

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

Enayat Anvari¹ , Moslem Ahmadi² , Masoume Naseri¹ , Najmeh Rokhtabnak² , Atefe Ghamar Talepoor² , Mohammad Ali-Hassanzadeh³ , Behrouz Ghareisi-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 Ghareisi-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

ABSTRACT

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



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.

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^{۴*}، کوروش کلانتر^{۳*}

^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

چکیده

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

مقدمه: چسبندگی جفتی یکی از اختلالات تهدیدکننده زندگی مرتبط با بارداری است که با لانه‌گزینی بیش‌ازحد جفت و نفوذ غیرطبیعی آن به لایه 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 تازه‌شناسایی شده خانواده 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.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۱۱/۲۷

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۵/۰۱/۲۲

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۲/۱۶

تاریخ انتشار: ۱۴۰۵/۰۵/۰۵

مواد و روش‌ها: در مجموع، 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 همه شرکت‌کنندگان ثبت شد. سطح کمی IL-38 در سرم با استفاده از روش الایزا (ELISA) اندازه‌گیری گردید.

نویسنده مسئول:

بهروز غارثی فرد

کوروش کلانتر

یافته‌های پژوهش: سطح سرمی IL-38 در زنان غیرباردار، به‌طور معنی‌داری بالاتر از زنان مبتلا به چسبندگی جفتی و همچنین زنان باردار سالم بود (به ترتیب $23/58 \pm 62/88$ در مقابل $26/84 \pm 25/41$ و $7/22 \pm 10/04$). برای هر دو مقایسه $P < 0.001$ بود. باین‌حال، تفاوت معنی‌داری میان زنان باردار سالم و زنان مبتلا به چسبندگی جفتی از نظر سطح سرمی IL-38 مشاهده نشد ($P = 0.2$).

بخش ایمونولوژی، دانشکده

پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی

شیراز، شیراز، ایران

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

Email:

gharesifb@sums.ac.ir

kalantark@sums.ac.ir

واژه‌های کلیدی: اینترلوکین-۳۸، بارداری، چسبندگی جفتی

استناد: انوری عنایت، احمدی مسلم، ناصری معصومه، رخ تابناک نجمه، قمر طالع پور عاطفه، علی حسن زاده محمد و دیگران. بررسی سطح سرمی اینترلوکین ۳۸ در بیماران مبتلا به چسبندگی جفتی. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام، مرداد ۱۴۰۵؛ ۳۴(۳): ۸۵-۹۴.

مقدمه

چسبندگی جفتی یک اختلال خطرناک بارداری است که با نفوذ غیرطبیعی جفت به عضله رحم همراه است و می تواند باعث پارگی رحم و خونریزی شدید هنگام زایمان شود. (۱). شیوع چسبندگی جفتی در سال های اخیر افزایش یافته و از حدود ۰/۰۸ درصد، به بیش از ۳ درصد رسیده است. مهم ترین عامل خطر آن سزارین است و عواملی مانند IVF و کورتاژ نیز خطر ابتلا را افزایش می دهند. مطالعات نشان داده اند که عواملی مانند افزایش فاکتورهای آنژیوژنیک، تقویت تکثیر سلولی، فعال شدن گیرنده های تیروزین کیناز و کاهش آپوپتوز در ایجاد چسبندگی جفتی نقش دارند. با این حال، پاتوژن دقیق این بیماری هنوز به طور کامل شناخته نشده است (۲).

دستگاه ایمنی در بارداری به صورت پویا تنظیم می شود. در ابتدا پاسخ Th1 برای لانه گزینی غالب است؛ سپس در میانه بارداری پاسخ Th2 و Treg برای حفظ جنین افزایش می یابد و در اواخر بارداری، مجدداً پاسخ Th1 برای شروع زایمان فعال می شود (۳). اختلال در تعادل دستگاه ایمنی می تواند به عوارض بارداری منجر شود و برخی شواهد نقش افزایش سلول های T تنظیمی را در پاتوژن چسبندگی جفتی نشان داده اند (۲).

علاوه بر سلول های ایمنی، سایر اجزای دستگاه ایمنی مانند سیتوکین ها نیز نقش مهمی در دوران بارداری دارند. سیتوکین ها به صورت شبکه ای عمل می کنند تا پاسخ ایمنی کنترل شده و متعادلی را در طول بارداری طبیعی حفظ نمایند. مطالعات متعدد اهمیت سیتوکین ها را در موفقیت بارداری و همچنین اختلال در شبکه سیتوکینی را در عوارض بارداری نشان داده اند (۴، ۵). IL-38 از اعضای جدید خانواده IL-1 است که در بافت های مختلف بیان می شود و اگرچه عملکرد دقیق آن هنوز کاملاً مشخص نیست، در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک مورد توجه قرار گرفته است. در مطالعات نشان داده شده است که IL-38 می تواند تولید IL-22 و IL-17 را در سلول های تک هسته ای خون محیطی (PBMCs) در شرایط آزمایشگاهی مهار کند (۶)؛ همچنین این سیتوکین

موجب افزایش تولید IL-10 در سلول های T می گردد (۷). گزارش ها نشان داده اند که در بیماری های التهابی و خودایمنی مانند لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)، پسوریازیس و آرتریت روماتوئید (RA)، سطح IL-38 افزایش می یابد (۹، ۸). به نظر می رسد، این افزایش یک سازوکار جبرانی برای کنترل التهاب باشد؛ زیرا سطح بالاتر IL-38 با پیش آگهی بهتر در این بیماری ها همراه است (۱۰).

در زمینه بارداری، اطلاعات محدودی درباره IL-38 وجود دارد و تنها یک مطالعه نشان داده است که بیان این سیتوکین در جفت زنان مبتلا به پره کلامپسی تغییر چشمگیری ندارد (۱۱). به نظر می رسد، سطح سرمی اینترلوکین-۳۸ در زنان مبتلا به چسبندگی جفتی در مقایسه با زنان باردار سالم کاهش می یابد که این کاهش ممکن است به علت نبود پاسخ جبرانی کافی دستگاه ایمنی در برابر تهاجم بیش از حد تروفوبلاست و افزایش آنژیوژن باشد. با توجه به نقش ضدالتهابی IL-38 و توانایی آن در مهار پاسخ های التهابی و آنژیوژن، کاهش سطح این سیتوکین در بیماران مبتلا به چسبندگی جفتی می تواند به اختلال در تنظیم پاسخ ایمنی و افزایش تهاجم تروفوبلاست منجر شود. این یافته ها نشان می دهند که IL-38 ممکن است به عنوان یک عامل تنظیمی مهم در حفظ تعادل ایمنی-آنژیوژنیک در بارداری عمل کند و کاهش آن در پاتوژن چسبندگی جفتی نقش داشته باشد.

مواد و روش ها

شرکت کنندگان و نمونه گیری: در این مطالعه، ۲۳ زن مبتلا به چسبندگی جفتی، ۱۳ زن باردار سالم و ۱۴ زن غیرباردار به عنوان گروه کنترل وارد مطالعه شدند که به بخش های زنان و زایمان دانشگاه علوم پزشکی شیراز مراجعه کرده بودند. تشخیص اولیه چسبندگی جفتی از سوی متخصص زنان و با استفاده از گزارش های تصویربرداری MRI و سونوگرافی انجام شد. نمونه سرم در سه ماهه سوم بارداری اخذ گردید. علاوه بر این، پس از انجام عمل سزارین، نمونه های بافت جفت که در پارافین تثبیت شده بودند، برای تأیید معیارهای پاتولوژیک چسبندگی جفتی بررسی شدند. معیار ورود و خروج به مطالعه: افرادی که عوارض

انکوبه گردید. پس از آن، چاهک‌ها پنج بار شسته شدند و سوبسترای TMB به آن‌ها افزوده و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و در تاریکی انکوبه گردید. در مرحله نهایی، محلول توقف به چاهک‌ها اضافه شد و جذب نوری هر چاهک در طول موج ۴۵۰ نانومتر، با استفاده از دستگاه ELISA Reader اندازه‌گیری گردید. کیت الایزا استفاده شده حساسیت ۰/۰۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر داشت که نشان‌دهنده 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 مطالعه شده، از آزمون Kruskal-Wallis test استفاده گردید و برای محاسبه دقیق مقادیر P، اصلاح Bonferroni اعمال گردید؛ همچنین آزمون‌های همبستگی به منظور 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 همه زنان شرکت‌کننده در مطالعه در جدول شماره ۱ ارائه شده است. همان‌طور که در جدول شماره ۱ نشان داده شده است، زنان مبتلا به چسبندگی جفتی در مقایسه با سایر گروه‌ها، میزان بالاتری از سابقه سزارین قبلی و همچنین سن بارداری بیشتر در زمان زایمان داشتند (به ترتیب $P < 0.001$ و $P < 0.01$).

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

سوابق پزشکی شرکت‌کنندگان بررسی شد و اطلاعاتی از جمله 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- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

همه شرکت‌کنندگان به صورت داوطلبانه در مطالعه شرکت کردند و فرم رضایت‌نامه آگاهانه را امضا کردند که توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز و ایلام تأیید شده 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 توصیه شده استفاده گردید. به طور 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 نشان‌دار شده با بیوتین به چاهک‌ها افزوده و به مدت یک ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه گردید. پس از سه بار شست‌وشو، HRP-avidin به چاهک‌ها اضافه شد و مجدداً به مدت یک ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد

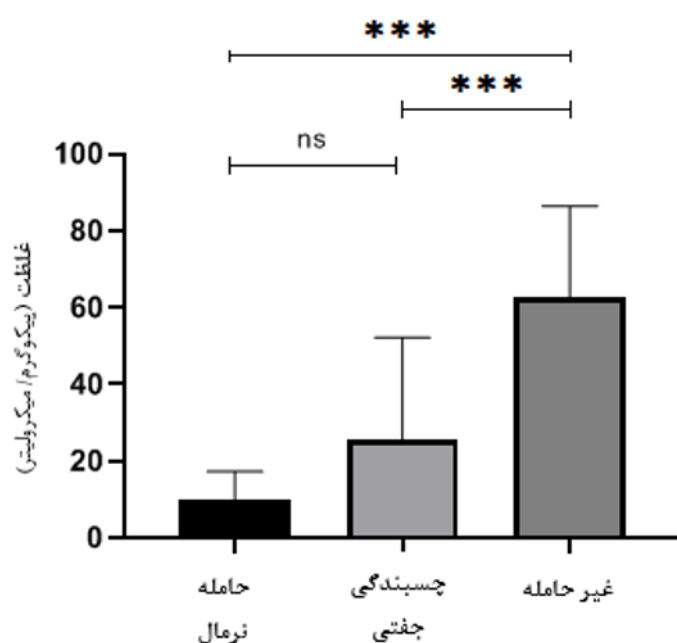
جدول شماره ۱. ویژگی‌های افراد مبتلا به چسبندگی جفتی و افراد سالم

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

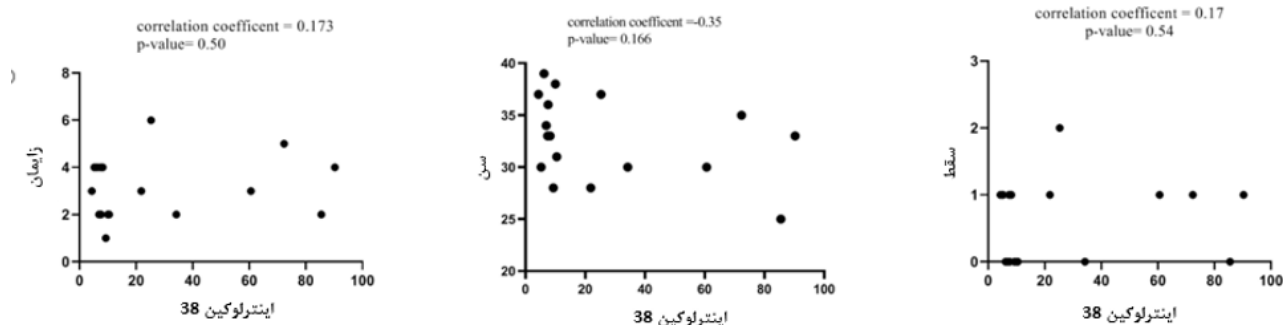
از میان ۲۳ زن مبتلا به چسبندگی جفتی، ۷ نفر سابقه سقط داشتند، درحالی که هیچ یک از زنان باردار سالم و زنان غیرباردار سابقه سقط نداشتند. همان طور که در شکل شماره ۱ نشان داده شده است، زنان غیرباردار بالاترین میانگین سطح سرمی IL-38 داشتند، درحالی که زنان باردار سالم کمترین سطح این سیتوکین را نشان دادند. نتایج تحلیل آماری نشان داد که سطح سرمی IL-38 در زنان غیرباردار، به طور معنی داری بالاتر از بیماران مبتلا به چسبندگی جفتی بود (میانگین $\pm$ انحراف معیار: $23/58 \pm 62/88$ در مقابل $26/84 \pm 25/41$ ؛

$P < 0.001$)؛ همچنین در مقایسه با زنان باردار سالم نیز به طور معنی داری بیشتر بود ($23/58 \pm 62/88$ در مقابل $7/22 \pm 10/04$ ؛ $P < 0.001$). با این حال، تفاوت سطح IL-38 میان زنان باردار سالم و زنان مبتلا به چسبندگی جفتی از نظر آماری معنی دار نبود ($P = 0.2$).

نتایج آزمون های همبستگی در گروه مبتلا به چسبندگی جفتی نشان داد که هیچ ارتباط معنی داری میان سطح IL-38 و متغیرهایی مانند سن، تعداد بارداری ها و تعداد سقط وجود ندارد (شکل شماره ۲).



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

بحث و نتیجه گیری

چسبندگی جفتی فرایندی پیچیده و چندعاملی است که با اتصال غیرطبیعی جفت به دیواره رحم مشخص می شود. این وضعیت عمدتاً ناشی از بازسازی غیرطبیعی عروق مادری، همراه با تهاجم بیش از حد تروفوبلاست و افزایش فرایند آنژیوژنز است (۱۲). برخی مطالعات پیشین نشان داده اند که در چسبندگی جفتی، سلول های T تنظیمی (T-regs) و ماکروفاژها به درون لایه میومتر نفوذ می کنند و در ناحیه اتصال جفت و میومتر تجمع می یابند (۱۳، ۱۲). سلول های ایمنی قادرند، انواع مختلفی از سیتوکین های پیش التهابی و ضد التهابی تولید کنند که در بروز اختلالات پاتولوژیک مرتبط با بارداری، از جمله محدودیت رشد داخل رحمی، زایمان زودرس، دیابت بارداری و پره کلآمپسی نقش دارند (۱۴-۱۶).

به تازگی، سه عضو از خانواده سیتوکین های IL-1 شامل IL-37، IL-36Ra و IL-38 شناسایی شده اند که عمدتاً در تنظیم پاسخ ایمنی، دفاع میزبان و خاتمه دادن به آبشارهای التهابی یا خودایمنی نقش دارند؛ از این رو، این مولکول ها به عنوان سیتوکین های تعدیل کننده دستگاه ایمنی (immunomodulatory cytokines) شناخته می شوند (۱۸، ۱۷).

در مطالعه حاضر، ما غلظت IL-38 را در بیماران مبتلا به چسبندگی جفتی بررسی کردیم تا اهمیت این سیتوکین در پاتوژنز این اختلال روشن تر شود. نتایج ما نشان داد که سطح سرمی IL-38 در زنان غیرباردار، به طور معنی داری 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 معنی داری آماری نرسید.

در زمینه چسبندگی جفتی، مطالعات محدودی به بررسی ارتباط میان این اختلال و سطح سیتوکین ها پرداخته اند. مطالعه اخیر ما نشان داد که سطح سرمی TGF- β و IL-35 در بیماران مبتلا به چسبندگی جفتی، به طور معنی داری بالاتر از زنان سالم است (۱۹)؛ همچنین مطالعه دیگری افزایش بیان

TGF- β 1 را در بافت های مادری جدا شده از بیماران مبتلا به چسبندگی جفتی نشان داد (۲۰). افزون بر این، پژوهش دیگری افزایش نسبت سلول های T تنظیمی CD25+ را در نمونه های چسبندگی جفتی گزارش کرد که بیان کننده نقش مهم این سلول ها در تنظیم تهاجم تروفوبلاست است (۲۱). علاوه بر این، مطالعات آزمایشگاهی متعددی افزایش سطح سرمی و بیان mRNA مربوط به IL-38 را در بیماری های خودایمنی و التهابی مانند آرتریت روماتوئید، لوپوس اریتماتوز سیستمیک، بیماری کرون، پسوریازیس و بیماری های قلبی عروقی گزارش کرده اند. نکته قابل توجه این است که افزایش سطح IL-38 با پیش آگهی بهتر و بهبود وضعیت بیماری همراه بوده است (۲۶-۲۲)؛ همچنین نشان داده شده است، سطح IL-38 در پرزهای کوریونی، شریان ناف و ورید ناف در زنان مبتلا به دیابت بارداری، نسبت به زنان سالم افزایش می یابد. این یافته ها نشان می دهند که تولید IL-38 در این بافت ها ممکن است با مهار التهاب موضعی، در کنترل پاسخ های التهابی مرتبط با دیابت بارداری نقش داشته باشد (۲۷).

همچنین گزارش شده است، IL-38 در جفت زنان مبتلا به پره کلآمپسی و زنان باردار سالم تولید می شود، هرچند تفاوت معنی داری میان این دو گروه مشاهده نشده است. این موضوع از این فرضیه حمایت می کند که IL-38 ممکن است در شرایط ایمنی پاتولوژیک موضعی پره کلآمپسی، نقش تنظیمی داشته باشد و با محدود کردن پاسخ های التهابی ماکروفاژها، به کنترل التهاب کمک کند (۲۸، ۱۷). در مجموع، این یافته ها نشان می دهند که IL-38 احتمالاً به عنوان بخشی از یک حلقه بازخوردی تنظیمی عمل می کند تا شدت پاسخ های التهابی را در مراحل اولیه این بیماری ها کاهش دهد.

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

اندوتلیال ورید ناف انسان (HUVECs) با IL-38 به طور 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 نشان‌دهنده نبود پاسخ جبرانی مناسب در برابر افزایش محرک‌های آنژیوژنز و تهاجم تروفوبلاست در جریان این بیماری است. نقش دقیق IL-38 در بروز اختلالات مامایی، به ویژه چسبندگی جفتی، هنوز به طور 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؛ از این رو، برای درک بهتر سازوکارهای زیربنایی IL-38 در چسبندگی جفتی، انجام مطالعات بیشتر با حجم نمونه بزرگ‌تر و با تمرکز بر بررسی بیان موضعی و جفتی IL-38 و همچنین مسیرهای پیام‌رسانی بالادستی و پایین‌دستی مرتبط با آن، ضروری به نظر می‌رسد.

محدودیت‌های مطالعه

این مطالعه اولین بررسی درباره IL-38 در چسبندگی جفتی است؛ اما محدودیت‌هایی مانند حجم نمونه اندک و طراحی مقطعی، تفسیر نتایج را محدود می‌کند؛ همچنین عواملی مانند وضعیت بارداری، سابقه سزارین و سن بارداری می‌توانند به عنوان confounder بر سطح IL-38 تأثیر بگذارند و باید در مطالعات آینده به طور 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 منافی 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 کلاتر 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.

References

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, Azkur K, Costa RA, Cramer 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.
- 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 $\gamma\delta$ T cells. *Cell Rep*. 2019; 27: 835-46. e5. doi: 10.1016/j.celrep.2019.03.082.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Raghupathy R. Cytokines as key players in the pathophysiology of preeclampsia. *Med Princ Pract*. 2013; 22: 8-19. doi: 10.1159/000354200.
- 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.
- 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.
- Khamoushi T, Ahmadi M, Ali-Hassanzadeh M, Zare M, Hesampour F, Gharesi-Fard B, et al. Evaluation of Transforming Growth Factor- β 1 and Interleukin-35 Serum Levels in Patients with Placenta Accreta. *Lab Med*. 2021; 52: 245-9. doi: 10.1093/labmed/lmaa071.
- 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.
- 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.
- 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.
- Rudloff I, Godsell J, Nold-Petry CA, Harris J, Hoi A, Morand EF, et al. Brief report:

- 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)-36 α , 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.