مقاله پژوهشی

ارمغان دانش، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
دوره ۲۶، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۴۰۰(شماره پی در پی ۱۴۵)

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 13:16 +0330 on Wednesday December 1st 2021

ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های(rs2243191 T/C و rs1028181-513T/C) ژن اینترلوکین ۱۹ و ولوواژینیت کاندیدیایی راجعه

ساره عیسی خانی[۱]، سیروس نعیمی[۱*]، بهروزنعیمی[۲]، بهرام احمدی[۲]

[۱]گروه ژنتیک، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران،[۲]گروه علوم آزمایشگاهی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۹/۱۱/۱۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۲/۱۸

چکیده

زمینه و هدف: عفونت واژینیت کاندیدیایی، پس از واژینیت باکتریایی دومین بیماری است که حدود ۷۵ درصد از زنان، حداقل یک‌بار در طول عمر خود به آن مبتلا می‌شوند. ۸۵ الی ۹۰ درصد از این عفونت‌ها به وسیله کاندیدا آلبیکنس ایجاد می‌گردد. عوامل مختلفی از جمله فاکتورهای ژنتیکی و ایمونولوژی در ایجاد این بیماری نقش مهمی‌را ایفا می‌کنند. اینترلوکین ۱۹ از جمله سایتوکاین‌های مهم در سیستم ایمنی بوده و چندین پلی‌مورفیسم در ناحیه ی پروموتر دارد. هدف از این مطالعه تعیین و ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ژن IL- 19 (rs2243191 وrs1028181) و ولوواژینیت کاندیدیایی راجعه بود.

روش بررسی: این یک مطالعه مورد- شاهدی می‌باشد که طی سال‌های ۱۳۹۵ الی ۱۳۹۸، بر روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به کاندیدیازیس واژینال راجعه و ۱۱۰ فرد سالم انجام شد. ۵ میلی‌لیتر خون سیاهرگی از هرکدام از داوطلبان گرفته شد و به لوله حاوی ضدانعقاد EDTA انتقال یافت. DNA ژنومی‌با استفاده از کیت اختصاصی جدا گردید. سپس، واکنش زنجیره‌ای پلی‌مراز به روش ARMSانجام شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های آماری تست مجذور کای و نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ در دو گروه بیمار وکنترل تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: نتایج حاصل از این تحقیق حاکی از عدم تفاوت معنی‌دار در فراوانی ژنوتیپ‌های GG، AG و AA در موقعیت rs2243191 و rs 1028181 پلی‌مورفیسم ژن IL-19 بین بیماران مبتلا به کاندیدیازیس واژینال و گروه کنترل می‌باشد($p>۰/۰۵$). هم‌چنین اختلاف معنی‌داری در فراوانی هر دو آلل G وA درموقعیت های مذکور در بین بیماران و گروه کنترل مشاهده نشد ($p>۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این تحقیق، ارتباط معنا داری بین پلی مورفیسم ژن IL-19 درجایگاه (rs2243191 T/C وrs1028181-513T/C)، با بیماری ولو واژینیت کاندیدیایی راجعه مشاهده نشد ($p>۰/۰۵$).

واژه‌های کلیدی: کاندیدا آلبیکنس، واژینیت کاندیدیایی، پلی مورفیسم، ژن IL-19

[*]**نویسنده مسئول: سیروس نعیمی،** کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، دانشکده علوم پایه، گروه ژنتیک

Email: naeimi801@yahoo.com

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 13:16 +0330 on Wednesday December 1st 2021

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 13:16 +0330 on Wednesday December 1st 2021

مقدمه

واژینیت یک اصطلاح کلی برای اختلالات واژن است که به علت عفونت، التهاب یا تغییر فلور طبیعی واژن به وجود می‌آید و از شایع‌ترین علل مراجعه بیماران به پزشک می‌باشد که می‌تواند از افراد آلوده به شریک جنسی آنها نیز انتقال یابد(۱). واژینیت کاندیدیایی پس از واژینیت باکتریایی، دومین عفونت شایع واژن است(۲).

در مجموع ۷۵ درصد از زنان در طول عمر خود حداقل یک بار به واژینیت کاندیدیایی مبتلا می شوند و تقریباً ۵ تا ۱۰ درصد از آنان سه بار یا بیشتر در طول یک سال به کاندیدیازیس واژن مبتلا می‌شوند که چنین مواردی را واژینیت کاندیدیایی راجعه می نامند(۳). در موارد عفونت راجعه کاندیدیایی، به دلیل پایداری علایمی نظیر؛ خارش، سوزش، درد در هنگام مقاربت و ترشح، نه تنها مشکلات جسمی، بلکه صدمات روحی ـ روانی نیز ایجاد می‌گردد(٤). عوامل مستعد کننده عفونت کاندیدیایی ولوواژینال شامل؛ بارداری، استفاده از قرص‌های ضدبارداری، قاعدگی، استفاده بی‌رویه از آنتی‌بیوتیک‌ها، پوشیدن لباس زیر تنگ، درمان‌های ناکافی واژینال و عفونت‌های تناسلی ادراری می‌باشد(۵). کاندیدا آلبیکنس مسئول ۸۵ الی ۹۰ درصد از عفونت‌های قارچی واژن است، زیرا این مخمر بیشتر از سایرین تمایل به متصل شدن به مخاط واژن را دارد(٦). دیگر گونه‌ها چون کاندیدا گلابراتا و کاندیدا تروپیکالیس نیز ممکن است علایم ولوواژینال را ایجاد کنند(۷). فاکتورهای تهاجمی کاندیدا آلبیکنس شامل عوامل اتصال، تولید آنزیم، ترشح پروتئین‌های خاص، ساختار سطح سلولی و دو شکلی بودن همراه با تنوع آنتی‌ژنی می‌باشد. عوامل اتصال، اتصال کاندیدا به بافت واژن را تسهیل می‌کنند و تغییر شکل قارچ به هایف، حالت تهاجمی را در آن بروز می‌دهد که هر دو برای ایجاد عفونت واژن لازم است(۸).

پژوهش‌ها نشان داده‌اند که پاسخ‌های ایمنی علیه کاندیدا آلبیکنس شامل مجموعه‌ای از مکانیسم‌های سلولی همراه با مکانیسم‌های غیراختصاصی ایمنی طبیعی است. نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها در مقابله با کاندیدا آلبیکنس نقش اصلی را به عهده دارند و این عمل را از طریق مکانیسم‌های اکسیداتیو و غیراکسیداتیو (تولید واسطه‌های اکسیژنی و نیتروژنی فعال به کمک میلوپراکسیداز، هیدروژن پراکسیداز و نیتریک اکسید سنتاز) انجام می‌دهند(۸). افزایش تعداد لنفوسیت‌های فعال شده و سلول‌های T_{CD4^+} در موکوس واژن نشان دهنده شرکت آنها در ایمنی اکتسابی علیه کاندیدا است. سلول‌های دندریتیک واژن باعث القای تکثیر سلول‌های T می‌شود که میزان زیادی IL-2، IL-6 و IFNγ و به میزان کمتری IL-10 را رها می‌کند(۹). سیستم ایمنی ذاتی با فاگوسیت کاندیدا علاوه بر این که میکروارگانیسم را می‌کشد، آن را به سیستم ایمنی اکتسابی نیز ارایه می‌دهد. فعال‌سازی ایمنی اکتسابی از طریق ارایه آنتی‌ژن و نیز از طریق ترشح سایتوکاین‌های پیش التهابی انجام می‌گیرد. سایتوکاین‌های خانواده IL-10 که شامل IL-10، IL-19، IL-20، IL-22، IL-26 و IL-28 می‌باشد(۱۰). ژن IL-19 در کنار ناحیه تلومر IL-10 بر روی کروموزوم 1q32 قرار دارد و به وسیله مونوسیت‌ها و به مقدار کمتری

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 13:16 +0330 on Wednesday December 1st 2021

سلول‌های B تولید می‌شود(۱۱). نقش IL-19 به شکل یک عامل ضدالتهابی در اختلالات گوناگون مانند بیماری‌های تنفسی(۱۲)، کبدی(۱۱) و خودایمنی بررسی شده است(۱۳). از طرفی نقش IL-19 در ایجاد پاسخ التهابی در بروز عفونت‌ها نیز ثابت شده است(۱٤). IL-19 از طریق تحریک مونوسیت‌ها باعث القا تولید IL-6 و TNF- α می‌شود(۱٤). ازطرفی IL-6 باعث القای تولید IL-17 شده که پاسخ TH17 خود نقش محافظتی در مقابل کاندیدا آلبیکنس ایفا می‌کند، از این طریق در ایجاد پاسخ التهابی در برابرعفونت واژینیت کاندیدایی نقش دارند(۱۵).

سایتوکاین‌ها مولکول‌های مارپیچ ساخته شده از چند زیرواحد پلی‌پپتیدی هستند که به وسیله پیوندهای دی سولفیدی به یکدیگر متصل می‌گردند و نقش مهمی را در ایمنی سلولی و هومورال ایفا می‌کنند(۱٦). تغییر در توالی زیر واحدهای پروتئینی می‌تواند در شکل و عملکرد مولکول نهایی تأثیر بگذارد. اکثر این تغییرات حاصل چندشکلی‌های ژنتیکی DNA هستند و تقریبا ۹۰ درصد آنها از نوع چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی (SNP) می‌باشند که در اثر جایگزینی فقط یک باز آلی در ژن ایجاد می‌شوند. همچنین، برخی از آنها با حساسیت یا مقاومت افراد در برابر بیماری‌ها مرتبط هستند(۱۷). از آنجایی که تاکنون در زمینه عفونت واژینیت کاندیایی راجعه و ارتباط آن با پلی‌مورفیسم‌های مختلف ژن اینتروکین ۱۹ تحقیقی انجام نشده است، هدف از این مطالعه تعیین و ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های (rs2243191 T/C و rs1028181-513T/C) ژن اینترلوکین ۱۹ و ولوواژینیت کاندیدایی راجعه بود.

روش بررسی

در این مطالعه مورد- شاهدی تعداد ۱۰۰ خانم مبتلا به کاندیدیازیس واژینال راجعه و ۱۱۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل شرکت داشتند. بیماران از میان مراجعه‌کنندگان به پزشک متخصص زنان در استان بوشهر، طی سال‌های ۱۳۹۵ الی ۱۳۹۸ که در طول یک‌سال بیش از ۳ بار به عفونت کاندیدیایی مبتلا شده بودند، به صورت تصادفی انتخاب شدند و عفونت واژینیت آن‌ها بر اساس علایم بالینی بیماری و بر اساس اطلاعات حاصل از مشاهده لام های مستقیم بیماران و کشت نمونه ها به وسیله متخصص قارچ شناسی پزشکی در مرکز قارچ‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر مورد تأیید قرار گرفته شد. افراد مبتلا با رضایت فردی وارد مطالعه شدند و اطلاعات بیمار به صورت محرمانه در پرسش‌نامه مرکز جامع محفوظ گردید. نمونه‌گیری از نوع آسان (convenience) بود و هزینه آزمایش‌ها به داوطلبان تحمیل نگردید. میانگین سنی بیماران شرکت کننده در این بررسی ۲۳/٤±٦ سال و میانگین سنی افراد کنترل ۷± ۲۵/۸ سال بود و از نظر سنی گروه کنترل با گروه بیمار همسان‌سازی شدند. معیارهای لازم برای ورود اعضای گروه کنترل به مطالعه شامل سلامت جسمانی بر اساس منفی بودن تست‌های قارچ شناسی و ارایه

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 13:16 +0330 on Wednesday December 1st 2021

رضایت‌نامه کتبی بود، درحالی که وجود هرگونه سابقه عفونت واژینال و بیماری‌های خود ایمنی باعث حذف داوطلب شد. حدود ۵ میلی‌لیتر خون سیاهرگی از هر کدام از داوطلبان گرفته شد و به لوله حاوی ماده ضدانعقاد(K2-EDTA) انتقال یافت(۱۸). DNA ژنومی با استفاده از کیت اختصاصی (یکتا تجهیز، ایران) طبق پروتوکل کیت جداسازی شد. برای تکثیر DNA مورد نظر نیز از روش Amplification Refractory Mutation System(ARMS-PCR) استفاده گردید. پرایمرهای اختصاصی مورد استفاده در مطالعه ژن IL-19 در موقعیت‌های rs1028181 وrs2243191 به وسیله نرم‌افزار الیگو طراحی شدند(جدول ۱). ترکیب مخلوط واکنش PCR با حجم نهایی ۲۲ میکرولیتر، بدین ترتیب اضافه گردید: ۱۱ میکرولیتر مسترمیکس (Ampliqon , Denmark)، پرایمرهای Forward A، Reverse A و Reverse G هرکدام ۰/۷ میکرولیتر، پرایمر F common و R common هرکدام ۰/۶ میکرولیتر، آب مقطر استریل ۶/۹ میکرولیتر و DNA به میزان ۰/۸ میکرولیتر اضافه گردید. برنامه PCR متشکل از سه مرحله با تنظیم شرایط بهینه برای ۳۳ سیکل به ترتیب عبارت بود از؛ برای جایگاه rs1028181، فرآیند واسرشت ابتدایی در دمای ۹۴ درجه سانتی گراد به مدت ۵ دقیقه، واسرشتگی در هر سیکل به مدت ۴۰ ثانیه، مرحله اتصال پرایمر در دمای ۵۶ درجه سانتی‌گراد به مدت۴۰ ثانیه، مرحله طویل‌سازی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۰ ثانیه و مرحله طویل‌سازی نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه بود و در مورد جایگاه rs2243191 تمام موارد به استثنای دمای اتصال که ۵۸ درجه سانتی‌گراد بود مشابه جایگاهrs1028181 بودند. محصولات تکثیر یافته از طریق الکتروفورز روی ژل آگارز ۱/۵ درصد با رنگ‌آمیزی SAFE STAIN (SMO BIO, Taiwan) با دستگاه ژل داک (SynGene, UK) مشاهده گردید.

داده‌های پلی‌مورفیسم‌های مورد مطالعه در بیماران و افراد کنترل به کمک تست مجذور کای و نرم‌افزار SPSS مقایسه گردید و برای تمامی آزمون‌ها سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. همچنین برای بررسی این که ژنوتیپ های مورد مطالعه در جایگاه مورد بررسی از تعادل هاردی واینبرگ تبعیت می‌کنند یا خیر، از الگوریتم موجود در برنامه آرلی کویین استفاده شد(۱۹).

جدول ۱: پرایمرهای اختصاصی برای تکثیر ژن IL-19

rs 1028181		rs 2243191	
Reverse(allele A)	GGAACATCTCTGCTTATA AGAAA	Reverse(allele A)	GTTCCTTGTCATCAAGCTGAGA
Reverse(allele G)	GGAACATCTCTGCTTATA AGAAG	Reverse(allele G)	GTTCCTTGTCATCAAGCTGAGG
F (common)	GCAAATGTGCTCAGTACTTG-	F (common)	AGCACCTCAGGGACAAAGAT
F(control)	CCTCTGCACAGTTTGGAC	F (control)	CCTCTGCACAGTTTGGAC
R (control)	TCTGTCCAGCAATCCAGG	R (control)	TCTGTCCAGCAATCCAGG

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 13:16 +0330 on Wednesday December 1st 2021

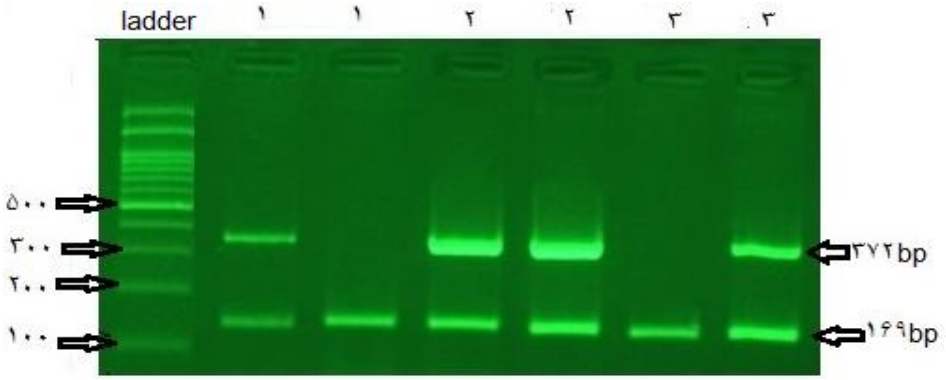
یافته‌ها

میانگین سنی بیماران شرکت کننده در این بررسی ٦±٢٣/٤ سال و میانگین سنی افراد کنترل ٧± ٢٥/٨ سال بود. پس از الکتروفورز، سه ژنوتیپ برای این پلی‌مورفیسم‌ها ظاهر و بر اساس طول قطعات حاصل از برش، ژنوتیپ هر فرد مشخص شد. طول‌های مورد انتظار برای SNP های موقعیت rs1028181 به ترتیب ١٦٩ جفت باز به عنوان قطعه کنترل و قطعه ٣٧٢ جفت بازی به عنوان قطعه مورد آزمایش بود(تصویر ١). هم‌چنین برای SNP های موقعیت rs2243191، طول قطعه کنترل و قطعه مورد آزمایش به ترتیب ١٦٩ و٤٩٢ جفت باز بودند(تصویر٢). در الکتروفورز در صورتی که فرد دارای ژنوتیپ هموزیگوت باشد، فقط قطعه G و یا قطعه A مشاهده می‌شود و اگر فرد هتروزیگوت باشد هر دو قطعه A وG در الکتروفورز قابل مشاهده می‌باشد. ژنوتیپ در میان بیماران مبتلا به کاندیدیازیس واژینال راجعه در موقعیت rs2243191 شامل ژنوتیپ GG(١٠ درصد)، ژنوتیپ AG(٨١ درصد) و ژنوتیپ AA(٩ درصد) بود. نسبت ژنوتیپ‌های فوق در افراد کنترل به ترتیب ١٢/٧، ٧٨/٢ و ٩/١ درصد بود(جدول ٢). بر اساس آزمون آماری مجذور کای تفاوت معنی‌داری بین افراد بیمار وکنترل وجود نداشت(χ^2=٠/٣٩٤, p=٠/٨٢١). هم‌چنین، بررسی آلل‌های ژن IL-19 در موقعیت rs2243191 نشان داد که ٤٩/٥ درصد از افراد بیمار آلل A و ٥٠/٥ درصد آلل G را دارند، ضمن این که ٥١/٨ درصد افراد کنترل دارای آلل G و٤٨/٢ درصد دارای آلل A بودند. با مقایسه فراوانی در آلل‌های A وG، بین افراد بیمار و کنترل تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد(p=٠/٧٨٧, χ^2=٠/٠٧٣)(جدول ٣).

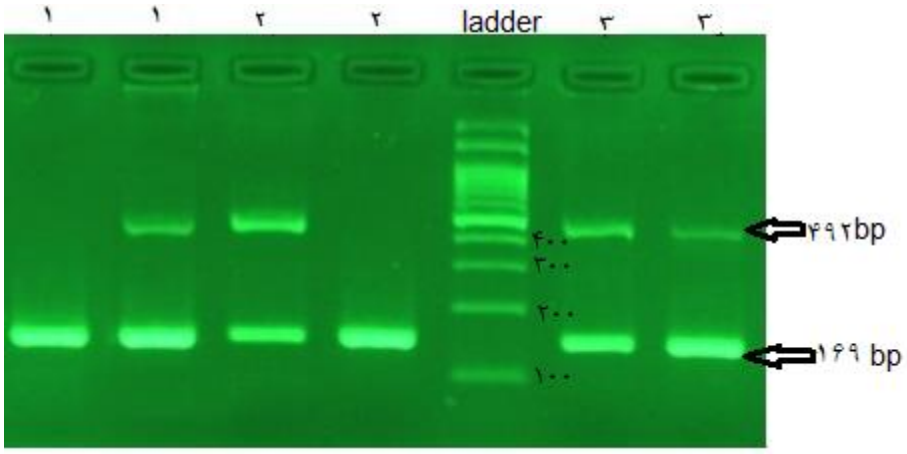
مطالعه پلی‌مورفیسم IL-19 در جایگاه rs 1028181نشان داد که از میان ١٠٠ خانم مبتلا به کاندیدیازیس واژینال راجعه، ١٠ نفر(١٠ درصد) ژنوتیپ GG، ٨٧ نفر(٨٧درصد) ژنوتیپ AG و ٣ نفر(٣ درصد) ژنوتیپ AA را داشتند. هم‌چنین، میزان ژنوتیپ‌ها در افراد کنترل شامل ٦ نفر(٥/٥ درصد) GG، ٩٤ نفر(٨٥/٤ درصد) AG و ١٠ نفر(٩/١ درصد) AA بود. آنالیزهای آماری نیز تفاوت قابل ملاحظه‌ای را بین افراد بیمار و کنترل نشان نداد (p=٠/١٠٢,χ^2=٤/٥٧٤)(جدول ٢).

بررسی آلل‌ها در بیماران در موقعیت rs1028181 نشان داد که ٥٣/٥ درصد دارای آلل G و ٤٦/٥ درصد دارای آلل A بودند. این نسبت در افراد کنترل به صورت ٤٨/٢ درصد آلل G و ٥١/٨ درصد آلل A بود. مقایسه فراوانی در آلل‌های A وG بین افراد بیمار و کنترل نیز تفاوت معنی‌داری را نشان نداد (P=٠/٢٧٦ , χ^2=١/١٨٥)(جدول٣).

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 13:16 +0330 on Wednesday December 1st 2021



تصویر۱: شناسایی ژنوتیپ‌های مختلف پلی‌مورفیسم موقعیت rs1028181. در این تصویر مارکر 100 bp می‌باشد؛ ۱ـ باند هموزیگوت AA ، ۲ـ باند هتروزیگوت AG و ۳- باند هموزیگوت GG



تصویر۲: شناسایی ژنوتیپ های مختلف پلی‌مورفیسم موقعیت rs2243191 . در این تصویر مارکر 100 bp می‌باشد؛ ۱ـ باند هموزیگوت GG، ۲ـ باند هموزیگوت AA و ۳ـ باند هتروزیگوت AG

جدول۲: مقایسه پلی‌مورفیسم ژن IL-19 در جایگاه rs2243191 وrs1028181 بین افراد بیمار و کنترل

ژنوتیپ	بیمار (تعداد=۱۰۰) تعداد (درصد)	کنترل (تعداد=۱۱۰) تعداد(درصد)	ژنوتیپ	سطح معنی‌داری
rs2243191	(۹)۹	(۹/۱) ۱۰	AA	۰/۸۲۱
	(۸۱)۸۱	(۷۸/۲) ۸٦	AG	
	(۱۰)۱۰	(۱۲/۷)۱٤	GG	
rs1028181	(۳)۳	(۹/۱)۱۰	AA	۰/۱۰۲
	(۸۷)۸۷	(۸۵/٤)۹٤	AG	
	(۱۰)۱۰	(۵/۵)٦	GG	

جدول۳: فراوانی آلل A وG در ژن IL-19 در جایگاه rs2243191 و rs1028181

پلی مورفیسم	نوع آلل	بیمار تعداد (درصد)	کنترل تعداد (درصد)	سطح معنی‌داری	Odd Ratio (OR)	confidence intervals(CI)
rs2243191	آلل A	(٤٩/٥)٩٩	(٤٨/٢)١٠٦	٠/٧٨٧	١/٠٥٤	٢/٢٦٥
	آلل G	(٥١/٨)١١٤	(٥٠/٥)١٠١			
rs1028181	آلل A	(٥١/٨)١١٤	(٤٦/٥)٩٣	٠/٢٧٦	٠/٨٠٨	١/٧٣٧
	آلل G	(٤٨/٢)١٠٦	(٥٣/٥)١٠٧			

بحث

عفونت واژینیت کاندیدیایی راجعه، دومین عفونت رایج در بین زنان می باشد(٢). اینترلوکین ١٩ از جمله سایتوکاین‌های پیش التهابی بوده که در مقابله با این عفونت قارچی، نقش مهمی ایفا می کند(١٥). هدف از این مطالعه تعیین ارتباط بین پلی‌مورفیسم‌های ژن IL- 19 (rs2243191 وrs1028181) و ولو واژینیت کاندیدیایی راجعه بود.

زنان مبتلا به واژینیت کاندیدیایی راجعه غالباً به طور مکرر عفونت واژینال کاندیدیایی را تجربه می‌کنند و مکانیسمی که زمینه بروز این عفونت رنج‌آور را فراهم می‌آورد، در بسیاری از موارد همچنان نامعلوم باقیمانده است(٢٠). بسیاری از گونه‌های کاندیدا جزء فلور نرمال میزبان از جمله انسان هستند، اما هنگامی که سیستم ایمنی بدن دچار نقص شود می‌توانند موجب طیف وسیعی از بیماری‌ها از قبیل؛ کاندیدیازیس واژینال، کاندیدیازیس اوروفارنژیال و عفونت سیستمیک منتشر گردند(٢١). پژوهش‌های متعددی در مورد ارتباط پلی‌مورفیسم‌های برخی از سایتوکاین‌های پیش التهابی با بیماری‌هایی که کاندیدا آلبیکنس عامل آن هستند، انجام گرفته است. به عنوان مثال در تحقیقی که به وسیله سلیمانی و همکاران انجام شد، ارتباط بین پلی‌مورفیسم ژن IL-18 در موقعیت 137 G/C و افزایش احتمال ابتلای فرد به بیماری ولوواژینال کاندیدیایی مورد بررسی قرار گرفت و نتایج حاکی از آن بود که افزایش بیان آلل C منجر به کاهش فعالیت پروموتر ژن IL-18 شده و به دنبال آن فعالیت سیستم ایمنی کاهش یافته و فرد مستعد ابتلا به بیماری می‌شود(٢٢). درتحقیقی جانسون و همکاران، به بررسی ارتباط بین (rs17860508) IL-12B و IL-12B rs41292470 با ابتلا به عفونت سیستمیک کاندیدا پرداختند، طبق نتایج، جهش در پلی‌مورفیسم‌های فوق، منجربه ابتلا به عفونت سیستمیک کاندیدا گردید(٢٣).

در تحقیقی که به وسیله استانکیویچ و همکاران انجام گرفت، پلی‌مورفیسم ژن MBL منجر به کاهش سطح MBL در زنان مبتلا به واژینیت راجعه و در نتیجه منجر به افزایش ریسک ابتلای زنان به بیماری واژینیت راجعه گردید(٢٤). همچنین بابولا و همکاران ارتباط بین پلی‌مورفیسم IL-4 و واژینیت کاندیدیایی راجعه را بررسی کردند و جایگزینی نوکلئوتید C با T در پروموتر ژن IL-4 در موقعیت اسیدآمینه ٥٧٩ همراه

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 13:16 +0330 on Wednesday December 1st 2021

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 13:16 +0330 on Wednesday December 1st 2021

با افزایش تولید IL-4 و سرکوب سیستم ایمنی ذاتی و افزایش ابتلا به واژینیت کاندیدیایی بود(۲۵). وجیتان و همکاران با بررسی پلی مورفیسم ژن IL-1Ra بر روی ۱۰۰ نفر مبتلا به واژینیت کاندیدیایی و ۱۰۰ فرد سالم در برزیل دریافتند که ابتلا به بیماری واژینیت کاندیدیایی راجعه با پلی‌مورفیسم مذکور، ارتباط معنی‌داری ندارد(۲٦).

به عنوان اولین تلاش در جهت بررسی پلی‌مورفیسم‌های ژن اینترلوکین ۱۹با استعداد ابتلا به واژینیت کاندیدیایی، در مطالعه حاضر اثر پلی‌مورفیسم IL-19 در موقعیت rs1028181-513T/C و rs2243191 در افراد مبتلا به این بیماری مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این تحقیق نشان داد که فراوانی ژنوتیپ‌های بیماران در موقعیت rs2243191 شامل ۱۰ درصد GG، ۸۱ درصد AG و ۹ درصد AA و در گروه کنترل۱۲/۷درصد GG ،۷۸/۲ درصد AG و ۹/۱ درصد AA بود، که تفاوت معنی‌داری را نشان ندادند. فراوانی ژنوتیپ‌های بیماران در موقعیت rs1028181-513T/C شامل ۱۰درصد ژنوتیپ GG، ۸۷ درصد ژنوتیپ AG و ۳ درصد ژنوتیپ AA و فراوانی ژنوتیپ‌ها در افراد کنترل شامل ۵/۵ درصد GG، ۸۵/٤ درصد AG و ۹/۱ درصد AA بود. آنالیزهای آماری نیز تفاوت قابل ملاحظه‌ای را بین افراد بیمار و کنترل نشان نداد. به عبارت دیگر، در حضور ژنوتیپ‌های AG, AA وGG نسبت ابتلا به عفونت تغییر نمی‌کند و به نظر می‌رسد که احتمالاً این ژنوتیپ‌ها در ابتلا به واژینیت کاندیدیایی نقش مهمی ندارند. هم‌چنین آنالیز آماری یافته‌های این تحقیق در مورد پلی‌مورفیسم IL-19 در جایگاه rs1028181 و rs2243191 نشان می‌دهد که تفاوت معنی‌داری میان فراوانی آلل‌های A و G در گروه‌های بیمار و کنترل وجود ندارد. در مطالعه هادی‌پور فرد وهمکاران با بررسی ۱۰۰ نفر بیمار و۱۰۰ نفر سالم، بین آلل C در موقعیت rs1028181- 513 T/C ژن IL-19 با خطر ابتلا به عفونت هلیکوباکترپیلوری، ارتباط معنی‌داری وجود داشت(۲۷). به علاوه، اوکایاما و همکاران ارتباط بین چند شکلی‌های تک نوکلئوتیدی ژن IL-19 - 513T/C و پیری را مطالعه نمودند و ارتباط معنی‌داری را میان آنها گزارش کردند(۹). درتحقیق دیگری، تورو لاو و همکاران تأثیر پلی‌مورفیسم IL-19 rs 2243191T/C بر هپاتیت B را بررسی نمودند که نتایج حاکی از ارتباط معنی‌دار این پلی‌مورفیسم با ابتلا به ویروس هپاتیت B بود(۲۸). در تأیید نتایج این تحقیق، فایف و همکاران با بررسی پلی‌مورفیسم rs 2243191 ژن IL-19 بر روی مبتلایان به آرتریت جوانان بدون دلیل مشخص، ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسم rs 2243191 و ابتلای به این بیماری نیافتند(۲۹). علاوه بر این در تحقیقی دیگر به بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم IL-19 rs2243191 و ابتلای به کولیت آلسروز اولسروز بر روی ۲۰۰ بیمار و ٦۹۸ فرد سالم پرداخته شد. براساس نتایج، ارتباطی بین این پلی مورفیسم و ابتلا به بیماری کولیت اولسروز وجود نداشت(۳۰). هر چند که بیشتر تفاوت‌های فردی و حساسیت نسبت به بیماری‌ها به وسیله آنها تعیین می‌گردد، اما الزاما تمام

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 13:16 +0330 on Wednesday December 1st 2021

این جهش‌های تک نوکلئوتیدی با حساسیت یا مقاومت افراد در برابر بیماری‌ها مرتبط نیستند. محدودیت‌های این تحقیق شامل عدم همکاری افراد، جهت شرکت در مطالعه به عنوان گروه کنترل و هم‌چنین عدم مراجعه برخی از بیماران داوطلب در طول یک‌سال به منظور بررسی ابتلای مجدد به بیماری واژینیت کاندیدیایی، به مطب پزشک متخصص زنان و در نتیجه حذف داوطلبان از مطالعه بود.

نتیجه‌گیری

اگرچه میلیون‌ها SNP در سراسر ژنوم انسان شناسایی شده است و بیشتر تفاوت‌های فردی، از جمله حساسیت به بیماری‌ها به وسیله آنها تعیین می‌گردد، ولی نتایج این تحقیق در مورد پلی‌مورفیسم‌های IL-19 در جایگاه rs1028181-513T/C و جایگاه rs2243191 T/C نشان داد که فراوانی ژنوتیپ T/C در افراد مبتلا به کاندیدیازیس واژینال نسبت به افراد سالم تفاوت معنی‌داری ندارد. هم‌چنین آلل C در افراد بیمار نسبت به افراد کنترل از لحاظ آماری فراوانی بالاتری را نشان نمی‌دهد. بنابراین، تغییر آلل از T به C پلی‌مورفیسم‌های ژن IL-19 در جایگاه‌های مورد مطالعه تأثیری در میزان ابتلا به عفونت واژینیت کاندیدیایی راجعه ندارد. با این حال، داده‌های موجود بیانگر این است که ایمنوپاتولوژی عفونت واژنیت کاندیدایی راجعه بسیار پیچیده است و به درک کامل‌تری از مکانیسم‌های مربوط به سیستم دفاعی مخاط واژنی میزبان نیاز است تا بتوان یک راهکار درمانی ایمنولوژیکی اختصاصی برای جلوگیری و کنترل عفونت‌های واژنی راجعه توسعه داد. هم‌چنین، عدم وجود ارتباط معنی‌دار بین یک پلی‌مورفیسم ژنی با فاکتورهای خطر بیماری، دور از انتظار نخواهد بود، لذا بهتر است جهت دستیابی به ارزیابی مطمئن‌تر، وضعیت پلی‌مورفیسم دیگر ژن‌ها مورد بررسی قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

نتایج این مطالعه برگرفته از پایان نامه دکتری ژنتیک مولکولی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون با کد اخلاق IR.IAU.KAU.REC.1398.118 می‌باشد، که با حمایت مالی و معنوی این دانشگاه انجام شد. بدین وسیله از کلیه افراد شرکت کننده در مطالعه به پاس همکاری‌های صمیمانه قدردانی می‌شود.

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 13:16 +0330 on Wednesday December 1st 2021

REFERENCE

1.Paladine HL, Desai UA. Vaginitis: diagnosis and treatment. Am Fam Physician 2018; 97(5): 321-9.
2.Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis. Am J Obstet Gynecol 2016; 214(1): 15-21.
3.Bitew A, Abebaw Y. Vulvovaginal candidiasis: species distribution of Candida and their antifungal susceptibility pattern. BMC Women's Health 2018;18(1): 1-10.
4.Kinghorn G. Vulvovaginal candidosis. J Antimicrob Chemother 1991; 28(suppl_A): 59-66.
5.Pfaller MA, Diekema DJ. Epidemiology of invasive mycoses in north america. Crit Rev Microbiol 2010; 36(1): 1-53.
6.Grigoriou O, Baka S, Makrakis E, Hassiakos D, Kapparos G, Kouskouni E. Prevalence of clinical vaginal candidiasis in a university hospital and possible risk factors. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006; 126(1): 121-5.
7.Goswami D, Goswami R, Banerjee U, Dadhwal V, Miglani S, Lattif AA, et al. Pattern of candida species isolated from patients with diabetes mellitus and vulvovaginal candidiasis and their response to single dose oral fluconazole therapy. J Infect 2006; 52(2): 111-7.
8.Staniszewska M. Virulence factors in candida species. Curr Protein Pept Sci 2020; 21(3): 313-23.
9.Okayama N, Suehiro Y, Hamanaka Y, Nakamura J, Hinoda Y. Association of interleukin-19 gene polymorphisms with age. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007; 62(5): 507-11.
10.Azuma YT, Matsuo Y, Kuwamura M, Yancopoulos GD, Valenzuela DM, Murphy AJ, et al. Interleukin-19 protects mice from innate-mediated colonic inflammation. Inflammatory bowel diseases. Curr Pharm Des 2010; 16(6): 1017-28.
11.Commins S, Steinke JW, Borish L. The extended Il-10 superfamily: Il-10, Il-19, Il-20, Il-22, Il-24, Il-26, Il-28, and Il-29. J Allergy Clin Immunol 2008; 121(5): 1108-11.
12.Fuse S, Molloy MJ, Usherwood EJ. Immune responses against persistent viral infections: possible avenues for immunotherapeutic interventions. Crit Rev Immunol 2008; 28(2): 159-83.
13.Velin D, Favre L, Bernasconi E, Bachmann D, Pythoud C, Saiji E, et al. Interleukin-17 is a critical mediator of vaccine-induced reduction of Helicobacter infection in the mouse model. Gastroenterology 2009; 136(7): 2237-46.
14.Liao YC, Liang WG, Chen FW, Hsu JH, Yang JJ, Chang MS. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through. TNF-alpha J Immunol(Baltimore, Md: 1950) 2002; 169: 4288-97.
15.Pietrella D, Rachini A, Pines M, Pandey N, Mosci P, Bistoni F, et al. Th17 cells and IL-17 in protective immunity to vaginal candidiasis. PloS One 2011; 6(7): e22770.
16.Sauane M, Gopalkrishnan RV, Sarkar D, Su Z-Z, Lebedeva IV, Dent P, et al. MDA-7/IL-24: novel cancer growth suppressing and apoptosis inducing cytokine. Cytokine Growth Factor Rev 2003; 14(1): 35-51.
17.McCarroll SA, Hadnott TN, Perry GH, Sabeti PC, Zody MC, Barrett JC, et al. Common deletion polymorphisms in the human genome. Nat Genet 2006; 38(1): 86-92.
18.Naeimi B, Mirhendi H, Khamisipour G, Sadeghzadeh F, Ahmadi B. Candida africana in recurrent vulvovaginal candidiasis (RVVC) patients: frequency and phenotypic and genotypic characteristics. J Med Microbiol 2018; 67(11): 1601-7.
19.Excoffier L, Laval G, Schneider S. Arlequin(version 3.0): an integrated software package for population genetics data analysis. Evolutionary Bioinformatics 2005; 1: 47–50.
20.Babula O, Lazdane G, Kroica J, Ledger WJ, Witkin SS. Relation between recurrent vulvovaginal candidiasis, vaginal concentrations of mannose-binding lectin, and a mannose-binding lectin gene polymorphism in Latvian women. Clin Infect Dis 2003; 37(5): 733-7.
21.Zakikhany K, Naglik JR, Schmidt-Westhausen A, Holland G, Schaller M, Hube B. In vivo transcript profiling of Candida albicans identifies a gene essential for interepithelial dissemination. Cell Microbiol 2007; 9(12): 2938-54.
22.Solimanipour M, Naeimi S. Association of IL-18 Gene Polymorphism at Position-137G/C with Vaginal Candidiasis. Armaghane Danesh 2015; 20(6): 505-15.
23.Johnson MD, Plantinga TS, Van De Vosse E, Velez Edwards DR, Smith PB, Alexander BD, et al. Cytokine gene polymorphisms and the outcome of invasive candidiasis: a prospective cohort study. Clin Infect Dis 2012; 54(4): 502-10.
24.Stankiewicz P, Lupski JR. Structural variation in the human genome and its role in disease. Annu Rev Med 2010; 61: 437-55.
25.Babula O, Lazdāne G, Kroica J, Linhares IM, Ledger WJ, Witkin SS. Frequency of interleukin-4 (IL-4)-589 gene polymorphism and vaginal concentrations of IL-4, nitric oxide, and mannose-

binding lectin in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. Clinical Infectious Diseases 2005; 40(9): 1258-62.
26.Wojitani MDKH, de Aguiar LM, Baracat EC, Linhares IM. Association between mannose-binding lectin and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms and recurrent vulvovaginal candidiasis. Archives of Gynecology and Obstetrics 2012; 285(1): 149-53.
27.Hadipourfard M, Naeimi S. Association of IL-19 gene polymorphism at position -513T/C with the risk of H.Pylori. Pars J Med Sci 2018; 16(2): 27-34.
28.Truelove AL, Oleksyk TK, Shrestha S, Thio CL, Goedert JJ, Donfield SM, et al. Evaluation of IL10, IL19 and IL20 gene polymorphisms and chronic hepatitis B infection outcome. Int J Immunogenet 2008; 35(3): 255-64.
29.Fife MS, Gutierrez A, Ogilvie EM, Stock CJ, Samuel JM, Thomson W, et al. Novel IL10 gene family associations with systemic juvenile idiopathic arthritis. Arthritis Res Ther 2006; 8(5): 1-5.
30.Yamamoto-Furusho JK, Álvarez-León E, Fragoso JM, Gozalishvilli A, Vallejo M, Vargas-Alarcón G. Protective role of interleukin-19 gene polymorphisms in patients with ulcerative colitis. Hum Immunol 2011; 72(11): 1029-32.

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 13:16 +0330 on Wednesday December 1st 2021

Downloaded from armaghanj.yums.ac.ir at 13:16 +0330 on Wednesday December 1st 2021

Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ)

Original Article

Correlation Between Interleukin 19 Gene Polymorphisms (rs2243191 T/C and Rs1028181-513T/C) and Recurrent Vulvovaginal Candidiasis

Isakhani S[1], Naeimi S[1*], Naeimi B[2], Ahmadi B[2]

[1]Department of Genetics, Kazerun branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran,[2]Department of Medical Laboratory Sciences, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

Received: 25 Des 2020 Accepted: 08 May 2021

Abstract:

Background & aim: Vaginal candidiasis infection is the second most common disease after bacterial vaginitis, affecting about 75% of women at least once in their lifetime. 85 to 90% of these infections are caused by *Candida albicans* species. Various factors, including genetic and immunology factors, play an important role in the development of this disease . Interleukin 19 is one of the important cytokines in the immune system and has several polymorphisms in the promoter region. The aim of the present study was to determine the association between IL-19 gene polymorphisms (rs2243191 and rs1028181) and recurrent candidiasis vulvovaginitis.

Methods: The present case-control study was performed on 100 patients with recurrent vaginal candidiasis and 110 healthy individuals during 2016-2019. Five mL venous blood was taken from each participant and transferred to a tube containing EDTA anticoagulant. Genomic DNA was isolated using a special kit; the PCR chain reaction was performed by ARMS method and data were analysed in patients and control subjects using Chi square test and SPSS software.

Results: The results of the present study revealed that no significant difference was seen in frequency of GG, AG and AA genotypes in the position of both rs2243191 and rs1028181 IL-19 gene in both patients and the control group (P> 0.05). Also, no significant difference was observed in frequency of both A and G alleles in the mentioned positions between patients and the control group (P> 0.05).

Conclusion: No significant association between IL-19 gene polymorphism at positions (rs2243191 T / C and rs1028181-513T / C) and recurrent vulvovaginal candidiasis was observed**.**

Keywords: *Candidia albicans*,Vaginal candidiasis, Polymorphisms, IL-19 gene

***Corresponding author: Naeimi S,** Department of Genetics , Colleague of Science, Kazerun branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran.
Email: Naeimi801@yahoo.com

Please cite this article as follows:
Isakhani S, Naeimi S, Naeimi B, Ahmadi B. Correlation Between Interleukin 19 Gene Polymorphisms (rs2243191 T/C and Rs1028181-513T/C) and Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. Armaghane-danesh 2021; 26(2): 236-247.