مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره چهاردهم، شمارهٔ ۵، شهریور ۱۳۹۱، صفحه ۶۹-۶۴

فاکتور رشدی آندوتلیال عروقی در بزاق تحریک نشده افراد مبتلا به آفت مینور

صفورا سیفی (DDS,MS)[*۱]، مینا مطلب نژاد (DDS,MS)[۱]، قربان ملیجی (PhD)[۲]، علی بیژنی (MD)[۳]،
سمیرا فرنیا (DDS)[۴]

۱- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بابل
۲- گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بابل
۳- مرکز تحقیقات بیماریهای غیرواگیر کودکان امیرکلا
۴- دانشگاه علوم پزشکی بابل

دریافت: ۹۰/۱۰/۷، اصلاح: ۹۰/۱۱/۱۹، پذیرش: ۹۱/۲/۱۳

خلاصه

سابقه و هدف: فاکتور رشد آندوتلیال عروقی (Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF، گلیکوپروتئین هترودیمر بوده که نقش در رگسازی و ترمیم زخم دارد. بدلیل پاتوژنز ناشناخته آفت و مطالعات اندک با نتایج ضد و نقیض در این زمینه، این مطالعه به منظور بررسی میزان و نقشVEGF در ۴ مرحله بالینی و پاتوژنز آفت مینور انجام شد.

مواد و روشها: در این مطالعه مورد-شاهدی، بزاق غیر تحریکی ۱۸ نفر دارای آفت مینور و ۱۸ نفر گروه کنترل با ریختن آب دهان درون لوله های آزمایش در ۴ مرحله بالینی آفت (Prodromal، پیش رخم، زخمی و ترمیم) جمع آوری شد و میزان VEGF بزاق (pg/ml) در هر مرحله با روش ELISA تعیین و نتایج هر مرحله با یکدیگر و با گروه کنترل مقایسه گردید.

یافته ها: میزان VEGF در مرحله Prodromal ۱۲/۹۴±۲۱/۳۲، پیش زخم ۱۱/۱±۱۴/۵، زخمی ۹/۴۶±۱۰/۴۹ و ترمیم ۱۲/۰۶±۱۳/۲۶ و در گروه کنترل ۵۷/۸۳±۲۰/۱۵pg/ml بود. اختلاف آماری معنی داری در روند بالینی آفت (۴ مرحله) از نظر میزان VEGF مشاهده گردید (p=۰/۰۰۲). کمترین میزان VEGF در مرحله زخمی نسبت به گروه کنترل دیده شد (p=۰/۰۲). میزان VEGF در مرحله Prodromal بیشتر از زخمی (p=۰/۰۰۶) و ترمیم بود (p=۰/۰۱۴) بود اما اختلاف آماری معنی داری در میزان آن در مراحل ترمیم با زخمی (p=۰/۱۵۸)، ترمیم با پیش زخم (p=۰/۶۱۹) و Prodromal با پیش زخم مشاهده نشد (p=۰/۰۶۶).

نتیجه گیری: نتایج مطالعه نشان داد که تغییرات میزانVEGF بویژه کاهش آن در مرحله زخمی در پاتوژنز تشکیل زخم آفت مینور نقش دارد اما آفت مینورحاصل رگسازی اضافی نیست.

واژه های کلیدی: فاکتور رشد آندوتلیال عروقی، بزاق، زخم آفتی.

مقدمه

آفت از شایع ترین ضایعات التهابی دهان است که شیوع آن در جمعیت ۶۰-۲۰٪ می باشد اما اتیولوژی آن تا به امروز ناشناخته باقی مانده است (۱). اکثر محققان اختلالات ایمونولوژیک و واکنش های اتوایمیون یا افزایش حساسیت را در ایجاد آفت موثر می دانند اما به نظر می رسد که عوامل مستعد کننده دیگری مانند کمبود ویتامین B، فولات، آهن، روی، حساسیت غذایی و عوامل هورمونال در اتیولوژی آن نقش دارند (۳و۲). برخی از محققین نقش ویروس ها و هلیکوباکترپیلوری را در پاتوژنز آفت تایید می کنند (۵و۴). تشخیص آفت از طریق بالینی و مورفولوژیک و گرفتن تاریخچه بوده و نیاز به بررسی هیستوپاتولوژی ندارد اما در نمای میکروسکوپی به صورت زخم غیر اختصاصی پوشیده شده با غشاء فیبرینی- چرکی می‌باشد. عقیده بر این است که در مراحل اولیه تشکیل آفت که با درد و سوزش و قرمزی همراه است، لنفوسیتهای $TcellCD_4^+$ غالب بوده، به تدریج و وقتی وارد فاز زخمی می شود، $TcellCD_8^+$ افزایش یافته و سرانجام منجر به تخریب اپی تلیوم سطحی و زخمی شدن ناحیه می گردد (۵). از نظر بالینی سه نوع آفت شامل مینور، ماژور و هرپتی فرم وجود دارد اما شایع ترین نوع آفت که از نظر اندازه کمتر از ۱۰mm بوده، آفت مینور است (۵). جهت درک بهتر پاتوژنز آفت راجعه دهان که دارای دوره های عود و خاموشی است، ۴ مرحله در نظر گرفته شده است، مرحله اول (Prodromal) (که با احساس سوزش، قرمزی و خارش همراه بوده و ۲۴ ساعت طول میکشد)، مرحله دوم پیش زخم (به صورت

این مقاله حاصل پایان نامه دانشجو سمیرا فرنیا دانشجو رشته دندانپزشکی، و طرح تحقیقاتی به شماره ۸۱۰۱۲۰۵ دانشگاه علوم پزشکی بابل می باشد.

* مسئول مقاله:
آدرس: بابل، دانشگاه علوم پزشکی، دانشکده دندانپزشکی، گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، تلفن: ۲۲۹۱۴۰۸-۰۱۱۱
e-mail: sf_seify@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.5.9.3]

اریتم التهابی یا پاپول سفت بوده و یک تا سه روز طول می کشد)، مرحله سوم زخمی (که با تشکیل غشا فیبرینی – چرکی و حاشیه اریتماتوز همراه است و این مرحله ۱ تا ۱۶ روز طول می کشد)، و مرحله چهارم ترمیم (اثری از زخم مشاهده نشده و مخاط سالم دیده می شود که این مرحله ۱ تا ۴ ماه طول می کشد (۶).

اهمیت آفت راجعه دهان بدلیل درد و سوزش و قرمزی و مشکل در صحبت کردن، بلع و اختلال در شرایط عادی زندگی فرد می باشد و جهت آن از درمانهای موضعی و سیستمیک متعددی استفاده شده است (۷و۵). بدلیل ناشناخته بودن اتیولوژی آفت و متغیر بودن طول مدت و شدت هر زخم آفتی، لذا کلیه زخم ها درمان یکسانی نداشته و استفاده از کورتونها به عنوان روش درمانی موضعی و سیستمیک با عوارض همراه است(۸و۷).

فاکتور رشد آندوتلیال عروقی (VEGF) یک گلیکوپروتئین هترودیمر KD ۴۵ و مؤثر در ترمیم زخم بوده که توسط غدد بزاقی اصلی، ماکروفاژها ، سلولهای تک هسته و سلولهای آندوتلیال فعال شده، تولید می شود و در رشد و مهاجرت و افزایش نفوذپذیری عروق خونی نقش دارد و به عنوان مدیاتور اصلی در رگسازی در نظر گرفته شده و در پاسخ به هیپوکسی و سایتوکاین ها تولید می گردد (۱۰و۹). افزایش بیان آن در بیماری های التهابی و سرطان دهان گزارش شده است (۱۱).

مطالعات اندک با نتایج ضد و نقیض جهت درک پاتوژنز آفت مینور دهانی صورت گرفته است. Arbiser و همکاران زخم آفتی را دارای رگهای خونی فراوان دانسته و مطرح نمودند که تایلیدومید با ممانعت کردن از رگسازی منجر به ترمیم زخم می گردد (۱۲). Agha-Hosseini و همکاران میزان VEGF بزاقی را در مرحله ترمیم بیشتر از مرحله فعال (زخمی) گزارش کرده و سطوح VEGF بزاقی را در ترمیم زخم موثر دانستند (۳). Brozovic و همکاران در مراحل مختلف بالینی آفت مینور از نظر میزان VEGF اختلاف معنی داری را مطرح نکردند (۱۳).

بدلیل پاتوژنز ناشناخته آفت و عوارض جانبی درمانهای موجود (۸و۷) و مطالعات اندک با نتایج ضد و نقیض (۱۳و۱۲و۳)، این مطالعه به منظور بررسی میزان و نقش VEGF در ۴ مرحله بالینی و پاتوژنز آفت مینور (Prodromol، پیش زخم، زخمی و ترمیم) انجام شد.

مواد و روشها

این مطالعه مورد- شاهدی (Case- Control) پس از تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل انجام شد. ابتدا در مورد مطالعه و روش تهیه نمونه بزاقی با افراد شرکت کننده صحبت شد و بعد از کسب رضایت کتبی از آنان، سن، جنس، تعداد و دوره ابتلاء به آفت پرسیده شد و در جداولی ثبت گردید. افراد شرکت کننده در مطالعه دانشجویان دندانپزشکی (۱۴ نفر) و از آشنایان مراجعه کننده به کلینیک دانشکده دندانپزشکی بابل بودند (۴ نفر) که از آنها خواسته شد در صورت داشتن سابقه آفت به محض احساس درد و سوزش در مخاط دهان به فرد نمونه گیرنده مراجعه کنند. در صورت تشخیص آفت، محل و نوع آن توسط محقق ثبت شد. تشخیص آفت مینور بر اساس اندازه آن صورت گرفت، در صورتیکه اندازه آفت کمتر از ۱۰ mm بود به عنوان آفت مینور در نظر گرفته شد (۱۴). افراد سیگاری، بیماران مبتلا به بیماری های سیستمیک مثل کولیت السراتیو، سندرم بهجت، کم خونی، مصرف هرگونه داروی تاثیر گذار بر روی عملکرد غدد بزاقی، بیماری های پریودنتال و هرگونه ضایعه دهانی به غیر از آفت مینور از مطالعه خارج شدند. همچنین افراد تحت درمان هر گونه بیماری در مطالعه وارد نشدند. تنها نمونه های بزاقی افراد مبتلا به آفت مینور در مطالعه وارد شد و نمونه های بزاقی در ۴ مرحله بالینی آفت مینور شامل Prodromal، پیش زخم، زخمی و ترمیم بررسی شد.

از ۱۸ فرد مبتلا به آفت مینور و شرکت کننده در مطالعه خواسته شد که ۲ ساعت قبل از جمع آوری بزاق چیزی نخورند و دهان خود را شسته و یک سی سی بزاق تحریک نشده را به مدت یک تا سه دقیقه بین ساعت ۱۱- ۹ صبح جمع آوری کرده و سپس آب دهان خود را درون لوله های آزمایش استریل و خشک بریزند. افراد مبتلا به آفت مینور در ۴ مرحله بالینی پیگیری شدند. جمع آوری بزاق در ۴ مرحله و در ۴ لوله آزمایش صورت گرفت و همچنین ۱۸ نفر گروه شاهد که از نظر سن و جنس با گروه مورد تطابق داشته و فاقد هر گونه سابقه آفت و بیماری سیستمیک یا مصرف داروی خاص و بیماری پریودنتال بودند، انتخاب شده و بزاق غیر تحریکی آنها به طریق فوق جمع آوری شد. بعد از گذاشتن برچسب بر روی لوله‌های آزمایش، نمونه‌ها جمع‌آوری و در ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. جهت اندازه گیری VEGF بزاقی از (Human VEGF ELISA Kit Koma Biotech Catalog No:Ko331132) و روش Sandwich ELISA استفاده شد. میزان VEGF بر حسب pg/ml گزارش شد.

پس از جمع آوری اطلاعات، توزیع داده ها با استفاده از آماره KSS بررسی گردیدند. داده های کمی به صورت (میانگین ± انحراف معیار) نشان داده شدند. مقایسه میزان VEGF در گروه مورد و شاهد و در بین ۴ مرحله بالینی آفت انجام شده و جهت آنالیز آماری روند بالینی آفت از آزمون ANOVA Repeated Measures و آزمون های تعقیبی و جهت مقایسه هر مرحله با گروه کنترل از آزمون T-Test استفاده شد. در همه موارد $p<0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

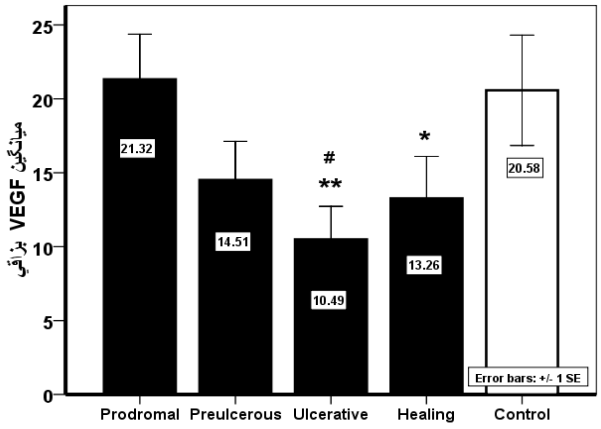
یافته ها

در این مطالعه ۱۸ نفر گروه مورد (دارای آفت مینور) و ۱۸ نفر گروه شاهد (فاقد آفت و فاقد سابقه ابتلاء به آفت) وارد مطالعه شدند. در گروه مورد ۱۳ نفر زن و ۵ نفر مرد با محدوده سنی (۴۱-۲۰) سال و میانگین سنی ۱۰/۷±۳۱/۵ سال شرکت کردند. گروه شاهد نیز از نظر سن و جنس با گروه مورد همسان شدند. در دهان افراد گروه مورد تنها یک زخم آفتی در هر دوره دیده شد. به طور متوسط سابقه ابتلا به آفت مینور در طی سال ۳-۲ مرتبه گزارش شد. در همه افراد محل آفت مینور در مخاط باکال (سمت راست یا چپ) بود. میانگین VEGF بزاقی در گروه کنترل Pg/ml ۱۵/۸۳±۲۰/۵۷ و در گروه مبتلا به آفت (میانگین ۴ مرحله) Pg/ml ۸/۹۱±۱۴/۸۹ بود. اختلاف آماری معنی داری از نظر میزان VEGF بین دو گروه، وجود نداشت ($p=0/194$).

میزان VEGF در مرحله Prodromal ۱۲/۹۴±۲۱/۳۲، پیش زخم۱۱/۱±۱۴/۵، زخمی ۹/۴۶±۱۰/۴۹ و ترمیم (pg/ml) ۱۲/۰۶±۱۳/۲۶ بود. تنها در مرحله زخمی میانگین VEGF بزاق، در گروه مبتلا به آفت مینور نسبت به گروه شاهد ۱۵/۸۳±۲۰/۵۷ به طور معنی داری کمتر بود ($p=0/02$). به عبارت

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.5.9.3]

دیگر میزان VEGF بزاق کاهش چشمگیری در مرحله زخمی نسبت به گروه کنترل نشان داد (نمودار ۱).



نمودار ۱. میانگین تغییرات VEGF بزاقی طی مراحل مختلف بالینی آفت مینور و گروه کنترل

p<۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل

* p<۰/۰۵ در مقایسه با مرحله Prodromal

** p<۰/۰۱ در مقایسه با مرحله Prodromal

در مقایسه میزان VEGF در روند بالینی آفت (۴ مرحله) اختلاف آماری معنی داری وجود داشت (p=۰/۰۰۲) یعنی میزان VEGF از مرحله Prodromal تا زخمی کاهش و در مرحله ترمیم افزایش نشان داد اما معنی دار شدن این روند بالینی مرتبط به اختلاف میزان VEGF در مراحل Prodromal با زخمی و ترمیم بود. میانگین VEGF بزاقی در مرحله Prodromal نسبت به دو مرحله زخمی (p=۰/۰۰۶) و ترمیم (p=۰/۰۱۴) به طور معنی داری بالاتر بدست آمد. اختلاف آماری معنی داری در میزان VEGF بزاق در مراحل زخمی و ترمیم (p=۰/۱۵۸)، پیش زخم و ترمیم (p=۰/۶۱۹)، Prodromal و پیش زخم مشاهده نشد (p=۰/۰۶۶) (نمودار ۱).

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه تغییرات میزان VEGF بزاق در ۴ مرحله بالینی آفت مینور مشاهده شد، اینگونه به نظر می‌رسد که رگسازی و تغییرات میزان VEGF در پاتوژنز و تشکیل آفت مینور دهان موثرند. تا به امروز در هیچ مطالعه ای ۴ مرحله بالینی آفت از نظر میزان VEGF بررسی نشده است بلکه برخی از مطالعات صرفاً در فاز فعال (زخمی) و ترمیم (۳) و مطالعات دیگر در سه مرحله بالینی early active, active و Healing (۱۳) و محققان دیگر تنها در مرحله active (فعال) میزان VEGF (۱۵) و یا سایتوکاین های التهابی دیگر مانند TNF α را بررسی نمودند (۱۶).

در مطالعه Brozovic و همکاران که میزان VEGF بزاقی در سه مرحله بالینی آفت ماژور و مینور با روش ELISA بررسی گردید، میزان VEGF بزاق در ۱۰ فرد مبتلا به آفت ماژور در مرحله زخمی به کمترین میزان رسید و در مرحله ترمیم میزان آن افزایش زیادی نشان داد به طوریکه میزان VEGF در مرحله ترمیم از مرحله پیش زخم بسیار بیشتر بود (۱۳). این مطالعه از نظر روند بالینی آفت در طی سه مرحله مشابه با مطالعه مذکور است اما در مطالعه ما اگر چه میزان VEGF بزاق در مرحله ترمیم افزایش نشان داد اما میزان VEGF در مرحله ترمیم بیشتر از میزانVEGF در مرحله prodromal نبود. اینگونه به نظر می رسد که آفت مینور دهان حاصل رگسازی اضافی نباشد بنابراین فرضیه استفاده از داروهای ضد رگسازی در درمان آن تایید نمی شود.

در مطالعه Brozovic بر روی ۲۰ فرد مبتلا به آفت مینور، میزان VEGF بزاق در مراحل پیش زخم، فعال (زخمی)، ترمیم به ترتیب ۹۵۸±۱۳۳۹، ۸۴۸±۱۴۱۷ و ۸۶۷±۱۴۷۲ بود، ایشان اختلاف آماری معنی داری را در طی روند بالینی آفت مینور گزارش نکردند و بیان نمودند که مکانیسم های مختلفی در پاتوژنز آفت مینور و ماژور وجود دارد که تغییرات میزان VEGF مرتبط با آفت مینور دهان نیست (۱۳). این نتیجه بر خلاف نتایج مطالعه مذکور است. در این مطالعه اگر چه روند بالینی آفت از نظر میزان VEGF در ۴ مرحله از نظر آماری معنی دار بود اما بین مراحل مختلف بالینی آفت مینور مثلاً زخمی و ترمیم و یا پیش زخم و ترمیم یا Prodromal و پیش زخم اختلاف آماری معنی داری از نظر میزان VEGF مشاهده نگردید که شاید به دلیل کم بودن حجم نمونه باشد. اگر چه برخی از مطالعات بیانگر تخریب سیستم VEGF بزاقی در حین مراحل تشکیل آفت ماژور دهانی است (۱۵) اما در مطالعه ما بدلیل آنکه اختلاف آماری معنی داری در میزان میانگین VEGF بزاقی آفت مینور و گروه کنترل مشاهده نشد، بنابراین به نظر می رسد که آفت مینور با تخریب و نقص در سیستم VEGF بزاقی همراه نباشد ولی از آنجاییکه میزان VEGF در مرحله زخمی به طور معنی داری کمتر از گروه کنترل بود، ممکن است تغییراتی در سیستم VEGF بزاقی در حین فرآیند تشکیل آفت صورت گیرد و به عبارت دیگر تشکیل زخم آفتی با کاهش میزان VEGF در حین فرآیند تشکیل آفت همراه است. هنگامی که زخمی ایجاد می شود در حقیقت قسمتی از اپی تلیوم و بافت همبندی زیرین و اجزاء آن شامل عروق خونی تخریب می شود بنابراین کاهش تعداد عروق خونی در مرحله پیش زخم و زخمی آفت مینور منطقی به نظر می رسد اما همزمان با تخریب در ناحیه، پدیده التیام یا ترمیم آغاز می شود. التیام یک فرآیند پویا و در حال تغییر است. مرحله اول آن با التهاب و افزایش تعداد عروق خونی و افزایش میزان VEGFهمراه است. اما افزایش میزانVEGF فقط تا حدی است که ترمیم صورت گیرد (۱۷) به طوریکه بر اساس نتایج این مطالعه، میزان VEGF در فاز ترمیم آفت بسیار کمتر از مرحله Prodromal و گروه کنترل بوده و تقریباً معادل با فاز پیش زخم بود. اینگونه به نظر میرسد که افزایش اندک بیان VEGF در مرحله ترمیم نسبت به مرحله زخمی فقط جهت ترمیم زخم در ناحیه کافی است.

از آنجاییکه اتیولوژی آفت مینور مشخص نیست، بنابراین درمان قطعی و منحصر به فرد و بدون عوارض جانبی در ارتباط با آن شناخته نشده است (۱۲و۹و۵). مطالعه Brozovic و همکاران بیانگر افزایش بیان VEGF در مرحله ترمیم آفت مینور بوده (۱۳) و به عبارت دیگر تأیید کننده نتایج مطالعه Arbiser و همکاران است که گزارش کردند ضایعات آفتی دارای فعالیت رگسازی بالایی هستند، بنابراین استفاده از تایلیدومید در ترمیم زخم های آفتی توسط جلوگیری از رگسازی و ترمیم مجدد مؤثر است (۱۲). اما نتایج مطالعه

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.5.9.3]

مذکور حاکی از آن است که اگر چه تغییرات VEGF در طی مراحل بالینی آفت مینور صورت می گیرد اما فرضیه مطرح شده توسط Arbiser و Brozovici تأیید نمیشود و عوامل ضد رگسازی در درمان آفت مینور کاربردی ندارند (۱۳و۱۲).

Agha-Hosseini و همکاران در مطالعه خود افزایش میزان VEGF را در مرحله ترمیم نسبت به مرحله حاد آفت مینور گزارش کردند. اما اختلافی در میزان VEGF در مرحله فعال و ترمیم در آفت ماژور مشاهده نکردند و نقش VEGF را در پاتوژنز آفت مینور تأئید نمودند (۳). در مطالعه ما اگر چه میزان VEGF در مرحله ترمیم بیشتر از زخمی بود اما از نظر آماری اختلاف معنی دار نبود ولی در روند ۴ مرحله بالینی آفت مینور از نظر میزان VEGF اختلاف آماری معنی دار دیده شد. به نظر می رسد علت تفاوت نتایج مطالعه ما با مطالعه Agha-Hosseini و همکاران (۳) بدلیل اختلاف در تعداد نمونه و یا روش آزمایشگاهی بکار برده شده باشد اما مطالعه ما از نظر تأیید نقش VEGF بزاق در پاتوژنز آفت مشابه با مطالعه Agha-Hosseini و همکاران می‌باشد (۳).

در مطالعه Yalcin و همکاران بر روی ۲۶ فرد مبتلا به آفت مینور دهان در سندرم بهجت بیان CD34 و VEGF، بررسی شد. در ۴۲/۶٪ موارد بیان VEGF مثبت و در ۶۹/۲٪ موارد بیان مثبت CD34 گزارش شد. بین بیان CD34 و VEGF ارتباط مثبتی دیده شد. آنها بیان کردند که افزایش میزان بیان VEGF در راستای افزایش بیان CD34 در ضایعات آفتی نشان دهنده نقش VEGF در پاتوژنز ضایعات واسکولیت باشد و تغییرات VEGF موثر در ایجاد آفت دهان در سندرم بهجت است (۱۸). نتایج مطالعه ایشان در توافق با مطالعه مذکور است که به نظر می رسد VEGF نقش محوری در طی مسیر تشکیل ضایعات آفت مینور دهانی داشته باشد. اگر چه برخی از مطالعات افزایش بیان VEGF را در مرحله ترمیم آفت گزارش کردند (۱۳و۱۲) اما به نظر می رسد در صورتی که میزان VEGF بیشتر از Prodromal و گروه کنترل شود منجر به اختلال در ترمیم میگردد. اکثر زخم های آفتی خود محدود شونده بوده و مشکل بیمار درد و سوزش موجود در ناحیه است و بعد از چند روز یا یک هفته معمولاً در صورت عدم درمان، زخم آفتی بر طرف می گردد (۵).

از بررسی نتایج مطالعات مختلف اینگونه به نظر می رسد که علت اصلی تفاوت در نتایج بدلیل حجم نمونه، تعداد مراحل بالینی مورد بررسی آفت، نوع آفت، نوع کیت VEGF بزاقی و شماره Catologe آن، نوع روش اندازه گیری میزان VEGF (ELISA.Insitu hybridization) و سن افراد شرکت کننده می باشد. Agha-Hosseini و همکاران در بررسی میزان VEGF بزاق از ELISA Kit (Cat No: 17171) استفاده کردند (۳) و Brozovic و همکاران کیت (VEGFCatNo.QIA51 ،USA ،MA ،Cambroncogen TM Research product) بکار بردند (۱۳) و در مطاله ما از Human VEGF ELISA Kit، Koma biotech catalog No: Ko33 1132 استفاده شد. در مجموع پاتوژنز آفت دهانی پیچیده و ناشناخته است ولی اکثر محققان معتقدند که اختلال ایمونوپاتولوژیک و تحریک آنتی ژنی خارجی یا داخلی کراتینوسیتهای مخاط دهان در ایجاد آن موثر هستند که تحریک آنتی ژنی باعث بهم خوردن نسبت لنفوسیتهای CD4، CD8 مثبت و ترشح سایتوکاین ها و مدیاتورهای التهابی مانند VEGF,TNF α می گردد به نوعی که تغییرات ایجاد شده در میزان سایتوکاین ها و مدیاتورهای التهابی (IL_6 ، $1L_{10}$ ، IL_1) در محیط دهان در ایجاد آفت موثر به نظر می رسند (۲۰و۱۹).

با توجه به نتایج مطالعه حاضر به نظر می رسد تغییرات میزان VEGF بویژه کاهش آن در مرحله زخمی، در ایجاد زخم آفتی مینور موثر است اما آفت مینور حاصل رگسازی اضافی نیست.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از حمایت مالی و معنوی معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی بابل، تقدیر و تشکر به عمل می آید.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.5.9.3]

Vascular Endothelial Growth Factor in Unstimulated Saliva of the Patients with Minor Aphtha

S. Seifi (DDS, MS) [1*], M. Motallebnejad (DDS, MS) [1], Gh. Maliji (PhD) [2], A. Bijani (MD)[3], S. Farnia (DDS)[4]

1. Cellular and Molecular Biology Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
2. Department of Immunology, Dental School, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
3. Non-Communicable Pediatric Diseases Research Center, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
4. Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

J Babol Univ Med Sci; 14(5); Sep 2012; pp: 64-69.

Received: Dec 28th 2011, Revised: Feb 8th 2012, Accepted: May 2nd 2012.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Vascular endothelial growth factor (VEGF) is a heterodimeric glycoprotein that stimulates angiogenesis and plays a role in ulcer healing. The pathogenesis of the aphtha is unknown and few studies have been undertaken on the subject and have reported conflicting results. The present study aimed to determine the level and role of VEGF in four clinical stages and pathogenesis of the minor aphtha.

METHODS: In this case-control study, unstimulated saliva of the 18 patients with minor aphtha in four clinical stages (prodromal, preulcerous, ulcerative and healing) and 18 persons of control group, by asking them to spit their saliva was collected. Saliva VEGF (pg/ml) level were assessed using ELISA method. The results were compared with each other and with control group.

FINDINGS: Saliva VEGF level (pg/ml) in prodromal, preulcerous, ulcerative and healing stages was 21.32±12.94, 14.5±11.1, 10.49±9.46 and 13.26±12.06, respectively, and in control group was 20.15±57.83 pg/ml. Statistically significant differences in clinical aphtha (4 stages) were seen (p=0.002). The lowest VEGF level was observed in ulcerative stage in comparison to control group (p= 0.02). VEGF level in prodromal stage was higher than ulcerative (p=0.006) and healing stages (p=0.014), but no significant VEGF difference was observed between healing and ulcerative stages (p=0.158), healing and preulcerous stages (p=0.619) or prodromal and preulcerous stages. (p=0.066)

CONCLUSION: According to the results of this study, the changes in VEGF level especially its decrease in ulcerative stage have a role in the pathogenesis of the formation of minor aphthous ulcer but the minor aphtha is not resulted from high angiogenesis.

KEY WORDS: *Vascular endothelial growth factor, Saliva, Aphthous ulcer.*

[*] **Corresponding Author;**
Address: Department of Oral & Maxillofacial Pathology, Dental School, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran
Tel: +98 111 2291408
E-mail: sf_seify@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.5.9.3]

References

1. Scully C. Clinical practice. Aphthous ulceration. N Engl J Med 2006;355(2):165-72.

2. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA,Henson BS, Sarmadi M. Recurrent aphthous stomatitis. Quintessence Int 2000;31(2):95-112.

3. Agha-Hosseini F, Kaviani H, Bamdad K. An investigation on the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the unstimulated whole saliva of patients with recurrent aphthous stomatitis. J Dent Tehran Univ Med Sci 2005;2(3):96-100.

4. Birek C, Grandhi R, McNeill K, singer D, Ficarra G, Bowden G. Detection of helicobacter pylori in oral aphthous ulcers. J Oral Pathol Med 1999;28(5):197-203.

5. Neville BW, Dam DD, Allen CM, Bouqaot JE. Oral and maxillofacial pathology. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders 2009; pp: 349-54.

6. Altenburg A, krahi D, Zouboulls CC. Non Infectaous ulcerataing oral mucous membrane disease. J Dtsch Dermatol Ges 2009;7(3):242-57.

7. Motallebnejad M, Moghadamnia AA, Mohammadi E. The effect of bioadhesive in reduction of pain and healing time of aphtha. Babol Univ Med Sci 2002;5(1):12-16. [in Persian]

8. Barrons RW. Treatment strategies for recurrent oral aphthous ulcers. Am J Health Syst Pharm 2001;58(1):41-50.

9. Carmeliet P. VEGF as key mediator of angiogenesis in cancer. Oncology 2005;69(3):4-10.

10. Upile T, Jeries W, Kafas P, et al. Salivary VEGF: a non- invasive angiogenic and lymphangiogenic proxy in head and neck cancer prognostication. Int Arch Med 2009;2(1):12.

11. Korostoff A, Reder L, Masood R, Sinha UK. The role of salivary cytokine biomarkers in tongue cancer invasion and mortality. Oral Oncol 2011;47(4):282-7.

12. Arbiser JL, Johson D, Cohen C, Brown LF. High- level expresseion of vascular endothelial growth factor and its receptors in an aphthous ulcer. J Cutan Med Surg 2003;7(3):225-8.

13. Brozovic S, Vucicvic–Boras V, Mravak-Stipetik M, Jukic S, Kleinheiz J, Lukac J. Salivary levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) in recurrent aphthous ulceration. J Oral Pathol Med 2002;31(2):106-8.

14. Hooks JJ, BenEzra D, Cohen L, et al. Classification, pathogenesis and etiology of recurrent oral ulcerative disease and Behçet's syndrome. J Oral Pathol 1978;7(6):436-8.

15. Cekman M, Everekliogu C, Er H, Dokaney S, Turkus Y, Ozerol IH. Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated whith disease activity in patients with behchet's syndrome. Int J Dermatol 2003;42(11):870-5.

16. Eguia-del Valle A, Martinez-Conde-Liamosas R, Lopez-Vicente J, Uribarria Etxebarria A, Aguirre-Urizar JM. Salivary levels of tumor necrosis factor alpha in patients with recurrent aphthous stomatitis. Med Oral Pathol Oral Cir Buccel 2011;16(1):e33-6.

17. Kumar V, Abbas A, Fust, N, Robbins C, Cotron C. Pathologic basis of disease. 7th ed. Philadelphia:WB Sauders, 2005; pp:142-8.

18.Yalcin B, Arda N, Tazel GG, Erman M, Alli N. Expressions of vascular endothelial growth factor and CD34 in oral aphthous lesions of Behçet's disease . Anal Quant cytol Histol 2006;28(6):303-6.

19. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Karnatowska A, et al. Innate immune system is implicated in recurrent aphtous ulcer pathogenesis. J Oral Pathol Med 2003;32(8):475-81.

20. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Banasik M, Kurnatowska A, Tchorzewski H. Predominance of typel cytokines and decreased number of CD4(+), CD25 (+high) T cells regulatory cells in peripheral blood of patients with recurrent aphthous ulcerations. Immunol Lett 2005;99(1):57-62.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1391.14.5.9.3]