

## بررسی سطح پلاسمایی روی در بیماران مبتلا به

## ولوواژینیت تکرارشونده کاندیدایی

مهرانگیز زنگنه<sup>۱</sup>، مهین جمشیدی ماکیانی<sup>۲</sup>، بهنام فرهودی<sup>۳</sup>، محسن علیجانی<sup>۴</sup>،مجید نقی پور<sup>۴</sup>، شیرین روانی<sup>۵</sup>، سمانه امیدی<sup>۶</sup><sup>۱</sup> دانشیار گروه عفونی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران<sup>۲</sup> دانشیار، بیماریهای عفونی، مرکز تحقیقات بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان<sup>۳</sup> استادیار، گروه عفونی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران<sup>۴</sup> کارشناس ارشد کتابداری و اطلاع رسانی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران<sup>۵</sup> استادیار، گروه زنان و مامایی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران<sup>۶</sup> پزشک عمومی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران

## چکیده

**سابقه و هدف:** مکانیسم‌های مختلف ایمنی سلولی تحت تاثیر وضعیت روی بدن می‌باشند. این مکانیسم‌های ایمنی سلولی در پیشگیری از عفونتهای پوستی-مخاطی ناشی از کاندیدا آلبیکانس نقش مهمی دارند. این مطالعه با هدف بررسی ارتباط بین وضعیت روی سرم و ولوواژینیت تکرار شونده کاندیدایی انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه مورد-شاهدی، سطح پلاسمایی روی ۵۱ بیمار مبتلا به ولوواژینیت تکرار شونده کاندیدایی با ۵۰ زن سالم هم‌سن بدون عفونت با روش *Flame Atomic Absorption Spectrophotometry* مقایسه شد.

**یافته‌ها:** میانگین غلظت پلاسمایی روی در بیماران  $13 \pm 74/9$  و در گروه شاهد  $5 \pm 17/23$  میکروگرم در دسی‌لیتر بود (NS).

<sup>۴</sup> (۸ درصد) نفر از گروه شاهد و ۵ (۹/۸ درصد) نفر از بیماران غلظت پلاسمایی روی کمتر از حد طبیعی داشتند (NS).

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد کمبود روی عامل خطری برای ولوواژینیت تکرار شونده کاندیدایی نباشد.

**واژگان کلیدی:** کمبود روی، ولوواژینیت، کاندیدا آلبیکانس.

## مقدمه

آنتی‌بیوتیک، نقص ایمنی، جراحی قبلی، پوشیدن لباس‌های تنگ، کمبود عنصر روی و انتقال از طریق تماس جنسی ممکن است خطر ابتلا به این عفونت را در زنان افزایش دهند. متاسفانه، خیلی از بیماران فاقد عوامل زمینه‌ساز هستند (۱،۲). گرچه بیش از ۵۰ درصد زنان بالای ۲۵ سال در زمانی از طول عمر دچار عفونت ولوواژینیت کاندیدایی می‌شوند، کمتر از ۵ درصد این خانم‌ها به ولوواژینیت تکرار شونده کاندیدایی مبتلا می‌شوند. حداقل چهار حمله ولوواژینیت

ولوواژینیت کاندیدایی یکی از علل شایع موربیدیتی زنان بعد از سن بلوغ و گاهی قبل از بلوغ است. عوامل متعددی از قبیل دیابت، مصرف قرص‌های ضد بارداری، استروئیدها، مصرف

آدرس نویسنده مسئول: تهران، بیمارستان امیرالمؤمنین (ع)، دکتر مهرانگیز زنگنه

(email: zangeneh4@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۲/۱۰

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۵/۱۴

گروه شاهد، ۱۰ میلی‌لیتر خون صبحگاهی در حالت ناشتا از آنها گرفته شد. خون فوراً به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفوژ و پلاسما جدا گردید و در ۲۰- درجه برای آزمایشات بعدی نگهداری شد. غلظت روی به روش Flame Atomic Absorption Spectrophotometry اندازه‌گیری شد. سطوح پلاسمایی روی به میزان کمتر از ۱۰۰ میکروگرم در دسی‌لیتر به عنوان کمبود روی در نظر گرفته شد. داده‌ها با نرم‌افزار آماری SPSS و با استفاده از آزمون آماری کای‌دو تحلیل شدند.  $p < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

۵۱ زن بیمار و ۵۰ فرد سالم ۵۰-۱۵ ساله با میانگین سنی  $35/8 \pm 2/2$  سال مورد بررسی قرار گرفتند. همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌شود، بیشتر بیماران در گروه سنی ۲۱ تا ۴۰ سال قرار داشتند. میانگین غلظت پلاسمایی روی در بیماران  $74/9 \pm 13$  (محدوده ۱۸۹-۴۸) و در گروه شاهد  $87 \pm 23/5$  (محدوده ۱۲۰-۵۷) میکروگرم در دسی‌لیتر بود (NS). ۴ (۸ درصد) نفر از گروه شاهد و ۵ (۹/۸ درصد) نفر از بیماران غلظت پلاسمایی روی کمتر از حد طبیعی داشتند (NS).

جدول ۱- فراوانی سن بیماران مبتلا به ولووژینیت تکرارشونده قارچی

سن (سال)	تعداد	درصد
۱۰ تا ۲۰	۲	۳/۹
۲۱ تا ۴۰	۲۸	۵۴/۹
بیش از ۴۰	۱۹	۳۷/۳
نامشخص	۲	۳/۹
کل	۵۱	۱۰۰

### بحث

این مطالعه نشان داد که سطح روی سرم در بیماران و گروه کنترل یکسان است، به عبارتی کاهش روی عامل خطری برای ولووژینیت تکرار شونده کاندیدایی نیست. عفونت سیستم تناسلی با گونه‌های مختلف کاندیدا یکی از شایع‌ترین عفونت‌ها در زنان است و تقریباً ۷۵ درصد خانم‌ها حداقل یک حمله عفونت قارچی را در طول زندگی‌شان تجربه می‌کنند و بعضی از این بیماران عفونت تکرارشونده یا مزمن دارند، بطوری که ۲۵-۲۰ درصد بیماران ۳۰ روز بعد از درمان، کشت منفی واژینال آنها از نظر کاندیدا مجدداً مثبت خواهد شد. در

کاندیدایی در سال را تکرار شونده می‌گویند. هنوز اختلاف نظر زیادی در مورد عوامل زمینه‌ساز ولووژینیت تکرار شونده کاندیدایی وجود دارد (۱). به‌رحال، تغییر در سیستم ایمنی سلولی و هومرال در بعضی از بیماران با ولووژینیت تکرار شونده کاندیدایی ثابت شده است (۸-۳).

اخیراً مطرح شده است که مواد غذایی مصرفی در پیشرفت عفونت‌های کاندیدایی نقش دارند. روی یک عنصر اساسی است و روی مکانیسم‌های مختلف ایمنی سلولی تاثیر دارد (۱۳، ۵-۹). Edmon و همکارانش دریافتند که سطح سرمی روی در بیماران با ولووژینیت تکرارشونده قارچی پایین‌تر از گروه شاهد است و نتیجه گرفتند کمبود روی در زنان نقش مهمی در حساسیت به ولووژینیت تکرارشونده قارچی دارد (۱۴). ارتباط بین سطح روی و ولووژینیت تکرارشونده قارچی توسط چند مطالعه دیگر نیز تایید شده است (۵، ۱۲، ۱۳). مطالعات invitro نشان داده‌اند که غلظت روی در محیط کشت ارتباط مستقیمی با رشد کاندیدا آلبیکانس، آزاد شدن فاکتور مهار کننده مهاجرت (MIF) در Invivo، کاهش فاگوسیتوز و قدرت کشتن ماکروفاژها دارد. این مشاهدات ممکن است اثرات قابل توجهی روی قدرت چسبندگی قارچ و نتایج درمان ضد قارچ داشته باشند (۱۷-۱۵). بر اساس یافته‌های فوق، این مطالعه با هدف ارزیابی ارتباط بین غلظت پلاسمایی روی و ولووژینیت تکرار شونده کاندیدایی انجام شد.

### مواد و روشها

در این مطالعه مورد - شاهدی، ۵۱ زن ۵۰-۱۵ ساله با میانگین سنی  $35/8 \pm 2/2$  سال که حداقل سه بار ولووژینیت تکرار شونده کاندیدایی حاد را در یک‌سال گذشته (۱۳۸۴-۱۳۸۵) تجربه کرده بودند و به بیمارستان امیرالمؤمنین تهران مراجعه کرده بودند با ۵۰ زن سالم هم‌سن از نظر روی پلاسمایی مقایسه کردند. افرادی با مصرف عنصر روی در ۷ روز گذشته، دیابت قندی، مصرف استروئید، مصرف آنتی‌بیوتیک، نقص ایمنی و جراحی قبلی از مطالعه خارج شدند. افراد گروه شاهد از بین زنانی انتخاب شدند که از نظر سن همسان بودند و هرگز سابقه عفونت قارچی واژینال را ذکر نمی‌کردند. از کل بیماران اسمیر و کشت واژینال جهت کاندیدا و سایر عفونت‌ها گرفته شد و تنها بیمارانی که عفونت کاندیدایی داشتند وارد مطالعه شدند. برای بررسی سطح پلاسمایی روی، بعد از گرفتن رضایت شفاهی از بیماران و

آلبیکانس افزایش می‌یابد و از طرفی در *invivo* نقص آزاد کردن فاکتور مهار کننده مهاجرت (MIF) در جریان خون، سرعت پایین فاگوسیتوز و قدرت کشندگی ماکروفاژهای پریتون را نشان می‌دهند. وقتی که موش با رژیم غذایی از روی به مدت ۴ هفته تغذیه شد و سپس با *prothymosin alpha* روزانه درمان شد، افزایشی در مقاومت به عفونت با کاندیدا آلبیکانس مشاهده شد (۵). در سال ۲۰۰۵، Spacek J در یک مطالعه کوهورت، میزان فلزها را در ۴۴ بیمار مبتلا به ولوواژینیت تکرار شونده کاندیدایی و ۳۰ زن سالم هم‌سن اندازه‌گیری کرد. غلظت کلسیم، منیزیوم و آهن سرم به روش *photometrically* و سطح روی با روش *Flame Atomic Absorption Spectrophotometry* اندازه‌گیری شد. گرچه همه فلزهای اندازه‌گیری شده در سطح طبیعی بودند، اما بیماران مبتلا به ولوواژینیت تکرار شونده کاندیدایی بر عکس افراد سالم بطور معنی‌داری سطح پایین‌تری از منیزیوم و روی داشتند، در حالی که بطور غیرمعنی‌داری سطح بالاتری از آهن داشتند (۱۳). این تغییرات نسبی ممکن است با پیشرفت حملات ولوواژینیت تکرار شونده کاندیدایی در بیماران ارتباط داشته باشد. در این مطالعه ما نتوانستیم این نتایج را تایید کنیم، بطوری که سطح روی سرم در بیماران و گروه کنترل یکسان بود. همچنین، ما نتوانستیم از نتیجه‌گیری Edmon که کاهش روی سرم همراه با افزایش ولوواژینیت تکرار شونده کاندیدایی است، حمایت کنیم.

ریشه کن شدن کاندیدا آلبیکانس یکی از بحث‌آمیزترین علل ولوواژینیت تکرار شونده کاندیدایی است. بعد از درمان، کشت منفی واژن در ۲۰ تا ۲۵ درصد بیماران در مدت ۳۰ روز مجدداً مثبت می‌شود. به‌رحال تعداد کمی میکرواورگانیزم در داخل مجرای واژن باقی می‌ماند و باعث عود بعد از مدت کوتاهی با همان بیوتیپ پاتوژن قبلی می‌شود و این حقیقت را که عود مربوط به این ارگانیزم‌های ریشه‌کن نشده است، را حمایت می‌کند (۱،۶، ۱۸).

ثابت شده است که روی بطور قابل توجهی در رشد و مورفوز کاندیدا آلبیکانس دخالت دارد. شواهد نشان داده‌اند که در محیطی که کاهش مواد مغذی دارد، سلول‌های قارچی تکثیرشان متوقف نمی‌شود، در حالی که در اثر کاهش روی تکثیر آنها متوقف می‌شود. در مطالعه ما، ارتباط بین کاهش روی و ولوواژینیت تکرار شونده کاندیدایی ثابت نشد، بطوری که بیماران و افراد سالم هر دو سطح پلاسمایی روی یکسانی داشتند.

کل همیشه تعداد کمی میکرواورگانیزم در لوله تناسلی باقی خواهد ماند؛ بنابراین، عود ناشی از این تعداد کم میکرواورگانیزم باقی مانده در لوله تناسلی با مثبت شدن مجدد کشت در زمان کوتاهی بعد از درمان و رشد همان بیوتیپ کاندیدا مشخص می‌شود (۱،۶، ۲۰-۱۸). بیش از ۱۰ سال است که روی بعنوان یک عنصر اساسی تغذیه‌ای شناخته شده است. روی بعنوان کوفاکتور برای بیش از ۷۰ آنزیم مختلف شامل کربونیک آنهیدراز، آلکالین فسفاتاز، لاکتیک دی‌هیدروژناز و پلی‌مراز DNA و RNA عمل می‌کند. روی به تسریع ترمیم زخم، نگه‌داری سرعت طبیعی رشد، هیدراتاسیون طبیعی پوست و حس‌چشایی و بویایی کمک می‌کند. مقدار روی موجود در بدن به وضع لوله‌گوارش، غذاهای مختلف، درصد جذب توسط سیستم گوارش و سرعت ترشح بستگی دارد. روی با مکانیسم‌های انتقال فعال و غیرفعال بطور اولیه از روده باریک جذب می‌شود. تداخل بین روی و سایر ترکیبات فلزی کاتیونیک و اورگانیک در لوله‌گوارش به شدت بر جذب روی تاثیر می‌گذارد (۹،۱۱، ۲۱). مکانیسم‌های مختلف ایمنی سلولی از قبیل کاهش عکس‌العمل تست پوستی، آتروفی تیموس، کاهش سلول‌های منوسیت، سلول‌های *natural killer*، لنفوسیت‌های T و CD4 و T helper و افزایش سلول‌های CD3 تحت تاثیر عنصر روی قرار می‌گیرند (۴،۱۰، ۱۱). در سال ۱۹۶۳، Prasad و همکارانش برای اولین بار گزارش کردند که کمبود اولیه روی با افزایش حساسیت به عفونت همراه است (۲۱). *Acrodermatitis Entropathica* یک اختلال اتوزم مغلوب متابولیسم روی با افزایش اولیه عفونت با کاندیدا همراه است. اطلاعات جمع‌آوری شده از مطالعات انسانی و حیوانی مطرح می‌کنند که ارتباط اساسی بین کمبود روی و اختلال کار سیستم‌های مختلف ایمنی وجود دارد. در سال ۱۹۸۶، Edman و همکارانش گزارش کردند که کمبود خفیف روی ممکن است در حساسیت به ولوواژینیت تکرار شونده کاندیدایی نقش داشته باشد. آنها کاهش قابل توجه سطح سرمی روی در زنان مبتلا به ولوواژینیت تکرار شونده کاندیدایی را نسبت به گروه شاهد مشاهده کردند (۱۴). Bohler و همکارانش در سال ۱۹۹۴ نتوانستند این نتایج را تایید کنند و بیماران و گروه شاهد مطالعه آنها سطح سرمی روی یکسانی داشتند (۹). در سال ۱۹۸۷، Salvin و همکارانش نشان دادند که اگر موش روی رژیم غذایی طبیعی قرار گیرد، دچار نقص بعضی از جنبه‌های سیستم ایمنی سلولی می‌شود، بطوری که حساسیت آنها به عفونت با کاندیدا

که کاهش روی ترشحات واژینال در ولوواژینیت تکرار شونده کاندیدایی تاثیر دارد، نیاز به مطالعات بیشتری است.

### تشکر و قدر دانی:

از متخصصین زنان درمانگاه ابوریحان که در انجام این مطالعه ما را یاری دادند، تشکر و قدردانی می شود.

از این مطالعه نتیجه گیری می شود که کاهش روی عامل خطری برای ولوواژینیت تکرار شونده کاندیدایی نیست. بر اساس اطلاعات موجود از سایر مطالعات، سطح روی در ترشحات واژینال ممکن است در ولوواژینیت تکرار شونده کاندیدایی دخالت داشته باشد. بنابراین، برای تایید این نظریه

## REFERENCES

1. Ringdahl EN. Treatment of Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *Am Fam Physician* 2000;61:3306-12.
2. Reed BD. Risk factors for Candida vulvovaginitis. *Obstet Gynecol Surv* 1992;47:551-60.
3. Chipperfield EJ, Evans BA. The influence of local infection on immunoglobulin formation in the human endocervix. *Clin Exp Immunol* 1972;11:219-23.
4. Fidel PL Jr. Immunity in vaginal candidiasis. *Curr Opin Infect Dis* 2005;8:107-11.
5. Salvin SB, Horecker BL, Pan LX, Rabin BS.. The effect of dietary zinc and prothymosin alpha on cellular immune responses of RF/J mice. *Clin Immunol Immunopathol* 1987;43:281-88.
6. Sobel JD. Pathophysiology of Vulvovaginal Candidiasis. *J Report Med* 1989;34:527-80.
7. Witkin SS, Yu IR, Ledger WJ. Inhibition of Candida albicans induced lymphocyte proliferation by lymphocytes and sera from women with recurrent vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:809-11.
8. Witkin SS. A macrophage defect in women with recurrent Candida vaginitis and its reversal in vitro by prostaglandin. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:790-95.
9. Böhler K, Meisinger V, Klade H, Reinthaller A. Zinc levels of serum and cervicovaginal secretion in recurrent vulvovaginal candidiasis. *Genitourin Med* 1994;70: 308-10.
10. Fischer Walker C, Black RE. Zinc and the risk for infectious disease. *Ann Rev Nutr* 2004;24:255-75.
11. Gunningham-Rundles S, Cunningham-Rundles WF. Zinc modulation of immune response. In: Chandra RK, editor. *Contemporary issue in clinical nutrition II, Nutrition and Immunology*. New York: Alan R Liss; 1988. p.197-210.
12. Reed BD, Slatery ML, French TK. The association between dietary intake and reported history of Candida vulvovaginitis. *J Fam Pract* 1989;29:509-15.
13. Spacek J, Jilek P, Buchta V, Forstl M, Hronek M, Holeckova M. The serum levels of calcium, magnesium, iron and zinc in patient with vulvovaginal candidiasis during attack, remission and in healthy controls. *Mycoses* 2005;48:391-95.
14. Edman J, Sobel JD, Taylor ML. Zinc status in women with recurrent vulvovaginal cadidiasis. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1082-85.
15. Anderson J, Soll DR. Effects of zinc on stationary-phase phenotype and macromolecular synthesis accompanying outgrowth of Candida albicans. *Infect Immun* 1984;46:13-21.
16. Bedell GW, Soll DR. Effects of low concentrations of zinc on the growth and dimorphism of Candida albicans; evidence for zinc –resistant and sensitive pathways for mycelium formation. *Infect Immun* 1979;26:348-54.
17. Soll DR, Bedell GW, Brummel M. Zinc and the regulation of growth and phenotype in the infectious yeast Candida albicans. *Infect Immunol* 1981;32:1139-47.
18. Kubota T. Chronic and recurrent vulvovaginal candidiasis. *Nippon Ishinkin Gakkai Zasshi* 1998;39:213-18. [In Japanese]
19. Odds FC. Candida infections. *Crit Rev Microbiol* 1987 ;15 :1-5.
20. White DJ, Emens M, Shahmanesh M. Recurrent vulvovaginal candidosis. *Int J STD AIDS* 1991;2:235-39.
21. Prasad AS, Miale A Jr, Farid Z, Sandstead HH, Schulert AR. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. *J Lab Clin Med* 1963;61:537-39.