بررسی سطح سرمی C–Reactive Protein و Mannose–Binding Lectin در افراد مبتلا به درماتوفیتوزیس

صنم نامی: کارشناسی ارشد قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. sanamnami@yahoo.com
* **دکتر مهربان فلاحتی:** دانشیار قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران (*مؤلف مسؤول). mehrabanfalahati@yahoo.com
دکتر فریده زینی: استاد قارچ شناسی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. fzeini@tums.ac.ir
دکتر لامع اخلاقی: دانشیار انگل شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. l-akhlaghi@tums.ac.ir
دکتر محمد صدری: استادیار قارچ شناسی، بیمارستان رازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.m-sadri@yahoo.com
دکتر فاطمه طباطبائی: استادیار انگل شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. f-tabatabaei@tums.ac.ir
زینب قاسمی: کارشناسی ارشد قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. zeinabghasemi80@yahoo.com
شیما نوذری: کارشناسی ارشد قارچ شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.shimanozari@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۰/۶/۲۱ تاریخ پذیرش: ۹۰/۷/۱۰

چکیده

زمینه و هدف: درماتوفیتوزیس یک بیماری قارچی جلدی شایع با انتشار جهانی است. اینترلوکین ۸ (IL8) آزاد شده از کراتینوسیت ها در حضور آنتی ژن های درماتوفیتی سبب القاء پاسخ حاد در عفونت درماتوفیتی می شود و متعاقبا تولید پروتئین های فاز حاد توسط سلول های کبدی رخ می دهد. CRP (C-reactive protein) و MBL (Mannose-binding lectin) از پروتئین های فاز حاد هستند. تحقیقات اندکی در مورد پروتئین‌های فاز حاد در عفونت های درماتوفیتی انجام گرفته است. این مطالعه برای تعیین سطح سرمی CRP و MBL در بیماران مبتلا به درماتوفیتوزیس برنامه‌ریزی شده است.

روش کار: این یک مطالعه مقطعی بود و به روش غیر احتمالی و در دسترس از ۹۶ فرد سالم و ۱۰۵ بیمار مبتلا به درماتوفیتوزیس نمونه گیری انجام شد. برای تشخیص روی نمونه ها آزمایش مستقیم و کشت و در صورت لزوم آزمایش های تکمیلی برای شناسایی گونه های مختلف درماتوفیت انجام شد و برای تعیین سطح سرمی CRP و MBL روی سرم افراد سالم و بیمار از تست الایزا استفاده شد. برای بررسی ارتباط بین متغیرها از آزمون‌های chi- square، Fisher exact، Mann- Whitney و تحلیل منحنی Roc استفاده شد و سطح معنی داری $p < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته ها: میانه سطح سرمی CRP در افراد سالم و بیمار به ترتیب ۳/۳۱±۳/۳۲ µg/ml ، ۱۶/۶۰±۳۵/۹۶ µg/ml (p<۰/۰۰۱) بود و میانه سطح سرمی MBL به ترتیب ۱/۵۳±۱/۸۷ µg/ml، ۱/۹۷±۲/۰۳µg/ml (p=۰/۰۳۹) بود. سطح سرمی CRP (p<۰/۰۰۱) و MBL (p=۰/۰۴۲) یک شاخص معنی دار برای بیماری درماتوفیتوزیس تعیین شد. نقص MBL (غلظت µg/ml ۱ >) در گروه سالم (۵۶/۲٪) بیشتر از گروه بیمار (۴۱/۰٪) بود.

نتیجه گیری: یافته های این مطالعه نشان دهنده افزایش غلظت سرمی CRP و MBL در بیماران مبتلا به درماتوفیتوزیس و نقش آن ها در این عفونت بود. احتمالا مشاهده فراوانی بالای نقص MBL در افراد سالم نسبت به بیمار نشان می دهد که نقص MBL یک فاکتور مستعد کننده در ابتلا به این بیماری نیست.

کلیدواژه‌ها: درماتوفیتوزیس، CRP، MBL

مقدمه

درماتوفیتوزیس یک بیماری شایع قارچی جلدی با انتشار جهانی است که به بیماری های قارچی پوست، مو و ناخن اطلاق می شود و توسط یک گروه هموژن از قارچ های کراتین دوست به نام درماتوفیت ها ایجاد می‌شود(۱و۲). درماتوفیت ها در ۳ جنس (با توجه به مرحله غیرجنسی) ترایکوفایتون، میکروسپوروم و اپیدرموفایتون طبقه بندی می‌شوند(۱و۳). هم‌چنین درماتوفیت ها را بر حسب محل زندگی به ۳ گروه انسان دوست، حیوان دوست و خاک دوست نیز تقسیم می‌کنند (۱و۲).

آنالیز کمی دیواره سلولی خالص شده تعدادی از درماتوفیت ها نشان می دهد که دیواره سلولی به طور اساسی از پلی ساکارید حاوی گلوکز، پلی مر N– استیل گلوکز آمین که احتمالاً کیتین، مانان و پروتئین می باشد، تشکیل شده است. هم چنین مقدار کمی گالاکتوزآمین و لیپید نیز در دیواره سلولی وجود دارد(۴و۵).

پاسخ‌های ایمنی علیه عوامل درماتوفیتی به دنبال

واکنش قارچ با استراتوم کورنئوم آغاز می‌شود. به گزارش تعـدادی از محققـان، اینترلـوکین ۸ (IL8) آزاد شـده از کراتینوسیت ها در حضور آنتی ژن های درماتوفیتی (نظیر trichophytin) سبب القاء پاسخ حاد توسط این سلول ها در طول عفونت درماتوفیتی می شود(۶). کراتینوسیت هـا پاتوژن‌ها را توسط رسپتورهای شناسـاگر الگـو (pattern recognition receptors) متفـاوت نظیـر رسـپتور مـانوز شناسـایی مـی‌کننـد کـه سـبب تولیـد سـایتوکاین‌هـا و کموکاین‌ها می‌شوند (۷). سایتوکاین‌هـایی کـه در طـول پروسه التهابی تولید می‌شوند محرک هـای اصـلی تولیـد پروتئین های فاز حاد می باشند که عبارتند از: IL-6، IL-1β، TNFα (tumor necrosis factor α)، IL-8 (interferon-ϑ، INFϑ) TGF-β (transforming growth factor β) و احتمالاً IL-8 (۸).

CRP یک پـروتئین فـاز حـاد اسـت کـه غلظـتش بـه سرعت در پاسخ با واسـطهٔ سـایتوکاین در آسـیب بـافتی، عفونت و التهاب افزایش می یابد (۹و۱۰). القـاء CRP در سلول‌های کبدی اساساً در مرحله رونویسی توسـط IL-6 تنظیم می شود کـه اثـرش توسـط IL-1β افـزایش مـی یابـد(۱۱) در مطالعـه انجـام شـده توسـط Maeda و همکارانش در سال ۲۰۰۲ گزارش شده است که در یـک بیمـار مبـتلا بـه کچلـی بـدن ناشـی از ترایکوفـایتون وروکوزوم میزان CRP (۲+) بوده است(۱۲).

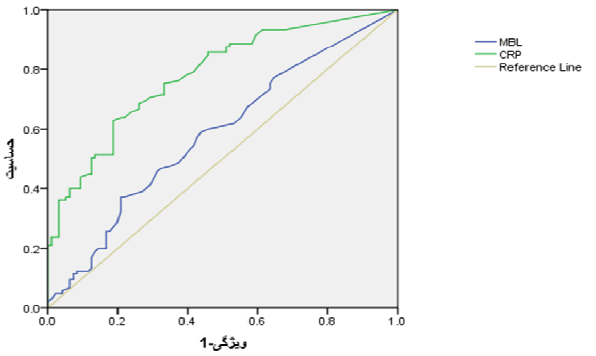
MBL در کبد سنتز و به عنوان یک پروتئین فـاز حـاد عمل می کند(۱۳و۱۴). در کل دو ژن برای MBL معرفی شده است: MBL-1، MBL-2. MBL-1 ژن کاذب است و تنهـا MBL-2 محصـول پروتئینـی کـد مـی‌کنـد(۱۵). همچنین MBL یک نوع گیرنده شناساگر الگو است. این گیرنده، سلولهای بیگانه خوار را قـادر بـه شناسـایی پلـی ساکاریدهای (N استیل D گلـوکز آمـین – مـانوز – N استیل مانوز آمین – فوکوز و گلوکز) بروز یافته در سطوح میکروبی (باکتری ها، قارچ ها، ویروس ها و پارازیت هـا) که دارای یک ترکیب قندی با فاصله بنـدی خـاص غیـر موجود در روی سلول های میزبان هسـتند، مـی سـازد و سبب اپسونوفاگوسیتوزیس به دو طریق مسـتقیم و یـا بـا فعال سازی مسـیر لکتـین کمپلمـان مـی شـود(۱۶و۱۷). تعـدادی از میکـرو ارگانیسـم هـا ظـاهراً سوبسـتراهای مناسبی برای اتصال MBL و متعاقباً فعال سـازی مسـیر لکتین کمپلمان هستند نظیر دیواره سلولی قارچ که نسبتاً غنی از مانان است(۱۸). نقـص MBL در جمعیـت هـای زیادی گزارش شده است(۱۵) که حـدوداً ۷–۵٪ جمعیـت دنیا را تحت تأثیر قرار می دهـد(۱۴و۱۹) ولـی در جوامـع سفید پوست با فراوانی ۳۰٪ نیز گزارش شـده اسـت(۱۹). نقـص MBL در اسـتعداد بـه عفونـت هـای ویروسـی، باکتریـایی، قـارچی و انگلـی نقـش دارد(۲۰و۲۱). از آن جایی که تاکنون مطالعات جامعی در مورد سـطح سـرمی پروتئین های فاز حاد در درماتوفیتوزیس انجام نشده، لـذا این مطالعه اولین گزارش در تعیین سطح سـرمی CRP و MBL در بیماران مبتلا به درماتوفیتوزیس است.

روش کار

این مطالعه یک بررسی مقطعـی بـود و بـه روش غیـر احتمالی و در دسترس نمونه گیری انجام شد. محل نمونه برداری آزمایشگاه قارچ شناسی بیمارستان رازی (زمستان ۱۳۸۹ و بهار ۱۳۹۰) انتخاب شد و از افراد مراجعه کننـده که دارای علایم بیمـاری درمـاتوفیتوزیس بودنـد بعـد از تائید بیماری به کمک آزمایش مستقیم میکروسکوپی (بـا استفاده از هیدروکسیدپتاسیم)، بـا اطـلاع و اجـازه بیمـار نمونه برداری مجدد از ضایعه بیمـار و نیـز خـون گیـری انجام شد. بدین ترتیب ۱۰۵بیمار مبتلا به درماتوفیتوزیس انتخاب شدند و تمام نمونه ها در پلیت استریل به همـراه ۵ میلی لیتر نمونه خون وریدی بیماران در لولـه آزمـایش اسـتریل و بـدون مـاده نگهدارنـده بـه آزمایشـگاه قـارچ شناسی دانشکده پزشکی دانشگاه علـوم پزشـکی تهـران منتقل شدند و در آنجـا مراحـل زیـر روی نمونـه هـا بـه ترتیب اعمال شد:

کشت روی محیط مایکوبیوتیک آگـار (محـیط سـاخت کارخانـــه QUELAB) و سابورودکســـتروز آگـــار (محـیط سـاخت کارخانـه QUELAB)، تهیـه Teased mount (روش خـورد کـردن کلنـی)، کشـت روی لام، تست‌های تفریقی: (محیط دانه برنج – ایجاد پیگمان بـر روی محیط کـورن میـل آگـار (محـیط سـاخت کارخانـه BIOMARK) – هیدرولیز اوره (محیط سـاخت کارخانـه QUELAB) – آزمایش های تغذیه ای – تسـت سـوراخ کردن مو)، جداسازی سرم (سرم هر فرد در ۲ میکروتیوپ جداگانه در ۸۰– درجـه سـانتی گـراد تـا زمـان آزمـایش نگهداری شد)، تست الایزا MBL (کیت ساخت کارخانـه Sanquin) و تست الایـزا CRP (کیـت سـاخت کارخانـه IBL international).

همچنین از ۹۶ فرد سالم (به عنوان کنترل) که فاقد هر



نمودار ۱- رسم منحنی ROC برای MBL و CRP

با استفاده از تحلیل منحنی ROC، سطح سرمی MBL یک شاخص معنی دار برای تعیین بیماری درماتوفیتوزیس است (p value = ۰/۰۴۲).

با استفاده از تحلیل منحنی ROC، سطح سرمی CRP یک شاخص معنی دار برای تعیین بیماری درماتوفیتوزیس است (p value < ۰/۰۰۱).

گونه عفونت اعم از درماتوفیتی و سایر عفونت‌ها که باعث افزایش سطح سرمی CRP و MBL می‌شد، نمونه خون جمع آوری شد. پس از جداسازی سرم تست های الایزای فوق بر روی نمونه ها انجام گرفت.

تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS ورژن ۱۶ انجام گرفت. برای ارتباط بین متغیرها از آزمون‌های Chi – square، Fisher exact، Mann – Whitney، ضریب همبستگی کندال و تحلیل منحنی ROC استفاده شد و سطح معنی‌داری $p < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته ها

در بررسی انجام شده از ۱۰۵ بیمار مبتلا به درماتوفیتوزیس (آزمایش مستقیم میکروسکوپی مثبت)، ۹۶ نفر (۹۱/۴٪) آن ها کشت مثبت، فقط ۵ نفر (۴/۸٪) از آن ها کشت منفی و ۴ نفر (۳/۸٪) آن ها کشت آلوده داشتند. شایع ترین درماتوفیت جدا شده در این بررسی، ترایکوفایتون وروکوزوم با ۳۱ مورد (۳۲/۳٪) بود. بعد از آن اپیدرموفایتون فلوکوزوم با ۲۹ مورد (۳۰/۲٪)، ترایکوفایتون منتاگروفایتیس با ۱۵ مورد (۱۵/۶٪)، ترایکوفایتون روبروم با ۸ مورد (۸/۳٪)، ترایکوفایتون تونسورنس و میکروسپوروم کانیس هر کدام با ۶ مورد (۶/۲٪) و ترایکوفایتون ویولاسئوم با ۱ مورد (۱/۰٪) بود. در این مطالعه مردان (۶۵/۷٪) بیشتر از زنان (۳۴/۳٪) دچار کچلی بودند و میانگین سنی در این بیماران ۱۵/۳۰۱±۳۴/۴۴ بود. در مطالعه حاضر ۲۰٪ بیماران بیماری زمینه ای (بیماری های قلبی و عروقی ، دیابت، سوریازیس و تالاسمی) داشته و ۸۰٪ بیماری زمینه‌ای نداشتند.

میانه سطح سرمی CRP در افرادسالم فاقد هر گونه عفونت ۳/۳۲±۳/۳۱ میکروگرم در میلی لیتر (µg/ml) بدست آمد که بادر نظر گرفتن این مقدار افراد با سطح سرمی بیش از ۳/۳۱ µg/ml در جامعه مورد مطالعه بیمار محسوب شدند و میانگین سطح سرمی CRP در گروه بیمار ۳۵/۹۶±۱۶/۶۰ µg/ml بود. در بررسی میانه سطح سرمی CRP در گروه‌های سالم و بیمار اختلاف معنی داری مشاهده شد (p<۰/۰۰۱). در بررسی سطح سرمی CRP در جنس بیماران اختلاف معنی داری مشاهده نشد (p=۰/۱۳۵). ولی در ارتباط با بیماری زمینه ای اختلاف معنی داری بود (p=۰/۰۳۱). در بررسی سطح سرمی CRP در گروه سنی اختلاف معنی داری مشاهده شد (p=۰/۰۱۷). ولی در بررسی سطح سرمی CRP در عوامل درماتوفیتی جدا شده از بیماران اختلاف معنی داری مشاهده نشد (p=۰/۸۸۰).

میانه سطح سرمی MBL در ۹۶ فرد سالم µg/ml ۱/۵۳±۱/۸۷ بود. با توجه به این مقدار افراد با سطح سرمی µg/ml ۱/۵۳< در جامعه مورد مطالعه بیمار محسوب شدند. میانگین سطح سرمی MBL در ۱۰۵ بیمار مبتلا به درماتوفیتوزیس µg/ml ۲/۰۳±۱/۹۷ بود. در بررسی میانگین سطح سرمی MBL در گروههای سالم و بیمار با استفاده از آزمونMann-Whitney اختلاف معنی داری مشاهده شد (P=۰/۰۳۹). با استفاده از آزمون Chi-square در بررسی سطح سرمی MBL در جنس بیماران اختلاف معنی داری مشاهده نشد (p=۰/۶۲۱) و با استفاده از آزمون دقیق فیشر در ارتباط با بیماری زمینه ای نیزاختلاف معنی داری نبود (p=۰/۹۲۲). در بررسی سطح سرمی MBL در گروه

جدول ۱- تعیین میزان سطح سرمی نقص MBL در گروه سالم و افراد بیمار تحت مطالعه بر حسب میکروگرم در میلی لیتر

گروه نقص MBL µg/ml		سالم		بیمار		p value
		فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	
۱	MBL<۱	۵۴	۵۶/۲	۴۳	۴۱	۰/۰۳*
	MBL≥۱	۴۲	۴۳/۸	۶۲	۵۹	
۰/۵	MBL <۰/۵	۳۵	۳۶/۵	۲۸	۲۶/۷	۰/۱۳۵
	MBL≥ ۰/۵	۶۱	۶۳/۵	۷۷	۷۳/۳	
۰/۳	MBL< ۰/۳	۳۴	۳۵/۴	۲۴	۲۲/۹	۰/۰۵
	MBL≥ ۰/۳	۶۲	۶۴/۶	۸۱	۷۷/۱	

با استفاده از آزمون دقیق فیشر، میزان نقص MBL در گروه سالم و افراد بیمار بر حسب سطوح سرمی µg/ml ۱، µg/ml ۰/۵ و µg/ml ۰/۳ سنجیده شد و اختلاف معنی داری در غلظت سرمی µg/ml ۱> (p value = ۰/۰۳) مشاهده شد. بنابراین افراد با سطح سرمی µg/ml ۱> دارای نقص MBL هستند.

سنی در افراد مبتلا به درماتوفیتوزیس با استفاده از آزمون Mann-Whitney اختلاف معنی داری مشاهده نشد (P=۰/۶۹۷). هم چنین با استفاده از آزمون Chi-square در بررسی سطح سرمی MBL در گونه های درماتوفیتی اختلاف معنی داری مشاهده نشد (p=۰/۶۶۲).

با استفاده از تحلیل منحنی ROC سطح سرمی CRP (p<۰/۰۰۱) و MBL (P=۰/۰۴۲) یک شاخص معنی‌دار برای تعیین بیماری درماتوفیتوزیس تعیین شد (نمودار ۱).

در مطالعه حاضر نقطه های cut off، µg/ml ۱، µg/ml ۰/۵ و µg/ml ۰/۳ برای تعیین میزان سرمی نقص MBL در گروههای سالم و بیمار سنجیده شد و با استفاده از آزمون دقیق فیشر اختلاف معنی داری درغلظت µg/ml ۱ > مشاهده شد (p= ۰/۰۳) (جدول ۱). با cut off µg/ml ۱>، ۵۶/۲٪ افراد سالم و ۴۱/۰٪ بیماران در جامعه تحت مطالعه دارای نقص MBL بودند. در مطالعه حاضر با استفاده از آزمون دقیق فیشر در بررسی نقص MBL بین دو جنس در گروه بیماراختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (p=۰/۷۵۶) و در ارتباط با بیماری زمینه‌ای نیزاختلاف معنی داری نبود (p=۰/۷۵۶). در بررسی نقص MBL در گروه سنی در افراد مبتلا به درماتوفیتوزیس اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (P=۰/۵۷۹). هم چنین با استفاده از آزمون Chi-square در بررسی نقص MBL در گونه های درماتوفیتی اختلاف معنی داری مشاهده نشد (p=۰/۶۸۳).

بحث و نتیجه گیری

اثبات حضور CRP در سرم جنبه تشخیصی برای خیلی از عفونت‌ها، بدخیمی ها و بیماری های التهابی دارد و با اندازه گیری مقدار یا تیتراسیون CRP سرم، می توان به شدت بیماری پی برد(۹). اندازه گیری CRP به علت افزایش سریع آن در آغاز ضایعه بافتی و کاهش سریع آن به محض بهبودی، بهترین راه تشخیص ضایعات بافتی است(۱۱).

در این مطالعه ۹۶ فرد سالم (افراد فاقد هرگونه عفونت اعم از درماتوفیتی و سایر عفونت ها) و ۱۰۵ بیمار مبتلا به درماتوفیتوزیس جهت بررسی ارزش بالینی سطح سرمی CRP در درماتوفیتوزیس به روش الایزا مورد ارزیابی قرار گرفتند. با مدنظر گرفتن میانه سطح سرمی CRP در گروه سالم، افراد با سطح سرمی µg/ml ۳/۳۱> در جامعه تحت مطالعه بیمار محسوب شدند. با توجه به این یافته ها ما شاهد افزایش غلظت سرمی CRP در ۷۵ بیمار در مقایسه با گروه کنترل بودیم که در بررسی میانگین سطح سرمی CRP در گروه بیمار و افراد سالم اختلاف معنی داری مشاهده شد (P<۰/۰۰۱). نتایج فوق با مطالعه Maeda در سال ۲۰۰۲ هم خوانی داشت(۱۲).

در بررسی سطح سرمی CRP در جنس بیماران اختلاف معنی داری مشاهده نشد (P=۰/۱۳۵) که نشان دهنده عدم تاثیر جنس در غلظت سرمی CRP است. در مطالعه حاضر در بررسی سطح سرمی CRP در بیماری زمینه ای اختلاف معنی داری بود (p=۰/۰۳۱) که افزایش غلظت سرمی CRP در سایر عفونت ها، بدخیمی‌ها، بیماری های التهابی و ... گزارش شده است(۹). هم چنین در بررسی سطح سرمی CRP در گروه سنی نیز اختلاف معنی داری بود (p= ۰/۰۱۷) که در مطالعات متعددی گزارش شده که با افزایش سن میزان CRP به مقدار جزئی افزایش می یابد(۸و۱۱). در مطالعه حاضر در بررسی سطح سرمی CRP در گونه های

درماتوفیتی در بیماران مبتلا به درماتوفیتوزیس اختلاف معنی داری مشاهده نشد (p=۰/۸۸۰) که این یافته برخلاف تصور ما در افزایش بیشتر سطح سرمی CRP در درماتوفیت های حیوان دوست که عفونت های التهابی شدیدتری در مقایسه با درماتوفیت های انسان دوست ایجاد می کنند، بود که احتمالا عدم برابری تعداد ایزوله‌های حیوان دوست و انسان دوست تاثیر گذار در یافته‌های این مطالعه بود. با استفاده از تحلیل منحنی ROC سطح سرمی CRP (p<۰/۰۰۱) یک شاخص معنی دار برای تعیین بیماری درماتوفیتوزیس تعیین شد (نمودار ۱) که افزایش سطح سرمی CRP در گروه بیمار نشان دهنده افزایش سنتز این پروتئین در سلول های کبدی(۱۱) و احتمالا نقش این پروتئین در پاسخ ایمنی ذاتی بر علیه عفونت های درماتوفیتی است.

MBL یکی از اجزا مهم سیستم ایمنی ذاتی هومورال و جزئی از دستگاه کمپلمان می باشد (۱۵و۱۶). اگرچه اتصال مستقیم MBL به گونه های درماتوفیتی اثبات نشده است ولی چون دیواره سلولی درماتوفیتها دارای N– استیل گلوکزآمین و مانان می باشد(۴و۵)، این احتمال اتصال وجود دارد.

در این بررسی با روش الایزا سطح سرمی MBL در گروه های سالم و بیمار اندازه گیری شد. با توجه به میانگین سطح سرمی MBL درگروه کنترل، افراد با سطح سرمی ۱/۵۳ µg/ml< در جامعه مورد مطالعه بیمار محسوب می شدند که ما شاهد افزایش میزان سطح سرمی MBL در ۴۹ بیمار مبتلا به درماتوفیتوزیس بودیم. در بررسی میانگین سطح سرمی MBL در گروه بیمار و افراد سالم اختلاف معنی‌داری مشاهده شد (p=۰/۰۳۹). افزایش سطح سرمی MBL در این بیماران احتمالا نشان دهنده اتصال MBL به درماتوفیت ها و نقش MBL به عنوان یک پروتئین فاز حاد در دفاع علیه درماتوفیت هاست. شایان ذکر است که برای اثبات اتصال MBL به گونه های درماتوفیتی نیاز به مطالعات وسیع تری است.

در مطالعه سطح سرمی MBL با سن، جنس و بیماری زمینه ای در ۱۰۵ بیمار مبتلا به درماتو فیتوزیس اختلاف معنی داری مشاهده نشد که با مطالعه Lambourne و همکارانش در سال ۲۰۰۹ هم خوانی داشت(۲۲). در بررسی سطح سرمی MBL در گونه های درماتوفیتی در جامعه تحت مطالعه نیز اختلاف معنی داری مشاهده نشد (p=۰/۶۶۲). با توجه به این مطلب که کراتینوسیت ها توانایی تولید طیف وسیعی از سایتوکاین ها نظیر سایتوکاین پیش التهابی، کموکاین ها و... در پاسخ به عفونت های درماتوفیتی حیوان دوست دارند و درحالی که عفونت با گونه های انسان دوست سبب القا تعداد محدودی از سایتوکاین ها می شود(۷)، ما انتظار مشاهده افزایش بیشتر غلظت سرمی MBL در بیماران مبتلا به گونه های حیوان دوست نسبت به بیماران مبتلا به گونه‌های انسان دوست داشتیم ولی همان طور که دربحث CRP ذکر شد، احتمالا عدم برابری تعداد ایزوله های انسان دوست و حیوان دوست تاثیرگذار در یافته های این مطالعه بود. با استفاده از تحلیل منحنی ROC سطح سرمی MBL (p=۰/۰۴۲) یک شاخص معنی دار برای تعیین بیماری درماتوفیتوزیس تعیین شد (نمودار ۱) ولی برای کاربرد تعیین سطح سرمی MBL به عنوان یکی از روش های جانبی در تشخیص MBL نیاز به مطالعات وسیع تری است.

در بررسی ارتباط سطح سرمی CRP و MBL در افرادسالم و بیمار با استفاده از ضریب همبستگی کندال، نشان داده شد که سطح سرمی CRP و MBL مستقل از هم هستند که این یافته نشان دهنده کنترل منفرد اجزاء پاسخ فاز حاد است که تا حدودی می توان توسط اختلاف در الگوی تولید سایتوکاین های خاص یا تعدیل کننده هایشان در وضعیت های پاتوفیزیولوژیکی متفاوت شرح داد(۸).

در تعداد زیادی از جمعیت های انسانی، نقص MBL به طور معمول مشاهده می‌شود. امروزه نقص MBL هدف مطالعات تعداد زیادی از محققان می باشد که سبب استعداد افراد به عفونت های باکتریایی، قارچی، انگلی و ویروسی می شود(۱۱). به طور جهانی برای نقص MBL (کاهش غلظت سرمی MBL) نقطه برش cut off خاصی تعریف نشده است(۲۲). در مطالعات متعددی نقطه‌های cut off مختلفی برای نقص در نظر گرفته شده است که ما در مطالعه حاضر نقطه‌های cut off، ۱ µg/ml ، ۰/۵ µg/ml و ۰/۳ µg/ml برای تعیین میزان سرمی نقص MBL در گروه بیمار و افراد سالم را بررسی کردیم و با استفاده از آزمون دقیق فیشر اختلاف معنی داری در غلظت ۱ µg/ml > مشاهده شد (p= ۰/۰۳) (جدول ۱). با cut off ۱ µg/ml> ، ۵۶/۲ ٪ افراد سالم و ۴۱/۰ ٪ بیماران در جامعه تحت مطالعه دارای نقص

MBL بودند. مشاهده درصد بالای نقص MBL در گروه سالم نسبت به افراد بیمار احتمالا نشان دهنده عدم ارتباط این نقص با ابتلا به درماتوفیتوزیس است که برای صحت اطمینان از این یافته نیاز به مطالعات وسیع تری است.

یافته های این مطالعه نشان دهنده افزایش غلظت سرمی CRP و MBL در بیماران مبتلا به درماتوفیتوزیس در مقایسه با گروه کنترل و نقش این دو پروتئین فاز حاد در عفونت درماتوفیتی است. بنابر این امید است با انجام مطالعات وسیع تر در آینده ای نه چندان دور تعیین سطح سرمیCRP و MBL به عنوان روش های تشخیصی جانبی در بیماری درماتوفیتوزیس مطرح باشند. مشاهده درصد بالای نقص MBL در گروه سالم نسبت به افراد بیمار احتمالا نشان دهنده عدم ارتباط این نقص با ابتلا به درماتوفیتوزیس است که برای صحت اطمینان از این یافته نیاز به مطالعات وسیع تری است.

محدودیت عمده این مطالعه نبود اطلاعات جامع در مورد سطح سرمی نرمال MBL و میزان مشاهده این نقص در جامعه و بسنده کردن به مقالات خارجی بود. هم چنین با توجه به مشاهده تعداد زیاد نقص MBL در گروههای سالم و بیمار پیشنهاد می شود که با انجام آزمون های مولکولی نوع موتاسیون ژن MBL-2 در جامعه تعیین شود.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل پایان نامه سرکار خانم صنم نامی تحت عنوان "بررسی سطح سرمی C–Reactive Protein و Mannose–Binding Lectin در افراد مبتلا به درماتوفیتوزیس" در مقطع کارشناسی ارشد قارچ شناسی در سال۱۳۹۰و کد۱۰۰۳می باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

منابع

1. Padhye AA, Summerbell RC. The dermatophytes. In: Merz WG, Hay RJ, editors. Medical Mycology. 10th ed .Washington DC: ASM Press; 2005. p. 220-24.

2. Agamirian M, Keshavarz D, Hashemi H. [Barrasi dermatophytosis dar morajein be darmangahe pust bimarestan Bualisina Gazvin 1382-83]. Faslname teb jonub 1385. (2); 175-81. (Persian).

3. Zeini F, Mahbod A, Emami M. [Garchshenasi pezeshki jame]. 3nd ed. Tehran: Moassese entesharat daneshgah Tehran; 1388. p. 111-83. (Persian).

4. Shah VK, Knight SG. Chemical composition of hyphal walls of dermatophytes. Archives of biochemistry and biophysics; 1968. 127: 229-34.

5. Noguchi T, Banno Y, Watanabe T, Nozawa Y , Ito Y . Carbohydrate composition of the isolated cell walls of dermatophytes . Mycopathologia; 1975. 55 (2): 71-76.

6. Almeida SR. Immunology of dermatophytosis. Mycopathologia; 2008. 166: 277-83.

7. Shiraki Y, Ishibashi Y, Hiruma M, Nishikawa A, Ikeda S. Cytokine secretion profiles of human Keratinocytes during Trichophyton tonsurans and Arthroderma benhamiae infections. J of medical microbiology; 2006. 55: 1175-85.

8. Gabay C, Kushner I. Acute – phase proteins and other systemic responses to inflammation. The new England J of medicine; 1999. 448-54.

9. Thompson D, Pepys MB, Wood SP. The physiological structure of human C-reactive protein and its complex with phosphocholine. Research Article; 1999. 7(2): 169-77.

10. Gewurz H, Mold C, Siegel J, Fiedel B. C–reactive protein and the acute phase response. Adv Intern Med; 1982. 27: 345-72.

11. Black S, Kushner I, Samols D. C – reactive protein. Jbc; 2004. 279 (47): 48487-90.

12. Maeda M, Nakashima T, Satho M, Yamada T, Kitajima Y. Tinea barbae due to Trichophyton verrucosum. European J of dematology; 2002. 12 (3): 272-74.

13. Eisen DP, Minchinton RM. Impact of mannose – binding lectin on susceptibility to infectious disease.CID; 2003. 37: 1496-1505.

14. Thiel S, Holmskov U, Hviid L, Laursen SB, Jensenius JC. The concentration of the C – type lectin, mannan – binding protein in human plasma increases during an acute phase response. Clin exp Immunol; 1992. 90: 31-35.

15. Turner MW. The role of mannose – binding lectin in health and disease. Molecular Immunology; 2003. 40: 423-29.

16. Boldt ABW, Reason IJM, Meyer D, Schrago CG, Lang F, Lell B, et al. Phylogenetic nomenclature and evolution of mannose – binding lectin (MBL2) haplotypes. BMC Genetics; 2010. 11: 38.

17. Jack DL, Turnert MW. Anti – microbial activities of mannose – binding lectin. Biochemical Society; 2003. 31(4): 753-57.

18. Kuipers S, Aerts PC, Dijk HV. Differential microorganism – induced mannose – binding lectin activation. FEMS microbiology; 2003. 36: 33-39.

19. Miller C, Wilgenbusch S, Michael M, Chi DS, Youngberg G, krishnaswamy G. Molecular defects in the mannose binding lectin pathway in dermatological disease: case report and literature review. CMA; 2010. 8: 6.

20. Ip WK, Lau YL. Role of mannose – binding lectin in the innate defense against Candida albicans: enhancement of complement activation, but lack of opsonic function, in phagocytosis by human dendritic cells. JID; 2004. 190: 632-40.

21. Lillegard JB, Sim RB, Thorkildson P, Gates MA, Kozel TR. Recognition of Candida albicans by mannan – binding lectin in vitro and in vivo. JID; 2006. 193: 1589-97.

22. Lambourne J, Agranoff D, Herbrecht R, Troke PF, Buchbinder A, Willis F. Association of mannose – binding lectin deficiency with acute invasive aspergillosis in immunocompromised patients. CID; 2009. 49: 1486-91.

Original Article

Investigation of Serum C–Reactive Protein and Mannose–Binding Lectin Levels in Patients with Dermatophytosis

Sanam Nami, MSc in Mycology, Medical School, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. sanamnami@yahoo.com
***Mehraban Falahati, PhD.** Associate Professor of Mycology, Medical School, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author). mehrabanfalahati@yahoo.com
Farideh Zeini, PhD. Professor of Mycology, Health School, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.fzeini@tums.ac.ir
Lame Akhlaghi, PhD. Associate Professor of Parasitology, Medical School, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. l-akhlaghi@tums.ac.ir
Mohammad Sadri, PhD. Assistant Professor of Mycology, Razi Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. m-sadri@yahoo.com
Fatemeh Tabatabaie, PhD. Assistant Professor of Parasitology, Medical School, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. f-tabatabaei@tums.ac.ir
Zeinab Ghasemi, MSc in Mycology, Medical School, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. zeinabghasemi80@yahoo.com
Shima Nozari, MSc in Mycology, Medical School, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. shimanozari@yahoo.com

Abstract

Background: Dermatophytosis is common cutaneous fungal disease with worldwide distribution. Interleukin8 (IL-8) realized from keratinocytes in the presence of dermatophytic antigens causes induction of acute responses in dermatophyte infection and subsequently production of acute phase proteins occurs in hepatocytes. C–reactive protein (CRP) and Mannose–binding lectin (MBL) are acute phase proteins. Since few researches in the case of acute phase proteins in dermatophytic infections has been accomplished, this study has been designed for determining serum CRP and MBL levels in patients affected to dermatophytosis.

Methods: This was a cross sectional study and samples were carried out on 96 healthy individuals and 105 patients affected to dermatophytosis with non probable and in access procedure. For isolation and identification of dermatophyte direct microscopic examination, culturing and complementary examinations were done and for determination of serum CRP and MBL levels in healthy individuals and in patients ELISA test were used. For investigation of relevance between variables, Chi-square, Fisher exact, Mann-Whitney and Roc curve analysis were used and $p< 0.05$ was considered as meaningful level.

Results: The median serum CRP level in healthy individuals and in patients group was 3.31±3.32µg/ml and 16.60±35.96 µg/ml ($p<0.001$) respectively and the median serum MBL level was 1.53±1.87 µg/ml and 1.97±2.03µg/ml ($p=0.039$) respectively. CRP ($p<0.001$) and MBL ($p=0.042$) were determined meaningful parameters for dermatophytosis. MBL deficiency (MBL concentrations <1 µg/ml) was higher in control subjects (56.2%) than in patients (41.0%).

Conclusion: Findings of this study indicate increased concentrations of CRP and MBL in patients affected to dermatophytosis and their role in this infection. Probably observation of high frequency of MBL deficiency in healthy individuals in compare with patients group indicates that it is not predisposing factor in affecting to dermatophytosis.

Keywords: Dermatophytosis, CRP, MBL.