normal pregnant women and women diagnosed with placenta accreta regarding IL-38 serum levels (p = 0.2).

Conclusion: Based on the results of the present study, the lower levels of IL-38 in the patients with placenta accreta indicate the lack of compensatory response toward the high level of angiogenesis stimuli and trophoblast invasion during this disease.

Keywords: Interleukin-38, Pregnancy, Placenta accreta

Cite this paper: Anvari E, Ahmadi M, Naseri M, Rokhtabnak N, Ghamar Talepoor A, Ali-Hassanzadeh M, et al. Evaluation of Interleukin-38 Serum Levels in Patients with Placenta Accreta. *Journal of Ilam University of Medical Sciences*. 2026;34(3):85-94.

Introduction

Placenta accreta spectrum (PAS) is one of the most serious pregnancy-related disorders and represents a major cause of severe maternal morbidity and mortality due to massive obstetric hemorrhage, hysterectomy, and other life-threatening complications (1). The condition is characterized by abnormal adherence and invasion of placental villi into the myometrium, primarily resulting from defective decidualization at the implantation site (2). Although previous uterine surgery and placenta previa are well-established risk factors, growing evidence suggests that dysregulation of the maternal immune system and inflammatory pathways may also contribute to the pathogenesis of placenta accreta (2,3). Cytokines of the interleukin-1 (IL-1) family play essential roles in regulating immune responses, tissue remodeling, and placental development (3). Interleukin-38 (IL-38), a recently identified anti-inflammatory cytokine belonging to the IL-1 family, has attracted increasing attention because of its potential role in modulating inflammatory responses and maintaining immune

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

© The Author(s)

homeostasis (4). However, its involvement in placenta accreta has not been adequately investigated (5). Therefore, the present study aimed to evaluate serum IL-38 levels in women with placenta accreta and compare them with healthy pregnant and non-pregnant women.

Methods

This case-control study included a total of 50 women divided into three groups: 23 patients diagnosed with placenta accreta, 13 healthy pregnant women with uncomplicated pregnancies, and 14 healthy non-pregnant women serving as controls. Clinical characteristics and demographic information were collected for all participants. Peripheral blood samples were obtained, and serum IL-38 concentrations were quantitatively measured using a commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Statistical analyses were performed to compare IL-38 levels among the study groups, with a p-value of less than 0.05 considered statistically significant.

Results

The analysis demonstrated that serum IL-38 concentrations were significantly higher in non-pregnant women than in both healthy pregnant women and patients with placenta accreta (62.88 ± 23.58 pg/mL versus 10.04 ± 7.22 pg/mL and 25.41 ± 26.84 pg/mL, respectively; $p < 0.001$ for both comparisons). Although IL-38 levels appeared numerically higher in women with placenta accreta than in normal pregnant women, this difference did not reach statistical significance ($p = 0.20$). These findings indicate that pregnancy itself is associated with a substantial reduction in circulating IL-38 levels, while the presence of placenta accreta does not significantly alter IL-38 concentrations beyond the physiological changes observed during normal pregnancy.

Conclusion

The findings of this study suggest that circulating IL-38 levels are markedly reduced during pregnancy and remain low in women with placenta accreta. Considering the anti-inflammatory properties of IL-38, its decreased expression may reflect an inadequate compensatory immunoregulatory response to the excessive trophoblast invasion, abnormal placental implantation, and enhanced angiogenic activity characteristic of placenta accreta. Although no significant difference was observed between normal pregnancy and placenta accreta, the overall reduction in IL-38 supports the hypothesis that impaired regulation of inflammatory pathways may contribute to the disease process. Further studies involving larger patient populations and mechanistic investigations are warranted to clarify the biological role of IL-38 in placental development and to determine whether this cytokine could serve as a potential biomarker or therapeutic target in placenta accreta spectrum disorders.

Authors' Contribution

Conceptualization, Methodology, Visualization, Supervision: KK; Validation: BGF; Formal Analysis, Resources: MAH; Investigation, Data Curation: MN, NR, AGT; Software: MA; Writing–Original Draft Preparation, Writing–Review & Editing, Project Administration: EA.

Ethical Statement

This study was approved by the Ethics Committee of Ilam University of Medical Sciences (IR.MEDILAM.REC.1399.215). The authors avoided data fabrication, falsification, plagiarism, and misconduct.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

The authors gratefully acknowledge the financial support from Ilam University of Medical Sciences.

Acknowledgment

The present article was extracted from the doctoral thesis in general medicine. thesis written by Masoume Naseri. The authors thank the all of participants and persons who help in this project.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام

شاپای چاپی : ۱۵۶۳-۴۷۲۸

شاپای الکترونیک : ۲۵۸۸-۳۱۳۵

بررسی سطح سرمی اینترلوکین ۳۸ در بیماران مبتلا به چسبندگی جفتی

عنایت انوری [۱]، مسلم احمدی [۲]، معصومه ناصری [۱]، نجمه رخ تابناک [۲]، عاطفه قمر طالع پور [۲]، محمد علی حسن زاده [۳]، بهروز غارثی فرد [۲و۴*]، کوروش کلانتر [۲*]

[۱] بخش فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

[۲] بخش ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

[۳] بخش ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جیرفت، جیرفت، ایران

[۴] مرکز تحقیقات ناباروری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۱/۲۷

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۵/۰۱/۲۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۲/۱۶

تاریخ انتشار: ۱۴۰۵/۰۵/۰۵

نویسنده مسئول:

بهروز غارثی فرد

کوروش کلانتر

بخش ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

Email:

gharesifb@sums.ac.ir

kalantark@sums.ac.ir

چکیده

مقدمه: چسبندگی جفتی یکی از اختلالات تهدیدکنندهٔ زندگی مرتبط با بارداری است که با لانه‌گزینی بیش‌ازحد جفت و نفوذ غیرطبیعی آن به لایهٔ عضلانی رحم (میومتر) مشخص می‌شود. شواهد رو به افزایشی نقش دستگاه ایمنی را در بروز این اختلال نشان می‌دهند. اینترلوکین-۳۸ (IL-38) یکی از اعضای تازه‌شناسایی‌شدهٔ خانوادهٔ سیتوکین‌های IL-1 است که ممکن است در تنظیم پاسخ‌های التهابی نقش داشته باشد. هدف این مطالعه بررسی سطح سرمی IL-38 در بیماران مبتلا به چسبندگی جفتی و نقش آن در این اختلال بود.

مواد و روش‌ها: درمجموع، ۵۰ زن شامل ۲۳ زن مبتلا به چسبندگی جفتی، ۱۳ زن باردار سالم و ۱۴ زن غیرباردار در این مطالعه شرکت کردند. اطلاعات بالینی و جمعیت‌شناختی همهٔ شرکت‌کنندگان ثبت شد. سطح کمی IL-38 در سرم با استفاده از روش الایزا (ELISA) اندازه‌گیری گردید.

یافته‌های پژوهش: سطح سرمی IL-38 در زنان غیرباردار، به‌طور معنی‌داری بالاتر از زنان مبتلا به چسبندگی جفتی و همچنین زنان باردار سالم بود (به‌ترتیب ۶۲/۸۸±۲۳/۵۸ در مقابل ۲۵/۴۱±۲۶/۸۴ و ۱۰/۰۴±۷/۲۲). برای هر دو مقایسه P<0.001 بود. بااین‌حال، تفاوت معنی‌داری میان زنان باردار سالم و زنان مبتلا به چسبندگی جفتی از نظر سطح سرمی IL-38 مشاهده نشد (P=0.2).

بحث و نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، کاهش سطح IL-38 در بیماران مبتلا به چسبندگی جفتی می‌تواند نشان‌دهندهٔ نبودِ پاسخ جبرانی مناسب در برابر افزایش محرک‌های آنژیوژنز و تهاجم تروفوبلاست در این بیماری باشد.

واژه‌های کلیدی: اینترلوکین-۳۸، بارداری، چسبندگی جفتی

استناد: انوری عنایت،احمدی مسلم، ناصری معصومه، رخ‌تابناک نجمه، قمرطالع‌پور عاطفه، علی‌حسن‌زاده محمد و دیگران. بررسی سطح سرمی اینترلوکین ۳۸ در بیماران مبتلا به چسبندگی جفتی. *مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام*، مرداد ۱۴۰۵؛ (۳)۳۴ : ۹۴-۸۵.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

CC BY NC

مقدمه

چسبندگی جفتی یک اختلال خطرناک بارداری است که با نفوذ غیرطبیعی جفت به عضلهٔ رحم همراه است و می‌تواند باعث پارگی رحم و خونریزی شدید هنگام زایمان شود. (۱). شیوع چسبندگی جفتی در سال‌های اخیر افزایش یافته و از حدود ۰/۰۸ درصد، به بیش از ۳ درصد رسیده است. مهم‌ترین عامل خطر آن سزارین است و عواملی مانند IVF و کورتاژ نیز خطر ابتلا را افزایش می‌دهند. مطالعات نشان داده‌اند که عواملی مانند افزایش فاکتورهای آنژیوژنیک، تقویت تکثیر سلولی، فعال شدن گیرنده‌های تیروزین کیناز و کاهش آپوپتوز در ایجاد چسبندگی جفتی نقش دارند. بااین‌حال، پاتوژنز دقیق این بیماری هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است (۲).

دستگاه ایمنی در بارداری به‌صورت پویا تنظیم می‌شود. در ابتدا پاسخ Th1 برای لانه‌گزینی غالب است؛ سپس در میانهٔ بارداری پاسخ Th2 و Treg برای حفظ جنین افزایش می‌یابد و در اواخر بارداری، مجدداً پاسخ Th1 برای شروع زایمان فعال می‌شود (۳). اختلال در تعادل دستگاه ایمنی می‌تواند به عوارض بارداری منجر شود و برخی شواهد نقش افزایش سلول‌های T تنظیمی را در پاتوژنز چسبندگی جفتی نشان داده‌اند (۲).

علاوه بر سلول‌های ایمنی، سایر اجزای دستگاه ایمنی مانند سیتوکین‌ها نیز نقش مهمی در دوران بارداری دارند. سیتوکین‌ها به‌صورت شبکه‌ای عمل می‌کنند تا پاسخ ایمنی کنترل‌شده و متعادلی را در طول بارداری طبیعی حفظ نمایند. مطالعات متعدد اهمیت سیتوکین‌ها را در موفقیت بارداری و همچنین اختلال در شبکهٔ سیتوکینی را در عوارض بارداری نشان داده‌اند (۵، ۴). IL-38 از اعضای جدید خانوادهٔ IL-1 است که در بافت‌های مختلف بیان می‌شود و اگرچه عملکرد دقیق آن هنوز کاملاً مشخص نیست، در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک مورد توجه قرار گرفته است. در مطالعات نشان داده‌شده است که IL-38 می‌تواند تولید IL-22 و IL-17 را در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی (PBMCs) در شرایط آزمایشگاهی مهار کند (۶)؛ همچنین این سیتوکین موجب افزایش تولید IL-10 در سلول‌های T می‌گردد (۷). گزارش‌ها نشان داده‌اند که در بیماری‌های التهابی و خودایمنی مانند لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)، پسوریازیس و آرتریت روماتوئید (RA)، سطح IL-38 افزایش می‌یابد (۹، ۸). به‌نظر می‌رسد، این افزایش یک سازوکار جبرانی برای کنترل التهاب باشد؛ زیرا سطح بالاتر IL-38 با پیش‌آگهی بهتر در این بیماری‌ها همراه است (۱۰).

در زمینهٔ بارداری، اطلاعات محدودی دربارهٔ IL-38 وجود دارد و تنها یک مطالعه نشان داده است که بیان این سیتوکین در جفت زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی تغییر چشمگیری ندارد (۱۱). به‌نظر می‌رسد، سطح سرمی اینترلوکین-۳۸ در زنان مبتلا به چسبندگی جفتی در مقایسه با زنان باردار سالم کاهش می‌یابد که این کاهش ممکن است به علت نبودِ پاسخ جبرانی کافی دستگاه ایمنی در برابر تهاجم بیش‌ازحد تروفوبلاست و افزایش آنژیوژنز باشد. با توجه به نقش ضدالتهابی IL-38 و توانایی آن در مهار پاسخ‌های التهابی و آنژیوژنز، کاهش سطح این سیتوکین در بیماران مبتلا به چسبندگی جفتی می‌تواند به اختلال در تنظیم پاسخ ایمنی و افزایش تهاجم تروفوبلاست منجر شود. این یافته‌ها نشان می‌دهند که IL-38 ممکن است به‌عنوان یک عامل تنظیمی مهم در حفظ تعادل ایمنی-آنژیوژنیک در بارداری عمل کند و کاهش آن در پاتوژنز چسبندگی جفتی نقش داشته باشد.

مواد و روش‌ها

شرکت‌کنندگان و نمونه‌گیری: در این مطالعه، ۲۳ زن مبتلا به چسبندگی جفتی، ۱۳ زن باردار سالم و ۱۴ زن غیرباردار به‌عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند که به بخش‌های زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی شیراز مراجعه کرده بودند. تشخیص اولیهٔ چسبندگی جفتی از سوی متخصص زنان و با استفاده از گزارش‌های تصویربرداری MRI و سونوگرافی انجام شد. نمونهٔ سرم در سه‌ماههٔ سوم بارداری اخذ گردید. علاوه بر این، پس از انجام عمل سزارین، نمونه‌های بافت جفت که در پارافین تثبیت‌شده بودند، برای تأیید معیارهای پاتولوژیک چسبندگی جفتی بررسی شدند.

معیار ورود و خروج به مطالعه: افرادی که عوارض

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

دیگری ازجمله پره‌اکلامپسی، محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR)، دیابت بارداری، بیماری‌های التهابی یا اختلالات بافت همبند، بیماری‌های ترومبوآمبولیک، بیماری قلبی ایسکمیک، بیماری‌های عروق مغزی و یا سابقهٔ سوءمصرف دارو یا مواد داشتند، از مطالعه خارج گردیدند.

سوابق پزشکی شرکت‌کنندگان بررسی شد و اطلاعاتی ازجمله سن، تعداد بارداری‌ها، تعداد تولدهای زنده، تعداد تولدهای مرده و تعداد سقط‌ها جمع‌آوری گردید. از افراد واجد شرایط ۵ میلی‌لیتر خون محیطی گرفته شد. نمونه‌های سرم جدا گردید و برای انجام آزمایش‌های بعدی در دمای ۷۰- درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری شدند.

همهٔ شرکت‌کنندگان به‌صورت داوطلبانه در مطالعه شرکت کردند و فرم رضایت‌نامهٔ آگاهانه را امضا کردند که توسط کمیتهٔ اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز و ایلام تأییدشده بود (IR.MEDILAM.REC.1399.215).

اندازه‌گیری سیتوکین: برای اندازه‌گیری سطح سرمی IL-38 از کیت الایزا (ELISA) ساخت شرکت CUSABIO Life Sciences (ووهان، استان هونان، چین)، بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده و غلظت‌های توصیه‌شده استفاده گردید. به‌طور خلاصه، ۱۰۰ میکرولیتر از نمونه‌های سرم به چاهک‌های مربوطه اضافه شد و در دمای اتاق به مدت یک شب انکوبه گردید؛ سپس صفحه شسته شد و آنتی‌بادی نشان‌دارشده با بیوتین به چاهک‌ها افزوده و به مدت یک ساعت در دمای ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد انکوبه گردید. پس از سه بار شست‌وشو، HRP-avidin به چاهک‌ها اضافه شد و مجدداً به مدت یک ساعت در دمای ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد انکوبه گردید. پس از آن، چاهک‌ها پنج بار شسته شدند و سوبسترای TMB به آن‌ها افزوده و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد و در تاریکی انکوبه گردید. در مرحلهٔ نهایی، محلول توقف به چاهک‌ها اضافه شد و جذب نوری هر چاهک در طول‌موج ۴۵۰ نانومتر، با استفاده از دستگاه ELISA Reader اندازه‌گیری گردید. کیت الایزای استفاده‌شده حساسیت ۰/۰۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر داشت که نشان‌دهندهٔ توانایی مناسب در شناسایی مقادیر پایین IL-38 است.

تحلیل آماری: ترسیم نمودارها و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism انجام شد. برای بررسی تفاوت‌های آماری میان گروه‌های مطالعه‌شده، از آزمون Kruskal–Wallis test استفاده گردید و برای محاسبهٔ دقیق مقادیر P، اصلاح Bonferroni اعمال گردید؛ همچنین آزمون‌های همبستگی به‌منظور بررسی ارتباط احتمالی میان سطح IL-38 و متغیرهایی مانند سن، تعداد بارداری‌ها و تعداد سقط‌ها صورت گرفت. مقادیر P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شدند.

یافته‌های پژوهش

ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و بالینی همهٔ زنان شرکت‌کننده در مطالعه در جدول شمارهٔ ۱ ارائه‌شده است. همان‌طور که در جدول شمارهٔ ۱ نشان داده‌شده است، زنان مبتلا به چسبندگی جفتی در مقایسه با سایر گروه‌ها، میزان بالاتری از سابقهٔ سزارین قبلی و همچنین سن بارداری بیشتر در زمان زایمان داشتند (به‌ترتیب P<0.001 و P<0.01).

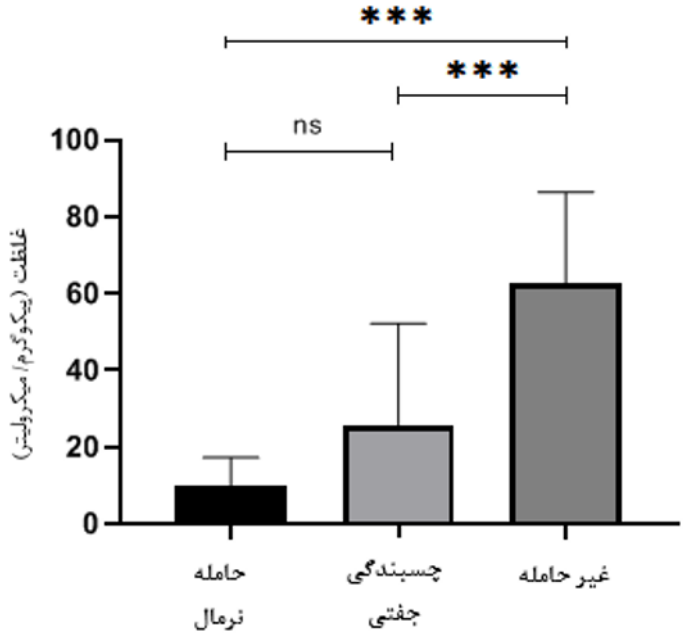
جدول شمارهٔ ۱. ویژگی های افراد مبتلا به چسبندگی جفتی و افراد سالم

ویژگی	غیر حامله (تعداد=۱۴)	حامله نرمال (تعداد=۱۳)	چسبندگی جفتی (تعداد=۲۳)	مقدار پی
سن (سال)	32±6.6	34.6±5.4	33·8±7.4	n.s.
زایمان (در هفته چندم)	-	39±0.6	36±0.8	<0.01
سقط	0	0	0.8±0.6	<0.05
تعداد نوزاد زنده متولد شده	2.3±0.7	2.4±0.8	2.83±0.6	n.s.
سابقه سزارین قبلی	0.21±0.03	0	1.72±0.5	<0.001

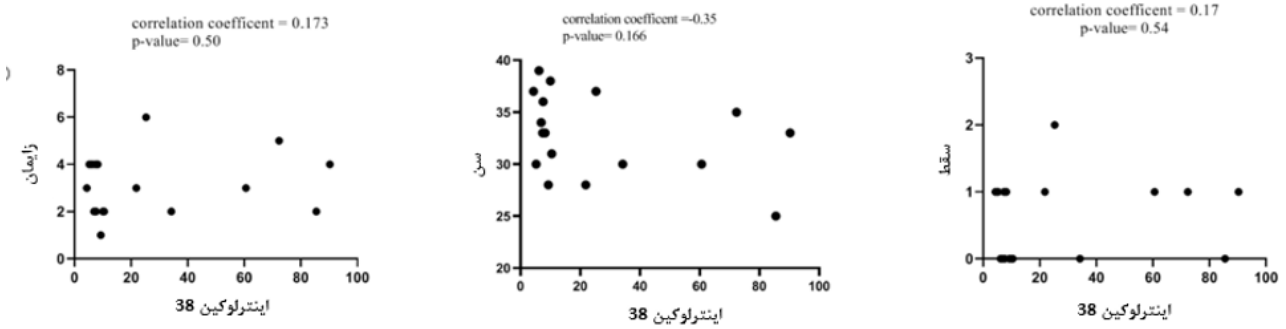
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

از میان ۲۳ زن مبتلا به چسبندگی جفتی، ۷ نفر سابقهٔ سقط داشتند، درحالی‌که هیچ‌یک از زنان باردار سالم و زنان غیرباردار سابقهٔ سقط نداشتند. همان‌طور که در شکل شمارهٔ ۱ نشان داده‌شده است، زنان غیرباردار بالاترین میانگین سطح سرمی IL-38 داشتند، درحالی‌که زنان باردار سالم کمترین سطح این سیتوکین را نشان دادند. نتایج تحلیل آماری نشان داد که سطح سرمی IL-38 در زنان غیرباردار، به‌طور معنی‌داری بالاتر از بیماران مبتلا به چسبندگی جفتی بود (میانگین ± انحراف معیار: ۲۳/۵۸±۶۲/۸۸ در مقابل ۲۵/۴۱±۲۶/۸۴؛ P<0.001)؛ همچنین در مقایسه با زنان باردار سالم نیز به‌طور معنی‌داری بیشتر بود (۲۳/۵۸±۶۲/۸۸ در مقابل ۱۰/۰۴±۷/۲۲؛ P<0.001). بااین‌حال، تفاوت سطح IL-38 میان زنان باردار سالم و زنان مبتلا به چسبندگی جفتی از نظر آماری معنی‌دار نبود (P=0.2).

نتایج آزمون‌های همبستگی در گروه مبتلا به چسبندگی جفتی نشان داد که هیچ ارتباط معنی‌داری میان سطح IL-38 و متغیرهایی مانند سن، تعداد بارداری‌ها و تعداد سقط وجود ندارد (شکل شمارهٔ ۲).



شکل شمارهٔ ۱. آنالیز مقایسه ای سطح سرمی اینترلوکین-۳۸. میانگین سطح سرمی اینترلوکین-۳۸ در سه گروه (*** نشان دهنده عدد پی کمتر از یک هزارم می باشد، ns نشان دهنده غیر معناداری است



شکل شمارهٔ ۲. ارتباط سه فاکتور سن، تعداد زایمان و تعداد سقط با سطح سرمی اینترلوکین-۳۸

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

بحث و نتیجه‌گیری

چسبندگی جفتی فرایندی پیچیده و چندعاملی است که با اتصال غیرطبیعی جفت به دیوارهٔ رحم مشخص می‌شود. این وضعیت عمدتاً ناشی از بازسازی غیرطبیعی عروق مادری، همراه با تهاجم بیش‌ازحد تروفوبلاست و افزایش فرایند آنژیوژنز است (۱۲). برخی مطالعات پیشین نشان داده‌اند که در چسبندگی جفتی، سلول‌های T تنظیمی (T-regs) و ماکروفاژها به درون لایهٔ میومتر نفوذ می‌کنند و در ناحیهٔ اتصال جفت و میومتر تجمع می‌یابند (۱۳، ۱۲). سلول‌های ایمنی قادرند، انواع مختلفی از سیتوکین‌های پیش‌التهابی و ضدالتهابی تولید کنند که در بروز اختلالات پاتولوژیک مرتبط با بارداری، ازجمله محدودیت رشد داخل رحمی، زایمان زودرس، دیابت بارداری و پره‌اکلامپسی نقش دارند (۱۴–۱۶).

به‌تازگی، سه عضو از خانوادهٔ سیتوکین‌های IL-1 شامل IL-37، IL-36Ra و IL-38 شناسایی شده‌اند که عمدتاً در تنظیم پاسخ ایمنی، دفاع میزبان و خاتمه دادن به آبشارهای التهابی یا خودایمنی نقش دارند؛ ازاین‌رو، این مولکول‌ها به‌عنوان سیتوکین‌های تعدیل‌کنندهٔ دستگاه ایمنی (immunomodulatory cytokines) شناخته می‌شوند (۱۸، ۱۷).

در مطالعهٔ حاضر، ما غلظت IL-38 را در بیماران مبتلا به چسبندگی جفتی بررسی کردیم تا اهمیت این سیتوکین در پاتوژنز این اختلال روشن‌تر شود. نتایج ما نشان داد که سطح سرمی IL-38 در زنان غیرباردار، به‌طور معنی‌داری بالاتر از بیماران مبتلا به چسبندگی جفتی و همچنین زنان باردار سالم بود. علاوه بر این، اگرچه غلظت IL-38 در بیماران مبتلا به چسبندگی جفتی نسبت به زنان باردار سالم بیشتر بود، این اختلاف به سطح معنی‌داری آماری نرسید.

در زمینهٔ چسبندگی جفتی، مطالعات محدودی به بررسی ارتباط میان این اختلال و سطح سیتوکین‌ها پرداخته‌اند. مطالعهٔ اخیر ما نشان داد که سطح سرمی TGF-β و IL-35 در بیماران مبتلا به چسبندگی جفتی، به‌طور معنی‌داری بالاتر از زنان سالم است (۱۹)؛ همچنین مطالعهٔ دیگری افزایش بیان TGF-β1 را در بافت‌های مادری جداشده از بیماران مبتلا به چسبندگی جفتی نشان داد (۲۰). افزون بر این، پژوهش دیگری افزایش نسبت سلول‌های T تنظیمی CD25+ را در نمونه‌های چسبندگی جفتی گزارش کرد که بیان‌کنندهٔ نقش مهم این سلول‌ها در تنظیم تهاجم تروفوبلاست است (۲۱).

علاوه بر این، مطالعات آزمایشگاهی متعددی افزایش سطح سرمی و بیان mRNA مربوط به IL-38 را در بیماری‌های خودایمنی و التهابی مانند آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتماتوز سیستمیک، بیماری کرون، پسوریازیس و بیماری‌های قلبی‌عروقی گزارش کرده‌اند. نکتهٔ قابل‌توجه این است که افزایش سطح IL-38 با پیش‌آگهی بهتر و بهبود وضعیت بیماری همراه بوده است (۲۶–۲۲)؛ همچنین نشان داده‌شده است، سطح IL-38 در پرزهای کوریونی، شریان ناف و ورید ناف در زنان مبتلا به دیابت بارداری، نسبت به زنان سالم افزایش می‌یابد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که تولید IL-38 در این بافت‌ها ممکن است با مهار التهاب موضعی، در کنترل پاسخ‌های التهابی مرتبط با دیابت بارداری نقش داشته باشد (۲۷).

همچنین گزارش‌شده است، IL-38 در جفت زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی و زنان باردار سالم تولید می‌شود، هرچند تفاوت معنی‌داری میان این دو گروه مشاهده نشده است. این موضوع از این فرضیه حمایت می‌کند که IL-38 ممکن است در شرایط ایمنی‌پاتولوژیک موضعی پره‌اکلامپسی، نقش تنظیمی داشته باشد و با محدود کردن پاسخ‌های التهابی ماکروفاژها، به کنترل التهاب کمک کند (۲۸، ۱۷). درمجموع، این یافته‌ها نشان می‌دهند که IL-38 احتمالاً به‌عنوان بخشی از یک حلقهٔ بازخوردی تنظیمی عمل می‌کند تا شدت پاسخ‌های التهابی را در مراحل اولیهٔ این بیماری‌ها کاهش دهد.

علاوه بر این، مطالعهٔ دیگری نشان داد، تجویز IL-38 در موش‌های نوزاد به کاهش سطح عروقی، تراکم عروقی و تعداد سلول‌های نوک رگ (tip cells)، در مقایسه با گروه کنترل منجر شد (۲۹)؛ همچنین مشخص شد که تیمار سلول‌های اندوتلیال شبکیهٔ انسان (HRECs) و سلول‌های

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

اندوتلیال ورید ناف انسان (HUVECs) با IL-38 به‌طور چشمگیری تکثیر این سلول‌ها را کاهش می‌دهد. این یافته‌ها نشان می‌دهند که IL-38 می‌تواند با مهار تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال، از آنژیوژنز پاتولوژیک جلوگیری کند (۲۹).

کاهش سطح IL-38 در بیماران مبتلا به چسبندگی جفتی نشان‌دهندهٔ نبودِ پاسخ جبرانی مناسب در برابر افزایش محرک‌های آنژیوژنز و تهاجم تروفوبلاست در جریان این بیماری است. نقش دقیق IL-38 در بروز اختلالات مامایی، به‌ویژه چسبندگی جفتی، هنوز به‌طور کامل روشن نشده است. تا آنجا که اطلاع داریم، این مطالعه نخستین پژوهشی است که به بررسی غلظت IL-38 در شرایط چسبندگی جفتی پرداخته است؛ ازاین‌رو، برای درک بهتر سازوکارهای زیربنایی IL-38 در چسبندگی جفتی، انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونهٔ بزرگ‌تر و با تمرکز بر بررسی بیان موضعی و جفتی IL-38 و همچنین مسیرهای پیام‌رسانی بالادستی و پایین‌دستی مرتبط با آن، ضروری به‌نظر می‌رسد.

محدودیت‌های مطالعه

این مطالعه اولین بررسی دربارهٔ IL-38 در چسبندگی جفتی است؛ اما محدودیت‌هایی مانند حجم نمونهٔ اندک و طراحی مقطعی، تفسیر نتایج را محدود می‌کند؛ همچنین عواملی مانند وضعیت بارداری، سابقهٔ سزارین و سن بارداری می‌توانند به‌عنوان confounder بر سطح IL-38 تأثیر بگذارند و باید در مطالعات آینده به‌طور دقیق کنترل شوند.

سپاس‌گزاری

نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی ایلام ابراز می‌دارند.

تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که تضاد منافعی در این مقاله وجود ندارد.

کد اخلاق

این مقاله با تاییدیه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایلام با کد اخلاق IR.MEDILAM.REC.1399.215 انجام شده است.

حمایت مالی

این مقاله توسط دانشگاه علوم پزشکی ایلام حمایت مالی شده است.

مشارکت نویسندگان

طراحی ایده اولیه و نگارش پروپوزال توسط کوروش کلانتر و بهروز غارثی فرد انجام شد. اخذ نمونه از بیماران توسط نجمه رخ تابناک، عاطفه قمر طالع پور و محمد علی حسن زاده صورت گرفت. نگارش مقاله و مراحل پذیرش مقاله و پاسخ به داوران مجله توسط عنایت انوری انجام گردید. آنالیز آماری توسط مسلم احمدی و تستهای مربوطه آزمایشگاهی توسط معصومه ناصری انجام شد. همه نویسندگان نتایج را بررسی و نسخه نهایی مقاله را تایید کردند.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

References

1. Jauniaux E, Burton GJ. Pathophysiology of placenta accreta spectrum disorders: a review of current findings. Clin Obstet Gynecol. 2018; 61:743-54.doi: 10.1097/GRF.0000000000000392.
2. Hecht JL, Karumanchi SA, Shainker SA. Immune cell infiltrate at the utero-placental interface is altered in placenta accreta spectrum disorders. Arch Gynecol Obstet. 2020; 301: 499-507. doi: 10.1007/s00404-020-05453-1.
3. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. Am J Reprod Immunol. 2010; 63: 425-33. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00836.x.
4. Orsi N, Tribe R. Cytokine networks and the regulation of uterine function in pregnancy and parturition. J Neuroendocrinol. 2008; 20: 462-9. doi: 10.1111/j.1365-2826.2008.01668.x.
5. Batebi A, Namavar-Jahromi B, Ali-Hassanzadeh M, Ahmadi M, Hosseini MS, Gharesi-Fard B. Evaluation of IL-17 and IL-35 serum levels in patients with preeclampsia. J Reprod Infertil. 2019; 20: 237-243.
6. Chu M, Tam LS, Zhu J, Jiao D, Cai Z, Dong J, et al. In vivo anti-inflammatory activities of novel cytokine IL-38 in Murphy Roths Large (MRL)/lpr mice. Immunobiology. 2017; 222: 483-93. doi: 10.1016/j.imbio.2016.10.012.
7. Ge Y, Huang M, Wu Y, Dong N, Yao YM. Interleukin-38 protects against sepsis by augmenting immunosuppressive activity of CD4+ CD25+ regulatory T cells. J Cell Mol Med. 2020; 24: 2027-39. doi: 10.1111/jcmm.14902.
8. Boutet M-A, Nerviani A, Pitzalis C. IL-36, IL-37, and IL-38 cytokines in skin and joint inflammation: a comprehensive review of their therapeutic potential. Int J Mol Sci. 2019; 20: 1257. doi: 10.3390/ijms20061257.
9. Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Crameri R, et al. Interleukins (from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor β, and TNF-α: Receptors, functions, and roles in diseases. J Allergy Clin Immunol. 2016; 138: 984-1010. doi: 10.1016/j.jaci.2016.06.033.
10. Han Y, Mora J, Huard A, da Silva P, Wiechmann S, Putyrski M, et al. IL-38 ameliorates skin inflammation and limits IL-17 production from γδ T cells. Cell Rep. 2019; 27: 835-46. e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.082.
11. Southcombe J, Redman C, Sargent I, Granne I. Interleukin-1 family cytokines and their regulatory proteins in normal pregnancy and pre-eclampsia. Clin Exp Immunol. 2015; 181: 480-90. doi: 10.1111/cei.12608.
12. Shainker SA, Silver RM, Modest AM, Hacker MR, Hecht JL, Salahuddin S, et al. Placenta accreta spectrum: biomarker discovery using plasma proteomics. Am J Obstet Gynecol. 2020; 223: 433.e1-.e14. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.019.
13. Hecht JL, Karumanchi SA. Immune cell infiltrate at the utero-placental interface is altered in placenta accreta spectrum disorders. Arch Gynecol Obstet. 2020; 301: 499-507. doi: 10.1007/s00404-020-05453-1.
14. Gomez-Lopez N, StLouis D, Lehr MA, Sanchez-Rodriguez EN, Arenas-Hernandez M. Immune cells in term and preterm labor. Cell Mol Immunol. 2014; 11: 571-81. doi: 10.1038/cmi.2014.46.
15. Laresgoiti-Servitje E. A leading role for the immune system in the pathophysiology of preeclampsia. J Leukoc Biol. 2013; 94: 247-57. doi: 10.1189/jlb.1112603.
16. Raghupathy R. Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia. Med Princ Pract. 2013; 22: 8-19. doi: 10.1159/000354200.
17. Southcombe JH, Redman CW, Sargent IL, Granne I. Interleukin-1 family cytokines and their regulatory proteins in normal pregnancy and pre-eclampsia. Clin Exp Immunol. 2015;181: 480-90. doi: 10.1111/cei.12608. Epub 2015 Jun 29.
18. Clavel G, Thiolat A, Boissier MC. Interleukin newcomers creating new numbers in rheumatology: IL-34 to IL-38. Joint Bone Spine. 2013; 80: 449-53. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.04.014.
19. Khamoushi T, Ahmadi M, Ali-Hassanzadeh M, Zare M, Hesampour F, Gharesi-Fard B, et al. Evaluation of Transforming Growth Factor-β1 and Interleukin-35 Serum Levels in Patients with Placenta Accreta. Lab Med. 2021;52: 245-9. doi: 10.1093/labmed/lmaa071.
20. Duzyj CM, Buhimschi IA, Laky CA, Cozzini G, Zhao G, Wehrum M, et al. Extravillous trophoblast invasion in placenta accreta is associated with differential local expression of angiogenic and growth factors: a cross-sectional study. BJOG. 2018; 125: 1441-8. doi: 10.1111/1471-0528.15176.
21. Schwede S, Alfer J, von Rango U. Differences in regulatory T-cell and dendritic cell pattern in decidual tissue of placenta accreta/increta cases. Placenta. 2014; 35: 378-85. doi: 10.1016/j.placenta.2014.03.004.
22. Takenaka S-i, Kaieda S, Kawayama T, Matsuoka M, Kaku Y, Kinoshita T, et al. IL-38: a new factor in rheumatoid arthritis. Biochem Biophys Rep. 2015; 4: 386-91. doi: 10.1016/j.bbrep.2015.10.015.
23. Rudloff I, Godsell J, Nold-Petry CA, Harris J, Hoi A, Morand EF, et al. Brief report:

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

interleukin-38 exerts antiinflammatory functions and is associated with disease activity in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheumatol. 2015; 67: 3219-25. doi: 10.1002/art.39328.
24. Boutet MA, Bart G, Penhoat M, Amiaud J, Brulin B, Charrier C, et al. Distinct expression of interleukin (IL)-36α, β and γ, their antagonist IL-36Ra and IL-38 in psoriasis, rheumatoid arthritis and Crohn's disease. Clin Exp Immunol. 2016; 184: 159-73. doi: 10.1111/cei.12761.
25. Li J, Liu L, Rui W, Li X, Xuan D, Zheng S, et al. New interleukins in psoriasis and psoriatic arthritis patients: the possible roles of interleukin-33 to interleukin-38 in disease activities and bone erosions. Dermatology. 2017; 233: 37-46. doi: 10.1159/000471798.
26. de Graaf DM, Jaeger M, van den Munckhof IC, Ter Horst R, Schraa K, Zwaag J, et al. Reduced concentrations of the B cell cytokine interleukin 38 are associated with cardiovascular disease risk in overweight subjects. Eur J Immunol. 2021;51: 662-71. doi: 10.1002/eji.201948390.
27. Yu Z, Liu J, Zhang R, Huang X, Sun T, Wu Y, et al. IL-37 and 38 signalling in gestational diabetes. J Reprod Immunol. 2017;124: 8-14. doi: 10.1016/j.jri.2017.09.011.
28. Mora J, Schlemmer A, Wittig I, Richter F, Putyrski M, Frank AC, et al. Interleukin-38 is released from apoptotic cells to limit inflammatory macrophage responses. J Mol Cell Biol. 2016; 8: 426-38. doi: 10.1093/jmcb/mjw006.
29. Zhang J, Zhao R, Chen J, Jin J, Yu Y, Tian Y, et al. The Effect of Interleukin 38 on Angiogenesis in a Model of Oxygen-induced Retinopathy. Sci Rep. 2017; 7: 2756. doi: 10.1038/s41598-017-03079-z.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]