

مستويات عامل النمو الموحد في مرضى البروسيلا الحاد والمزمن في الأردن: دراسة عن الهروب المناعي واستمرارية المرض

Levels of Transforming Growth Factor in Patients with Acute and Chronic Brucellosis in Jordan: A Study on Immune Evasion and Disease Persistence."

MUSTAFA ABDELHAKIM ALMAJALI

^a Prof, Department of Health, College of medicine, Yarmouk University, Jordan-Irbid, Email: Almajalimmm@gmail.com

* Corresponding Author

ARTICLE INFO

Article history

Received June 12, 2024

Revised June 17, 2024

Accepted July 10, 2024

Keywords

Transforming Growth Factor;

Acute;

Chronic Brucellosis;

Immune Evasion;

Disease Persistence.

ABSTRACT

In Jordan, brucellosis is a serious infectious disease that can be challenging to diagnose and treat, as cases may progress from acute to chronic stages. The course of the disease is strongly influenced by immunological factors, and transforming growth factor- β (TGF- β) is believed to play a key role in immune regulation, immune evasion, and chronic inflammation. This study focused on comparing acute and chronic cases, aiming to evaluate TGF- β levels in Jordanian patients with brucellosis and explore its potential as a biomarker for immune evasion and disease duration. Using a cross-sectional, comparative design, blood samples were collected from three groups: 30 patients with acute brucellosis, 30 with chronic brucellosis, and 30 healthy controls. TGF- β levels were measured using ELISA, alongside serological testing and clinical assessment. The relationship between TGF- β levels, disease severity, and duration was analyzed, and statistical comparisons were made across the groups. The results demonstrated a significant positive correlation between TGF- β levels and disease duration, with chronic patients exhibiting substantially higher levels than both acute patients and healthy controls. These findings highlight TGF- β as a reliable biomarker for distinguishing disease stages and predicting progression, suggesting that elevated levels contribute to immune modulation and sustained inflammation. The study concludes that measuring TGF- β could serve as a valuable tool for disease assessment and treatment guidance, while also enhancing understanding of *Brucella*'s immune evasion mechanisms. This opens avenues for further applied research and potential clinical implementation for early intervention and disease monitoring. Additional studies are recommended to support the clinical utility of this marker and to develop targeted therapeutic strategies.

This is an open-access article under the [CC-BY-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/) license.



الملخص

في الأردن، يُعد داء البروسيلات مرضًا مُعدّيًا خطيرًا يصعب تشخيصه وعلاجه، إذ قد تتطور الحالات من مرحلة حادة إلى مرحلة مزمنة. يتأثر مسار المرض بشدة بالعوامل المناعية، ويُعتقد أن عامل النمو المحول بيتا يلعب دورًا رئيسيًا في تنظيم المناعة، والتهرب المناعي، والالتهاب المزمن. ركزت هذه الدراسة على مقارنة الحالات الحادة والمزمنة، بهدف تقييم مستويات عامل النمو المحول بيتا لدى مرضى البروسيلات الأردنيين واستكشاف إمكاناته كمؤشر حيوي للتهرب المناعي ومدة المرض. باستخدام تصميم مقطعي مقارن، جُمعت عينات دم من ثلاث مجموعات: 30 مريضًا مصابًا بداء البروسيلات الحاد، و30 مريضًا مصابًا بداء البروسيلات المزمن، و30 من الأصحاء. قُيست مستويات عامل النمو المحول بيتا باستخدام اختبار الإليزا، إلى جانب الاختبارات المصلية والتقييم السريري. حُللت العلاقة بين مستويات عامل النمو المحول بيتا وشدة المرض ومدته، وأُجريت مقارنات إحصائية بين المجموعات. أظهرت النتائج وجود علاقة إيجابية مهمة بين مستويات عامل النمو المحول بيتا ومدة المرض، حيث أظهر المرضى المزمّنون مستويات أعلى بكثير من كل من المرضى الحادين وضوابط الأصحاء. تُبرز هذه النتائج أهمية عامل النمو المحول بيتا كمؤشر حيوي موثوق لتمييز مراحل المرض والتنبؤ بتطوره، مما يشير إلى أن المستويات المرتفعة تُسهم في تعديل المناعة واستمرار الالتهاب. وتخلص الدراسة إلى أن قياس عامل النمو المحول بيتا يمكن أن يكون أداة قيّمة لتقييم المرض وتوجيه العلاج، مع تعزيز فهم آليات التهرب المناعي للبروسيلات. وهذا يفتح آفاقًا لمزيد من البحوث التطبيقية والتطبيق السريري المحتمل للتدخل المبكر ومراقبة المرض. ويُوصى بإجراء دراسات إضافية لدعم الفائدة السريرية لهذا المؤشر وتطوير استراتيجيات علاجية مُستهدفة.

المقدمة

داء البروسيلات، الذي تسببه بكتيريا البروسيلات، مرضٌ مُعدٍ خطير يصيب البشر والحيوانات على حدٍ سواء، ويشكل تحدياتٍ صحية واقتصادية كبيرة في العديد من المناطق، بما في ذلك الأردن [1]. ينتقل هذا المرض بشكلٍ رئيسي عن طريق الاتصال المباشر بالحيوانات المصابة أو استهلاك منتجات الألبان غير المبسترة. تتراوح أعراضه السريرية بين حالاتٍ بدون أعراضٍ وحالاتٍ مرضيةٍ طويلة الأمد قد تؤثر سلبيًا على جودة حياة المرضى [2]. على الرغم من التقدم المحرز في مناهج التشخيص والعلاج، لا تزال إدارة داء البروسيلات المزمن تُشكل تحديًا، مما يُبرز أهمية فهم الآليات المناعية الكامنة وراء استمرار المرض وتطوره [3]. لتقييم تطور المرض والاستجابة للعلاج بشكل أفضل، يُعد تطوير أدوات تشخيصية مُستهدفة أمرًا بالغ الأهمية [4].

يلعب الجهاز المناعي دورًا محوريًا في التسبب في داء البروسيلات. وقد أظهرت الدراسات أن البروسيلات قادرة على التهرب من الاستجابات المناعية الفعالة من خلال التكيف مع البيئة داخل الخلايا المناعية، مما يُطيل أمد الالتهاب ويُسهّل الانتقال إلى مرضٍ مزمن [5]. لذلك، يُعد تحديد العوامل الجزيئية التي تُنظّم الاستجابات المناعية، وخاصة تلك التي قد تُثبّط المناعة وتُعيق تصفية المُمرض، أمرًا بالغ الأهمية [6]. من بين هذه العوامل، يُعد عامل النمو المحول بيتا.

مُنظّمًا رئيسيًا للاستجابات الالتهابية والمناعية على حدٍ سواء. يلعب عامل النمو المحول دورًا مزدوجًا، إذ يُعدّل الاستجابات المناعية للعدوى ويُثبّطها في الوقت نفسه، مما قد يُساعد المُمرض على التهرب من الكشف المناعي [7]. وقد ارتبطت المرتفعة بالعديد من الحالات المزمنة، بما في ذلك العدوى المُستمرة والاضطرابات الالتهابية، مما يُشير إلى $TGF-\beta$ مستويات [8] أن هذا العامل قد يُساهم في تطور داء البروسيلات واستمراره.

ومع ذلك، لا يزال الدور المُحدّد لـ عامل النمو المحول في داء البروسيلات، وخاصة في السياق الأردني، غير مفهوم جيدًا [9]. هناك نقص في الدراسات التي تُحدّد مستويات عامل النمو المحول لدى المرضى وتُفحص علاقتها بمدة المرض ومرحلته [10]. وبالتالي، لم تُوضّح أهمية عامل النمو المحول في داء البروسيلات الحادّ مقابل المزمن في الأردن بشكلٍ كامل [11]. تُبرز هذه الفجوة الحاجة إلى بحثٍ ميداني يُقيّم مستويات عامل النمو المحول بشكلٍ منهجي في مراحل مختلفة من المرض. وبناءً على ذلك، تهدف هذه الدراسة إلى تقييم مستويات عامل النمو المحول لدى المرضى الأردنيين المصابين بداء البروسيلات الحاد والمزمن، واستكشاف إمكاناتها كمؤشر حيوي يُشير إلى آليات التهرب المناعي واستمرار المرض.

نوع الدراسة

اعتمدت هذه الدراسة تصميمًا مقطعيًا مقارنًا لتقييم ومقارنة مستويات عامل النمو المحوّل لدى مرضى داء البروسيلات في مراحلها المختلفة (الحادة والمزمنة) ومجموعة ضابطة سليمة. هدف التصميم إلى تحديد الاختلافات المحتملة في مستويات عامل النمو المحوّل المرتبطة بنوع المرض وتطوره. أُجريت الدراسة في الفترة من يونيو 2024 إلى يونيو 2025 في مستشفى العقبة، أحد مرافق الرعاية الصحية الأولية في مدينة العقبة، محافظة العقبة، الأردن، لضمان دقة البيانات السريرية والمصلية، ولاختيار عينة تمثيلية من المرضى.

عينة الدراسة

شملت الدراسة ثلاث مجموعات رئيسية، ضمت كل منها ثلاثين مشاركًا:

1. مرضى داء البروسيلات الحاد: الأفراد الذين شُخّصوا حديثًا (خلال ستة أسابيع من ظهور الأعراض) بناءً على التقييم السريري، والفحوصات المصلية.

2. مرضى داء البروسيلات المزمن: الأفراد الذين يعانون من أعراض مستمرة أو متكررة لأكثر من ستة أشهر، والتي تم تأكيدها بنتائج إيجابية لاختبارات الأجسام المضادة في المصل.

3. مجموعة الضبط الصحية: الأفراد الأصحاء الذين لديهم نتائج سلبية لاختبارات أجسام مضادة للبروسيلات، وخاليين من أي أعراض أو علامات للعدوى، والذين تم اختيارهم من المستشفيات أو المنظمات المجتمعية.

معايير الإدراج والاستبعاد: لضمان أن تعكس النتائج بدقة تأثير داء البروسيلات، تم استبعاد المشاركين الذين يعانون من أمراض مزمنة أخرى أو الذين تلقوا علاجًا مناعيًا في الأشهر السابقة.

جمع البيانات

جُمعت عينات الدم من جميع المشاركين، وحُفظت في ظروف مناسبة ريثما يتم تحليلها، بعد موافقة اللجان الأخلاقية المختصة. وسُجّلت الدراسة برقم الملف 4500882.

لضمان دقة القياس، حُدّدت مستويات عامل النمو المحوّل باستخدام طريقة إيليسا معتمدة باستخدام أجهزة متطورة. واستُخدمت استبيانات موحدة لتقييم الحالة السريرية، مع تسجيل شدة المرض ومدته، مما يسمح بتصنيف المرضى بدقة.

التحليل الإحصائي

طُبِّقت اختبارات تي المستقلة لمقارنة مستويات عامل النمو المحوّل بين المجموعات عندما كانت البيانات موزعة توزيعًا طبيعيًا، بينما استُخدم اختبار مان-ويتني للبيانات غير الموزعة توزيعًا طبيعيًا. قُيِّمت العلاقة بين مستويات عامل النمو المحوّل ومدة المرض أو شدته باستخدام تحليل ارتباط بيرسون، مع تحديد عتبة الدلالة عند $p > 0.05$. ثم قُيِّمت الفروق بين المجموعات بشكل أكبر باستخدام اختبارات صدى القلب أحادية الاتجاه.

النتائج والمناقشة

تحليل مستوى عامل النمو المحوّل في مجموعات الدراسة

استُخدمت تقنية إيليسا لقياس مستويات عامل النمو المحوّل بينا في عينات دم جميع المشاركين. أظهرت النتائج فروقًا ذات دلالة إحصائية بين المجموعات الثلاث. أظهرت مجموعة الضبط السليمة متوسط مستوى عامل النمو المحوّل قدره 15.2 ± 3.1 بيكوغرام/مل. أظهر مرضى داء البروسيلات الحاد زيادة ملحوظة، بمتوسط مستويات بلغ 22.8 ± 4.7 بيكوغرام/مل، بينما أظهر مرضى داء البروسيلات المزمن أعلى مستويات بلغت 34.5 ± 6.2 بيكوغرام/مل (الجدول 1).

تم اختيار البيانات بعد التحقق من الافتراضات اللازمة، وأجري تحليل إحصائي باستخدام اختبار صدى القلب لمقارنة المجموعات. لوحظت فروق ذات دلالة إحصائية في مستويات عامل النمو المحوّل بين المجموعات، بقيمة أف بلغت 65.9، ووصلت إلى مستوى دلالة إحصائية $p > 0.001$.

تشير نتائج الدراسة إلى أن مستويات عامل النمو المحوّل بينا مرتفعة بشكل ملحوظ لدى مرضى داء البروسيلات المزمن مقارنةً بالمصابين بالمرض الحاد وضوابط الأصحاء. وهذا يشير إلى أن عامل النمو المحوّل يلعب دورًا محوريًا في تعديل الاستجابة المناعية طوال فترة العدوى. يعكس ارتفاع عامل النمو المحوّل في داء البروسيلات المزمن وظائفه المثبطة للمناعة،

بما في ذلك تثبيط تنشيط الخلايا التائية المستجيبة، وخفض تنظيم استجابات الخلايا التائية، وتعزيز نشاط الخلايا التائية التنظيمية، وكلها عوامل تُضعف قدرة الجهاز المناعي على مكافحة بكتيريا البروسيلا بفعالية.

نظرًا لقدرة البروسيلا على التهرب من مناعة الجسم، فقد تكون زيادة مستويات عامل النمو المحوّل جزءًا من استراتيجية العامل الممرض لقمع الدفاعات المناعية، مما يُعزز الالتهاب المزمن واستمرار العدوى. من الناحية البيولوجية، يبدو أن عامل النمو المحوّل يُنظم التوازن بين تنشيط المناعة والسيطرة على الالتهاب. خلال المراحل المزمنة، تُثبت مستوياته المرتفعة وظيفة الخلايا المناعية، وتُسهّل الالتهاب المُطول، وتُعيق تصفية البكتيريا، مما يُسهم في استمرار المرض.

مستويات عامل النمو المحوّل ومدة وشدة المرض

استُخدم اختبار ارتباط بيرسون لتقييم العلاقة بين مستويات عامل النمو المحوّل ومدة المرض. أظهرت النتائج وجود ارتباط إيجابي قوي ($r = 0.67$ ، $p < 0.001$)، مما يشير إلى أن مستويات عامل النمو المحوّل تزداد مع طول مدة المرض (مقاسة بالأسابيع). كما صُنّف المرضى وفقًا لشدة الأعراض (خفيفة، متوسطة، وشديدة). كانت مستويات عامل النمو المحوّل أعلى بشكل ملحوظ لدى الأفراد الذين يعانون من أعراض أكثر شدة، حيث بلغ متوسطها حوالي 3.4 ± 18.3 بيكوغرام/مل لدى المرضى الذين يعانون من أعراض خفيفة، و 5.8 ± 36.2 بيكوغرام/مل لدى المصابين بأعراض شديدة. وقد تم تأكيد وجود ارتباط إيجابي كبير بين مستويات عامل النمو المحوّل وشدة الأعراض من خلال اختبار صدى القلب ($p < 0.001$).

تُعد مراقبة وظيفة عامل النمو المحوّل ضرورية لفهم أنماط التنظيم المناعي أثناء العدوى المزمنة. لا يقتصر ارتفاع مستوى عامل النمو المحوّل على تعزيز الخلايا التائية التنظيمية التي تفرز كميات إضافية من عامل النمو المحوّل، بل يُثبط أيضًا الاستجابات المناعية الخلوية ويُثبط نشاط الخلايا القاتلة الطبيعية، مما يؤدي إلى حلقة تغذية راجعة من تثبيط المناعة. يُسهم هذا في استمرار الالتهاب المزمن، وتلف الأنسجة، وفترات من نوبات الالتهاب، مما يُسهّل بدوره بقاء البكتيريا داخل الجسم.

علاوة على ذلك، يُعطل ارتفاع مستوى عامل النمو المحوّل توازن الأنسجة، مما يؤدي إلى تليف الأنسجة وزيادة تدفق الدم الوعائي، وهي حالات يُمكن أن تُعزز استعمار البكتيريا ونموها في أنسجة الجسم [12، 13]. تُساعد هذه الآليات في تفسير الارتباط القوي المُلاحظ بين شدة المرض ومدته وارتفاع مستويات عامل النمو المحوّل في هذه الدراسة.

مقارنة النتائج مع أبحاث أخرى حول العالم

أشارت دراسات سابقة إلى أن الحالات الالتهابية المزمنة، وخاصةً تلك التي تتعلق بتنظيم الالتهاب، ترتبط بارتفاع مستويات عامل النمو المحوّل [14، 15]. على سبيل المثال، وجدت دراسة نُشرت في المجلة العالمية للأمراض المعدية أن مرضى داء البروسيلا في عدة دول أظهروا مستويات عامل النمو المحوّل أعلى مقارنةً بالأفراد الأصحاء. تُبرز هذه الملاحظة دور المحوّل في تهيئة بيئة مواتية لتكرار العدوى [16].

ومع ذلك، لم تحظ الاختلافات في مستويات عامل النمو المحوّل بين داء البروسيلا الحاد والمزمن باهتمام يُذكر. ومن خلال إثبات أن ارتفاع عامل النمو المحوّل سمة مميزة قد تُسهم في ضعف الاستجابة المناعية، تُعالج دراستنا هذه الفجوة وتدعم فكرة أن عامل النمو المحوّل يُمكن أن يكون بمثابة مؤشر حيوي لاستمرار المرض وتطوره.

الخاتمة

باختصار، تُسلط نتائج هذه الدراسة الضوء على الدور الحاسم لعامل نمو الخلايا المحولة بيتا كمؤشر حيوي مُحتمل لفهم آليات الاستجابة المناعية واضطراباتها في داء البروسيلات الحاد والمزمن، لا سيما في السياق الأردني. وقد أظهرت النتائج أن مرضى داء البروسيلات المزمن أظهروا مستويات أعلى بكثير من عامل نمو الخلايا المحولة بيتا مقارنةً بالحالات الحادة وضوابط الصحة، مما يُشير إلى أن هذا العامل يُساهم في اضطراب الجهاز المناعي والالتهاب المزمن. وتدعم هذه النتائج فكرة أن عامل نمو الخلايا المحولة بيتا يُشارك بفعالية في التهرب المناعي وتطور المرض المزمن، وليس مجرد مؤشر سلبي للمرض.

يُمثل الاستخدام المُحتمل لعامل نمو الخلايا المحولة بيتا كمؤشر حيوي تقدمًا هامًا في التشخيص المُبكر والمراقبة السريرية. فمن خلال تحديد مراحل المرض والتنبؤ باستجابات العلاج، يُمكن لقياس عامل نمو الخلايا المحولة بيتا أن يُسهل تطبيق استراتيجيات علاجية أكثر تخصيصًا وفعالية. علاوة على ذلك، تُعزز هذه الدراسة فهمنا للوظائف المناعية لعامل النمو المحول بيتا في داء البروسيلات، وتُوفّر أساسًا علميًا متينًا للأبحاث المستقبلية الهادفة إلى تطوير علاجات تستهدف تنظيم عامل النمو المحول بيتا للحد من الالتهاب المستمر وتحسين نتائج المرضى.

على الرغم من ضرورة إجراء المزيد من البحوث للتحقق من صحة التطبيق السريري لعامل النمو المحول بيتا وتحسينه، تُمثل هذه الدراسة مساهمة قيّمة في الأدبيات العلمية. فهي تُمهّد الطريق لتدخلات رعاية صحية عالية الجودة مُصممة خصيصًا للظروف المحلية، وتدعم البحوث التطبيقية، وتفتح آفاقًا جديدة لتشخيص الأمراض المعدية المزمنة ومراقبتها وإدارتها.

مساهمة المؤلف: ساهم جميع المؤلفين بالتساوي مع المساهم الرئيسي في هذه الورقة البحثية، قرأ جميع المؤلفين الورقة البحثية النهائية ووافقوا عليها.

تضارب المصالح: يُصرّح المؤلفون بعدم وجود تضارب في المصالح.

Author Contribution: All authors contributed equally to the main contributor to this paper. All authors read and approved the final paper.

Conflicts of Interest: "The authors declare no conflict of interest."

References

- [1] Pellegrini, J. M., et al. (2022). "Immunosuppressive Mechanisms in Brucellosis in Light of TGF- β ." *Microorganisms*, 10(7), 1260.
- [2] Hou, S., et al. (2024). "Role of Myeloid-Derived Suppressor Cells in Chronic Brucellosis." *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*.
- [3] Yang, Y., et al. (2023). "Unravelling Potential Biomarkers for Acute and Chronic Brucellosis." *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*.
- [4] Sun, H. L., et al. (2021). "Impact of Immune Checkpoint Molecules on FoxP3+ Treg Cells in Brucellosis." *BMC Infectious Diseases*.
- [5] Yang, Y., et al. (2023). "Unravelling Potential Biomarkers for Acute and Chronic Brucellosis." *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*.
- [6] Wang, J. N., et al. (2023). "Brucellosis Complicated by Myelofibrosis: Report of Five Cases." *PMC*.
- [7] Elfaki, M. G., et al. (2015). "Host Response to Brucella Infection." *J Infect Dev Ctries*.
- [8] Zafari, P., et al. (2020). "Association Between Polymorphisms of Cytokine Genes and Brucellosis." *ScienceDirect*.
- [9] Kazemi, S., et al. (2021). "MicroRNAs in Human Brucellosis: A Promising Therapeutic Target." *PMC*.

- [10] Li, Z., et al. (2018). "A Review of Immune Modulation in Chronic Infections: The Role of TGF- β ." *International Journal of Infectious Diseases*.
- [11] Chen, W. J., et al. (2023). "TGF- β Regulation of T Cells." *Annual Review of Immunology*.
- [12] Chen, B., et al. (2022). "The Love-Hate Relationship Between TGF- β Signaling and the Immune System." *Frontiers in Immunology*.
- [13] Deng, Z., et al. (2022). "TGF- β Signaling in Health, Disease and Therapeutics." *Nature Reviews Disease Primers*.
- [14] Li, X., et al. (2021). "The Role of TGF- β Signaling in Infectious Diseases." *Frontiers in Pharmacology*.
- [15] Batlle, E., et al. (2019). "Transforming Growth Factor- β Signaling in Immunity and Disease." *Cell*.