



مقایسه سطح سرمی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در بیماران مبتلا به سل ریوی فعال با گروه شاهد: یک مطالعه مورد شاهدی

عباسعلی نیازی (MD)^{۱*}، علی نعمتی (MD)^{۲**}، رویا علوی نائینی (MD)^۳، الهه ناز پارسی مود (MD)^۴،
الیار موسی پور (MD)^۱، جاوید دهقان (MD)^۴

^۱ گروه پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

^۲ گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

^۳ گروه بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

^۴ گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

(دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۷/۱۲ - پذیرش مقاله: ۱۴۰۲/۸/۲۹)

چکیده

زمینه: در سل ریوی فعال پدیده آنژیوژنز یا رگ‌زایی دیده می‌شود. یکی از عوامل دخیل در رگ‌زایی، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) است. لذا هدف از این مطالعه مورد-شاهدی، بررسی و مقایسه سطح VEGF به عنوان عامل احتمالی دخیل در رگ‌زایی سل ریوی فعال می‌باشد.

مواد و روش‌ها: مطالعه مورد-شاهدی حاضر بر روی ۹۰ بیمار بستری در بیمارستان بوعلی زاهدان (۴۵ نفر بیمار با سل ریوی فعال و ۴۵ بیمار غیرسلی) انجام شد. در این مطالعه از روش نمونه‌گیری سرشماری استفاده شد و سطح فاکتور VEGF به روش الایزا اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۲ تجزیه و تحلیل گردید. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: میانگین سنی در گروه مورد $43/29 \pm 18/6$ سال و در گروه کنترل $37/93 \pm 16/2$ سال بود. سطح سرمی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در بیماران مبتلا به سل ریوی (با میانگین $334/36 \pm 90/6$) در مقایسه با گروه کنترل (با میانگین $192/96 \pm 48/8$) افزایش یافته بود. افزایش سطح سرمی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در بیماران مبتلا به سل ریوی فعال در مقایسه با افراد گروه کنترل اختلاف معنی‌داری داشت ($P < 0/05$). بین مصرف سیگار و جنسیت با سطح سرمی VEGF ارتباط معنی‌داری وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: با توجه به اینکه سطح سرمی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در بیماران مبتلا به سل ریوی فعال نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری داشت، این افزایش سطح سرمی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در بیماران، می‌تواند نشان دهنده ابتلا به سل ریوی فعال باشد.

واژگان کلیدی: فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، سل ریوی، الایزا، مطالعه مورد-شاهدی

*کرمان، گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان ایران

Email: Ali.nemati.7049@gmail.com

*ORCID: 0000-0001-8414-3882

**ORCID: 0000-0002-8902-0977

مقدمه

سل یکی از مشکلات مهم بهداشتی-درمانی در کشور ایران است. براساس تازه‌ترین آمار سازمان جهانی بهداشت، شیوع بیماری سل در سال ۲۰۲۱، ۱۰/۶ میلیون نفر در کل جهان به بیماری مبتلا شدند و بروز آن ۱۳۴ نفر به ازای ۱۰۰/۰۰۰ نفر است (۱). منطقه مدیترانه شرقی، کشورهای پاکستان، افغانستان، عراق، ایران، مراکش، سومالی، سودان و یمن ۹۵ درصد موارد سل را به خود اختصاص می‌دهند (۲). همچنین شیوع مرگ و میر نیز در بازه سال‌های ۲۰۰۵ تا ۲۰۲۰ روند کاهشی داشته است، اما به طور شگفت‌انگیزی از ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۱ افزایش داشته است. بیشترین مرگ و میر در کشورهای آفریقایی و جنوب شرق آسیا گزارش شد (۱).

موارد گزارش شده ایران (اسمیر خلط مثبت) در سال ۲۰۱۸ براساس آمار WHO ۵/۴۶ نفر به ازای ۱۰۰/۰۰۰ نفر بود (۳). در ایران نیز استان‌های سیستان و بلوچستان و گلستان کانون سل بوده، که در سالیان گذشته بالاترین میزان بروز بیماری به این مناطق اختصاص داشته است. سالانه حدود ۶۰۰ نفر بیمار مبتلا به سل در سیستان و بلوچستان شناسایی می‌شوند که نیمی از آن‌ها مبتلا به سل ریوی هستند (۲ و ۴).

عامل بیماری سل، مایکوباکتریوم توبرکلوزیس است و معمولاً از طریق راه تنفسی منتقل می‌شود (۴). سل می‌تواند تقریباً تمام اعضای بدن را مبتلا سازد، ولی شایع‌ترین شکل بیماری سل ریوی است که بیش از ۸۰ درصد موارد ابتلا به سل را تشکیل می‌دهد و شامل دو دسته سل ریوی اسمیر مثبت و سل ریوی اسمیر منفی می‌باشد (۵ و ۶).

سل ریوی، یکی از بیماری‌های گرانولوماتوز است و بیماری‌زایی آن با مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای آلوئولی در ارتباط است (۷) و التهاب و تخریب بافتی توسط

سیتوکاین‌های التهابی رخ می‌دهد. یکی از این سیتوکاین‌ها، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) است (۸). فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و گیرنده‌های آن، یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های اختصاصی رگ‌زایی هستند. خانواده VEGF شامل هفت گلیکوپروتئین ترشحی به نام‌های F-VEGF، VEGF-A، VEGF-B، VEGF-C، VEGF-D، VEGF-E و فاکتور رشد جفتی می‌باشد این هورمون‌ها وازکولورنز (تشکیل اولیه سیستم عروق جنینی)، آنژیورنز (رشد عروق خونی جدید از شبکه عروقی موجود) و لنف آنژیورنز (تشکیل عروق لنفاوی) را تحریک می‌کنند. همچنین نفوذپذیری عروق را افزایش می‌دهند (۹ و ۱۰).

VEGF بخشی از سیستمی می‌باشد که به هنگام عدم کفایت جریان خون و هیپوکسی اکسیژن‌رسانی به بافت‌ها را تأمین می‌کند. آنژیورنز به طور جدی در سطح مولکولی تنظیم می‌شود و در وضعیت‌های پاتولوژیکی متعدد مثل سرطان و بیماری‌های گرانولوماتوز تنظیمش بهم می‌خورد (۱۱). عدم توازن بین مولکول‌های سیگنالینگ پرو و آنتی‌آنژیورنیک در تومورها یک نتیجه عروقی غیرنرمال را ایجاد می‌کند. نقش VEGF در آنژیورنز تومورهای سرطانی در تعدادی از مطالعات ثابت شده است و نتایج این مطالعات نشان داد رگ‌زایی توسط این فاکتور سبب افزایش خون‌رسانی، اکسیژن‌رسانی و کاهش درمان مؤثر و پیشرفت تومور می‌شود (۱۲ و ۱۳). بیماری سل ریوی یک بیماری گرانولوماتوز است گزارشات کمی در جهان حاکی از افزایش فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در بیماران سلی بوده است (۱۱).

در تعداد محدودی از مطالعات سطح سرمی VEGF در بیماری سل بررسی شده است. در مطالعه سقازاده و

همکاران، نتایج نشان داد سطح سرمی VEGF در بیماران سل فعال در مقایسه با افراد سالم بدون بیماری ریوی یا سل اخیر مزمن بیشتر است (۱۴). نتایج مطالعه لی (Li) و همکاران، نیز نشان داد سطح سرمی miR-29 و $\text{TNF}\alpha$ در بیماران مبتلا به سل ریوی نسبت به گروه کنترل بالاتر بود (۱۵).

همچنین در تعدادی از مطالعات با تأثیر مثبت داروهای ضد VEGF در درمان بیماری‌های دیگر نظیر سرطان‌ها، بیماری‌های التهابی اشاره شده است (۱۶). اهلرز (Oehlers) و همکاران، نشان دادند که مهار رگ‌زایی با واسطه ترکیبات ضد VEGF در جنین ماهی و ماهی بالغ باعث ایجاد هیپوکسی و اسیدوز در ماکروفاژهای گرانولومای آلوده به مایکوباکتریوم مارینوم می‌شود که گسترش باکتری را محدود می‌کند (۱۷). نصیری و همکاران، نیز در پژوهشی نشان دادند داروهای مهار کننده رگ‌زایی VEGF نقش مثبتی در بهبود درمان سرطان پستان داشته‌اند (۱۶).

با توجه به نقش احتمالی VEGF در بیماری‌زایی سل ریوی (گزارش شده در تعداد محدودی از مطالعات)، خلاء مطالعات کافی در این باره در ایران، فراوانی بیماری سل بخصوص در استان سیستان و بلوچستان که کانون‌های اصلی بیماری در کشور است و لزوم یافتن درمان‌های جدید برای موارد مقاوم، برآن شدیم این مطالعه را با هدف تعیین سطح سرمی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در بیماران مبتلا به سل ریوی فعال و مقایسه آن با گروه شاهد انجام دهیم.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع مورد-شاهدی می‌باشد. جامعه هدف و افراد مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی زاهدان بود. روش نمونه‌گیری آسان و در دسترس بود.

مطابق مطالعات قبلی و با احتساب ریزش نمونه، ۹۰ بیمار وارد مطالعه شدند که به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند. گروه مورد شامل ۴۵ بیمار مبتلا به سل ریوی مراجعه کننده به بیمارستان بوعلی زاهدان بود. تشخیص سل این گروه با نمونه بال گرفته شده در برونکوسکوپی (در صورت نداشتن خلط) یا اسمیر خلط تأیید شد.

همچنین ۴۵ بیمار که به علت بیماری‌های ریوی از جمله پنومونی و برونشیت حاد و بیماری انسدادی مزمن ریه به بیمارستان بوعلی زاهدان بستری شدند، به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل سن کمتر از ۱۵ سال، وجود بیماری التهابی سیستمیک، نئوپلاسم، زخم در حال ترمیم، بارداری و عدم همکاری افراد برای شرکت در مطالعه بود.

افراد داوطلب برای شرکت در این مطالعه پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه وارد مطالعه شدند. تیم پژوهشی پیش از انجام مراحل اجرایی مطالعه، از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زاهدان کد اخلاق (۱۷۲). ۱۳۹۹. IR.ZAUMS.REC دریافت نمودند.

افراد مبتلا به سل ریوی براساس نمونه اسمیر خلط و در صورت نداشتن خلط توسط نمونه بال گرفته شده در برونکوسکوپی و تأیید دو نفر متخصص عفونی و یک متخصص پاتولوژی وارد مطالعه شدند. سپس بیماران دو گروه از نظر سن و جنسیت همسان‌سازی شدند. از افراد گروه مورد و شاهد، ۱۰ میلی‌لیتر خون وریدی از ورید آنتی کویتال دست چپ در وضعیت نشسته اخذ شد. سپس با سانتریفوژ (ساخت شرکت Eppendorf آلمان) ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ شد. سرم نمونه‌ها در لوله‌های مجزا جداسازی و در فریزر منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایش ذخیره شد.

جدول ۱) نتایج سطح سرمی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در بیماران مبتلا به سل ریوی فعال و مقایسه آن با گروه شاهد با آزمون T مستقل				
P.value	انحراف معیار	میانگین	گروه	
			کنترل	VEGF
۰/۰۰۱	۴۸/۸	۱۹۲/۹۶	مورد	
	۹۰/۶	۳۳۴/۳۶		

به تفکیک جنسیت نیز پس از نرمال نمودن توزیع داده‌ها با لگاریتم‌گیری، آزمون تی مستقل انجام شد و نتایج نشان داد بین سطح سرمی VEGF مردان گروه مبتلا به سل ریوی با مردان گروه شاهد تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده شد. همچنین میزان VEGF در زنان گروه مبتلا به سل ریوی با اختلاف معنی‌داری بالاتر از VEGF گروه شاهد بود (جدول ۲).

جدول ۲) نتایج سطح سرمی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی برحسب جنسیت در بیماران مبتلا به سل ریوی فعال و مقایسه آن با گروه شاهد با آزمون T مستقل				
P value	انحراف معیار	میانگین	گروه	
			مرد	VEGF
۰/۷۷۱	۹۶/۷۳۶	۳۴۱/۰۰	مورد	
	۸۹/۷۴۷	۳۳۱/۹۴	زن	
۰/۴۱۱	۵۱/۱۳۲	۲۰۴/۳۰	مرد	شاهد
	۴۸/۴۶۸	۱۸۹/۷۱	زن	

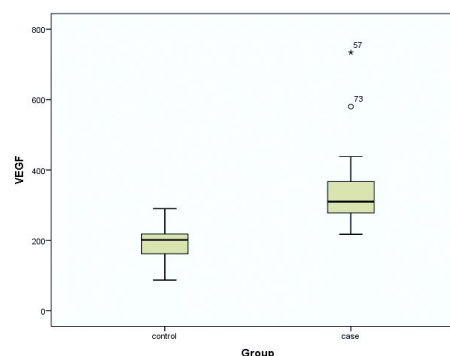
سطح سرمی فاکتور رشد اندوتلیال در گروه مورد بین افراد سیگاری و غیرسیگاری تفاوت معنی‌داری نداشت. همچنین در گروه شاهد نیز این تفاوت معنی‌دار نبود. لذا بین مصرف سیگار با سطح سرمی VEGF ارتباط آماری معنی‌داری وجود ندارد ($P=0/87$) (جدول ۳).

جدول ۳) نتایج سطح سرمی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی برحسب وضعیت مصرف سیگار در بیماران مبتلا به سل ریوی فعال و مقایسه آن با گروه شاهد با آزمون T مستقل				
P value	انحراف معیار	میانگین	گروه	
			سیگاری	VEGF
۰/۵۳۱	۸۶/۰۱	۳۲۳/۸۳	مورد	
	۹۴/۵۲	۳۴۱/۳۷	غیرسیگاری	
۰/۸۷	۶۷/۱۶	۱۶۱/۱۷	سیگاری	شاهد
	۴۴/۵۷۶	۱۹۷/۸۵	غیرسیگاری	

بررسی سطح سرمی VEGF با استفاده از کیت‌های مبتنی بر روش الایزا BOSTER نوع ساندویچی (ساخت کمپانی Cusabio چین تهیه شده از شرکت پادگین طب، تهران، ایران) براساس دستورالعمل شرکت تولید کننده با استفاده از دستگاه الایزا ریدر در طول موج ۴۵۰ نانومتر انجام گرفت. حساسیت کیت‌های VEGF کمتر از ۱ پیکوگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد و واکنش متقاطع با سیتوکین‌های قابل ارزیابی دیگر در آن پیدا نشده است. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۲ با استفاده از آزمون تی مستقل انجام شد.

یافته‌ها

میزان غلظت سرمی VEGF در گروه مورد مبتلا به سل ریوی شاهد $334/36 \pm 90/6$ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و در گروه شاهد شاهد $192/96 \pm 48/8$ پیکوگرم بر میلی‌لیتر بود. پس از نرمال نمودن توزیع داده‌ها با لگاریتم‌گیری، آزمون تی مستقل انجام شد و تفاوت آماری معنی‌داری میان VEGF گروه مورد و شاهد مشاهده شد (جدول ۱) (شکل ۱).



شکل ۱) مقایسه میانگین سطح سرمی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در دو گروه مورد و شاهد

Fig 1) Comparing the Serum Level of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in case and control group

بحث

مطالعه حاضر با هدف تعیین سطح سرمی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی در بیماران مبتلا به سل ریوی فعال و مقایسه آن با گروه شاهد انجام شد. بیماری سل یک بیماری گرانولوماتوز است.

مایکوباکتریوم توبرکلوزیس (*M. Tuberculosis*) یک پاتوژن داخل سلولی بوده که اولین بار توسط رابرت کخ در سال ۱۸۸۲ شناسایی شد و تا به امروز نیز بیش از هر عامل عفونی دیگر موجب مرگ انسان‌ها شده است. ماهیت مزمن عفونت توبرکلوزیس، طولانی بودن دوره درمان، بروز سویه‌های مقاوم به درمان و شیوع عفونت همزمان توبرکلوزیس با ایدز باعث شده تا سل یک بار بزرگ بر دوش جامعه بوده و نگرانی‌های زیادی برای سلامت بشر ایجاد کند (۱۸).

در ۹۵-۹۰ درصد افراد سالم، باسیل سل پس از ورود به بدن از طریق سیستم ایمنی اکتسابی مهار می‌شود، مهم‌ترین بخش سیستم ایمنی اکتسابی، سلول‌های TCD4+ و دیگر زیر گروه‌ها مانند گاما- دلتا، سلول‌های محدود به CD1، TCD8+، همچنین سلول‌های ماکروفاژ می‌باشد. این یافته‌ها مؤید نقش اساسی سیستم ایمنی میزبان در مقابله با باسیل سل هستند (۱۹).

موفقیت باسیل سل در بیماری زایی، به برهمکنش اولیه بین پاتوژن و سلول میزبان بستگی دارد. این باسیل به طور اولیه ریه را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بنابراین ماکروفاژهای آلوئولار اولین خط دفاعی را بر ضد باکتری ایجاد می‌کنند. وقتی باکتری وارد ماکروفاژ اولیه می‌شود آن‌ها قادر به کشتن و مهار رشد باکتری نیستند. به طور اولیه، باکتری وارد فاگوزوم شده و شروع به تکثیر می‌کند. درون فاگوزوم، باسیل سل با واسطه‌های اکسیژن و شرایط اسیدی روبرو می‌شود.

همچنین در گرانولوم‌های کازئینی، باکتری در شرایط کمبود فشار اکسیژن و در تماس با آنزیم‌های آزاد شده از سلول‌های ایمنی قرار می‌گیرد. در صورت فعال شدن سیستم ایمنی، ماکروفاژها توسط اینترفرون گاما تحریک شده و توانایی آن‌ها در کشتن باکتری داخل سلولی، تولید رادیکال‌های اکسیژن و ایجاد استرس اسیدی افزایش می‌یابد. در پاسخ نیز باسیل سل در داخل ماکروفاژ، واکنش‌های دفاعی مانند افزایش متابولیسم لیپید و کاهش کربوهیدرات‌های سطحی، تنفس بی‌هوازی و افزایش تولید سیدروفور و دیواره سلولی نشان می‌دهد (۲۰).

در واقع گرانولوم مکانی برای مهار باکتری است. تشکیل سلول‌های گرانولوم توسط تعدادی از سیتوکاین‌ها شامل MCP-1، MIP-1 α ، MIP-، RANTES IL-8 β و VEGF صورت می‌گیرد (۸). فاکتور رشد اندوتلیال (VEGF) با چندین مکانیسم سبب بیماری زایی سل می‌شود. این فرآیندها شامل رگ‌زایی، تجمع مونوسیت‌ها، جذب ماکروفاژها و التهاب هستند (۲۱). از نظر ایمنولوژیکی، رگ‌زایی به عنوان راه مناسبی برای رسیدن سلول‌های ایمنی به گرانولوم و کشتن باسیل سل است. از نظر آسیب‌شناسی، رگ‌های خونی ایجاد شده به عنوان بزرگراهی برای باکتری سل جهت انتشار در گردش خون سیستمیک و آلودگی سایر ارگان‌ها می‌باشد. این عروق دارای غشا پایه ناقص، فاقد پری‌سیت و بیش از حد نفوذپذیر هستند (۲۲). علاوه بر رگ‌زایی، گیرنده VEGF در لنفاژئوژنز نیز مؤثر است. نقش دیگر VEGF در بیماری زایی سل، فعالیت به عنوان کموکاین ماکروفاژ است که از طریق جذب مونوسیت‌ها و ماکروفاژها به عنوان سلول‌های جدید میزبان، سبب گسترش آلودگی باکتریایی ماکروفاژها می‌شود و سیگنال‌های مرگ سلولی در گرانولوم‌ها فعال می‌کند. در

نهایت التهاب سومین عملکرد VEGF در بیماری زایی سل و تشکیل گرانولوم است. این التهاب بسیار گسترده تر از نیاز میزبان است و سبب ایجاد علائم و درگیری بافت ریه می شود. لذا در مجموع آنژیوژنز، فراخوانی ماکروفاژ بیشتر و التهاب، VEGF را به عامل مهمی در بیماری زایی باسیل سل تبدیل کرده است. به طور شگفت انگیزی داروهای ضد VEGF در همراهی با کورتیکواستروئیدها از طریق کاهش التهاب گرانولوما و مهار عملکردهای چندگانه ذکر شده در بالا، سبب کاهش ۱۷ درصد در مورتالیتی این بیماران شده اند (۸ و ۲۳).

نتایج مطالعه ما نشان داد که سطح سرمی VEGF در بیماران مبتلا به سل ریوی فعال به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل افزایش می یابد. مطالعات محدودی در این باره انجام شده است.

در مطالعه سقزاده و همکاران، نتایج نشان داد سطح سرمی VEGF در بیماران سل فعال در مقایسه با افراد سالم بدون بیماری ریوی یا سل اخیر مزمن بیشتر است (۱۴). نتایج این مطالعه از نظر سطح سرمی VEGF با یافته های پژوهش ما همخوانی دارد.

لی و همکاران، در مطالعه ای با عنوان بررسی سطح miR-29 و $\text{TNF}\alpha$ در بیماران مبتلا به سل، نشان دادند، سطح سرمی هر سه مارکر در بیماران به سل ریوی فعال به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود ($P < 0.001$). سطح سرمی VEGF در افراد مسن تر از ۴۵ سال، نمونه اسمیر خلط مثبت، دارای هموپتزی و تب Low grade بالاتر بود که این مورد در پژوهش ما بررسی نشد و صرفاً در مورد تأثیر سیگار و جنسیت مطالعه انجام شد (۱۵).

نتایج مطالعه گلوبینسکایا (Golubinskaya) و همکاران، نیز نشان داد سطح سرمی VEGF در بیماران آلوده به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس نسبت به افراد سالم

بالاتر است. وی بیان کرد فاکتور رشد اندوتلیال عروقی با ۳ مکانیسم سبب تشدید بیماری زایی سل می شود که شامل رگ زایی (با گسترش خونی سل در بدن)، التهاب (با التهابی شدیدتر از حالت طبیعی و آسیب به بافت ریه) و فراخوانی ماکروفاژهای میزبان (با لانه گزینی در ماکروفاژها و تکثیر بیشتر) است (۲۴). لذا نتایج این مطالعه از نظر سطح سرمی VEGF با یافته های پژوهش ما همخوانی دارد.

در مطالعه چن (Chen) و همکاران، سطح فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) در بیماران مبتلا به سل ریوی بالاتر بود. وی بیان کرد VEGF فرآیند آنژیوژنز و لنف آنژیوژنز را تحریک می کند، همچنین نفوذپذیری عروق را افزایش می دهد (۲۵).

در حمایت از نقش داروهای ضد VEGF در درمان مایکوباکتریوم تعداد محدودی مطالعه انجام شده است. اهلرز و همکاران، نشان دادند که مهار رگ زایی با واسطه ترکیبات ضد VEGF در جنین ماهی و ماهی بالغ باعث ایجاد هیپوکسی و اسیدوز در ماکروفاژهای گرانولومای آلوده به مایکوباکتریوم مارینوم می شود که گسترش باکتری را محدود می کند (۱۷).

مطالعه داتا (Datta) و همکاران، نشان داد که درمان ضد VEGF، با مهار رگ زایی در ریه های خرگوش آلوده به مایکوباکتریوم توبرکلوزیس سبب محدود شدن باکتری در گرانولوما و جلوگیری از انتشار خونی آن و غلبه سیستم ایمنی میزبان می شود (۲۶). نتایج مطالعه پلنا (Polena) و همکاران، نیز نشان داد، VEGF از طریق ایجاد التهاب گسترده باعث آسیب بافت ریه میزبان می شود و مهار VEGF با تداخل در ورود مونوسیت ها به بافت، باعث کاهش التهاب و علائم بیمار می شود (۲۷).

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد سطح سرمی فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) در بیماران مبتلا به سل ریوی فعال به‌طور معنی‌داری بیشتر از گروه کنترل است. در این مطالعه میزان VEGF در هر دو جنس مرد و زن در گروه مبتلا به سل ریوی به‌طور معنی‌داری بالاتر از دو جنس مرد و زن در گروه کنترل بود اما درون هر گروه بین دو جنس تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت که در توجیه چگونگی آن می‌توان به عملکرد رگ‌زایی، التهاب گسترده و آسیب به بافت ریه میزبان با ایجاد گرانولومای متعدد و همچنین فراخوانی ماکروفاژهای بیشتر به عنوان بستری برای تکثیر باسیل درون آن‌ها اشاره کرد. با توجه به اینکه بسیاری از مهارکننده‌های VEGF در حال حاضر بی‌خطر هستند و در استفاده بالینی کاربرد دارند، می‌توان از آن‌ها به عنوان یک درمان منحصر به فرد هدایت‌شده توسط میزبان در تعداد رو به رشد بیماران مبتلا به سل ریوی مقاوم به دارو استفاده کرد.

سپاس و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی زاهدان به خاطر حمایت مالی و از شرکت کنندگان در این مطالعه تشکر و قدردانی می‌شود. این مقاله تحت حمایت مالی هیچ سازمان یا مؤسسه‌ای نمی‌باشد.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

در باب اهمیت فرآیند رگ‌زایی در پاتوژنز بیماری‌ها می‌توان گفت در بیماری‌هایی مثل آرتریت روماتوئید، بیماری‌های عروقی در شبکه چشم (تخریب ماکولار وابسته به سن)، رتینوپاتی دیابتی، افزایش سایز و رشد تومورهای جامد و متاستاز آن‌ها، رگ‌زایی می‌تواند نقش مهمی را ایفا کند (۲۸). رگ‌زایی یا تشکیل رگ‌های خونی جدید، در رشد تومور و متاستاز و گسترش ضایعات گرانولوماتوز ضروری است. فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و گیرنده‌های آن یکی از مهم‌ترین تنظیم‌کننده‌های اختصاصی رگ‌زایی هستند. آنژیوژنز به‌طور جدی در سطح مولکولی تنظیم می‌شود و در وضعیت‌های پاتولوژیکی متعدد مثل سل تنظیم‌اش به‌هم می‌خورد. داروهایی که می‌توانند VEGF را مهار کنند در کنترل چنین بیماری‌هایی مفید می‌باشند. VEGF همچنین با آنژیوژنز باعث رشد بافت چربی می‌شود (۲۹) و (۳۰). رگ‌زایی همچنین برای رشد تومورهای سرطانی ضروری است و در غیاب رگ‌های خونی به علت کمبود اکسیژن و مواد غذایی رشد آن‌ها مهار می‌شود و یکی از درمان‌های جدید درمان تومورهای سرطانی محسوب می‌شود (۳۱). در نهایت با توجه به نتایج این پژوهش، این فرضیه مطرح می‌شود که داروهای ضد VEGF می‌تواند با مهار عملکرد سه گانه این فاکتور در بیماری‌زایی سل، نقش اساسی در درمان این بیماری ایفا کنند و این مطالعه می‌تواند سنگ بنایی برای تحقیقات آتی در زمینه تأثیر ترکیبات ضد VEGF به عنوان درمان‌های جدید برای بیماری سل باشد.

References:

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. WHO Report 2022. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
2. Moatamedizadeh B, Ansari H, Payandeh A, et al. Evaluation of Tuberculosis Recurrence and Its Determinants in the Southeast of Iran: A Nested Case-Control Study Based on Data from 2012 to 2018. Irje 2020; 16(1): 20-29. (Persian)

- URL: <http://irje.tums.ac.ir/article-1-6516-en.html>.
3. Torshizi F, Honarvar M, Rahimabadi E, et al. Incidence and treatment outcomes of pulmonary tuberculosis in Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2023; 29(6): 417–424.
doi: [10.26719/emhj.23.047](https://doi.org/10.26719/emhj.23.047).
 4. Najafi Vosogh R, Roshanaei G, Khazaei S, et al. Study of Tuberculosis epidemiology and its affected factors in Hamadan province, during the years 2007-2013. *Pajouhan Sci J* 2015; 14(1): 64–71. (Persian)
URL: <http://psj.umsha.ac.ir/article-1-182-en.html>.
 5. World Health Organization. The sixteenth global report on tuberculosis 2011.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789241564380>
 6. Khazaei S, Kousehlou Z, Karami M, et al. Time to sputum conversion among patients with smear-positive pulmonary tuberculosis and its determinants: A retrospective cohort study in Hamadan Province, Iran. *Irje* 2013; 9(1): 32–40. (Persian)
URL: <http://irje.tums.ac.ir/article-1-5039-en.html>.
 7. Kim L, Moonan PK, Heilig CM, et al. Factors associated with recurrent tuberculosis more than 12 months after treatment completion. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20(1): 49–56.
doi: [10.5588/ijtld.15.0442](https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0442).
 8. Harding JS, Herbath M, Chen Y, et al. VEGF-A Form Granuloma Macrophages Regulates Granulomatous Inflammation by a Non-angiogenic Pathway during Mycobacterial Infection. *Cell Rep* 2019; 27(7): 2119–2131.e6.
doi: [10.1016/j.celrep.2019.04.072](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.04.072).
 9. Laddha AP, Kulkarni YA. VEGF and FGF-2: Promising targets for the treatment of respiratory disorders. *Respir Med* 2019; 156: 33–46.
doi: [10.1016/j.rmed.2019.08.003](https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.08.003).
 10. Maison DP. Tuberculosis pathophysiology and anti-VEGF intervention. *J Clin Tuberc Other Mycobact Dis* 2022; 27: 100300.
doi: [10.1016/j.jctube.2022.100300](https://doi.org/10.1016/j.jctube.2022.100300).
 11. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 10th ed. Elsevier, 2020, 268–274.
 12. Bourhis M, Palle J, Galy-Fauroux I, et al. Direct and Indirect Modulation of T Cells by VEGF-A Counteracted by Anti-Angiogenic Treatment. *Front Immunol* 2021; 12: 616837.
doi: [10.3389/fimmu.2021.616837](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.616837).
 13. Korolkova OY, Myers JN, Pellom ST, et al. Characterization of Serum Cytokine Profile in Predominantly Colonic Inflammatory Bowel Disease to Delineate Ulcerative and Crohn's Colitides. *Clin Med Insights Gastroenterol* 2015; 8: 29–44.
doi: [10.4137/CGast.S20612](https://doi.org/10.4137/CGast.S20612).
 14. Saghazadeh A, Rezaei N. Vascular endothelial growth factor levels in tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2022; 17(5): e0268543.
doi: [10.1371/journal.pone.0268543](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0268543).
 15. Li Z, Li C, Bao R, et al. Expressions of miR-29a, TNF-A and Vascular Endothelial Growth Factor in Peripheral Blood of Pulmonary Tuberculosis Patients and Their Clinical Significance. *Iran J Public Health* 2020; 49(9): 1683–1691.
doi: [10.18502/ijph.v49i9.4085](https://doi.org/10.18502/ijph.v49i9.4085).
 16. Nasiri N, Avan A, Hassanian SM, et al. Effect of anti-angiogenic drugs along with chemotherapy in breast cancer treatment: review article. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2019; 22(5): 78–89. (Persian)
doi: [10.22038/IJOGL.2019.13586](https://doi.org/10.22038/IJOGL.2019.13586).
 17. Oehlers SH, Cronan MR, Scott NR, et al. Interception of host angiogenic signalling limits mycobacterial growth. *Nature* 2015; 517(7536): 612–615.
doi: [10.1038/nature13967](https://doi.org/10.1038/nature13967).
 18. de Martino M, Lodi L, Galli L, et al. Immune Response to Mycobacterium tuberculosis: A Narrative Review. *Front Pediatr* 2019; 7: 350.
doi: [10.3389/fped.2019.00350](https://doi.org/10.3389/fped.2019.00350).
 19. Metanat M, Sharifi-Mood B, Alavi-Naini R, et al. The epidemiology of tuberculosis in recent

- years: Reviewing the status in south-eastern Iran. Zahedan J Res Med Sci 2011; 13(9): e93704. <https://brieflands.com/articles/zjrms-93704>.
20. Moslehi A, Moslehi A. Evolution of extant antibody effect on natural platelets and neutrophils in people with platelet satellitism. Qom Univ Med Sci J 2016; 10(7): 84-88. (Persian) doi: [10.1001.1.17357799.1395.10.7.1.3](https://doi.org/10.1001.1.17357799.1395.10.7.1.3).
21. Batista LAF, Silva KJS, da Costa e Silva LM, et al. Tuberculosis: A granulomatous disease mediated by epigenetic factors. Tuberculosis 2020; 123: 101943. doi: [10.1016/j.tube.2020.101943](https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.101943).
22. Famelis N, Rivera-Calzada A, Degliesposti G, et al. Architecture of the mycobacterial type VII secretion system. Nature 2019; 576(7786): 321-5. doi: [10.1038/s41586-019-1633-1](https://doi.org/10.1038/s41586-019-1633-1).
23. Harding J, Ritter A, Rayasam A, et al. Lymphangiogenesis Is Induced by Mycobacterial Granulomas via Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-3 and Supports Systemic T-Cell Responses against Mycobacterial Antigen. Am J Pathol 2015; 185(2): 432-45. doi: [10.1016/j.ajpath.2014.09.020](https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.09.020).
24. Golubinskaya EP, Filonenko TG, Kramar TV, et al. Dysregulation of VEGF-dependent angiogenesis in cavernous lung tuberculosis. Pathophysiology 2019; 26(3-4): 381-387. doi: [10.1016/j.pathophys.2019.11.004](https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2019.11.004).
25. Chen WL, Lee KL, Lai KS, et al. Toll-like Receptor 2 Mediates VEGF Overexpression and Mesothelial Hyperpermeability in Tuberculous Pleural Effusion. Int J Mol Sci 2023; 24(3): 2846. <https://doi.org/10.3390/ijms24032846>.
26. Datta M, Via LE, Kamoun WS, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment normalizes tuberculosis granuloma vasculature and improves small molecule delivery. Proc Natl Acad Sci U S A 2015; 112(6): 1827-32. doi: [10.1073/pnas.1424563112](https://doi.org/10.1073/pnas.1424563112).
27. Polena H, Boudou F, Tilleul S, et al. Mycobacterium tuberculosis exploits the formation of new blood vessels for its dissemination. Sci Rep 2016; 6: 33162. doi: [10.1038/srep33162](https://doi.org/10.1038/srep33162).
28. Schlich R, Willems M, Greulich S, et al. VEGF in the crosstalk between human adipocytes and smooth muscle cells: depot-specific release from visceral and perivascular adipose tissue. Mediators Inflamm 2013; 2013: 982458. doi: [10.1155/2013/982458](https://doi.org/10.1155/2013/982458).
29. Tayebon MA, Sadrnia M, Mohajerani H. Simultaneous detection of TB and drug resistance to Isoniazid in Mycobacterium tuberculosis clinical isolates using PCR-RFLP method. Iran South Med J 2015; 18(3): 547-555. (Persian) URL: <http://ismj.bpums.ac.ir/article-1-701-en.html>.
30. Golestani Eimani B, Ansarin K, Sahebi L, et al. Molecular Typing of Mycobacterium Tuberculosis Isolated from Iranian Patients Using Highly Abundant Polymorphic GC-Rich-Repetitive Sequence. Iran South Med J 2020; 23(2): 87-98. URL: <http://ismj.bpums.ac.ir/article-1-1290-en.html>.
31. Samsam Shariat M, Parivar K, Hedayati M, et al. Association of Serum VEGF level with Medullary Thyroid Carcinoma in an Iranian Population. J Anim Biol 2016; 9(1): 29-36. (Persian) URL: https://ascij.damghan.iau.ir/article_530710.html?lang=en.

Original Article

Comparing the Serum Level of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Patients with Active Pulmonary Tuberculosis and the Control Group: A Case Control Study

AA. Niazi (MD)^{1*}, A. Nemati (MD)^{2**}, R. Alavi Naeini (MD)³,
E. Parsi mood (MD)², E. Moosapoor (MD)¹, J. Dehghan (MD)⁴

¹ Department of Pathology, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

² Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

³ Department of Infectious Disease, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

⁴ Department of Social Medicine, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

(Received 4 Oct, 2023

Accepted 20 Nov, 2023)

Abstract

Background: Angiogenesis is seen in active pulmonary tuberculosis. One of the factors involved in angiogenesis is vascular endothelial growth factor (VEGF). Therefore, the aim of this case-control study is to investigate and compare the level of VEGF as a possible factor involved in angiogenesis in active pulmonary tuberculosis

Materials and Methods: The present case-control study enrolled 90 patients hospitalized in Boo-ali Hospital in Zahedan (45 patients with active pulmonary tuberculosis and 45 non-tuberculosis patients). In this study, census sampling method was used and VEGF level was measured by ELISA method. Data was analyzed in SPSS22 at a significance level of 0.05.

Results: The mean age was 43.29±18.6 years in the case group and 37.93±16.2 years in the control group, and the majority of patients in both groups were women. The serum level of vascular endothelial growth factor was increased in patients with pulmonary tuberculosis (334.36±90.6) compared to the control group (192.96±48.8). There was a significant difference in the serum level of vascular endothelial growth factor in patients with active pulmonary tuberculosis compared to the control group (P<0.05). There was no significant relationship between smoking or gender and VEGF serum level.

Conclusion: Considering that the serum level of vascular endothelial growth factor in patients with active pulmonary tuberculosis increased significantly compared to the control group, this increase can indicate active pulmonary tuberculosis.

Keywords: Vascular Endothelial Growth Factor, Pulmonary Tuberculosis, ELISA, Case-Control Study

©Iran South Med J. All rights reserved

Cite this article as: Niazi AA, Nemati A, Alavi Naeini R, Parsi mood E, Moosapoor E, Dehghan J. Comparing the Serum Level of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Patients with Active Pulmonary Tuberculosis and the Control Group: A Case Control Study.. Iran South Med J 2023; 26(2); 92-101

**Address for correspondence: Department of Pathology, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran
Email: Ali.nemati.7049@gmail.com

*ORCID: 0000-0001-8414-3882

**ORCID: 0000-0002-8902-0977

Website: <http://bpums.ac.ir>

Journal Address: <http://ismj.bpums.ac.ir>