ORIGINAL ARTICLE

An Overview on the Role of Microbial Agents in Psoriasis

Mehdi Taheri Sarvtin[1],
Mohammad Taghi Hedayati[2],
Seyed Amin Ayatollahi Mosavi[3],
Mohammad Hosein Afsarian[1]

[1] Department of Medical Mycology and Parasitology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Invasive Fungi Research Center, Department of Medical Mycology and Parasitology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Department of Medical Mycology and Parasitology, School of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

(Received November 11, 2012 ; Accepted February 20, 2012)

Abstract

Background and purpose: Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease characterized by lesions covered with silvery-white scabs of dead skin. This autoimmune disease occurs when the immune system sends out faulty signals that speed up the growth cycle of skin cells. Prevalence of psoriasis in world populations is about 0.5-4% depending on the regions. People with psoriasis have an increased incidence of depression, obesity, diabetes, hypertension, cardiovascular disease and cancer. The exact cause of psoriasis is unknown, however, recently the role of microbial agents in triggering or exacerbating psoriasis has been considered. The main objective of this study was an overview on the role of microbial agents in psoriasis.

Materials and methods: Published articles in PubMed/MEDLINE and Iranian databases between 1961 and 2011 were reviewed for the role of microbial agents in psoriasis. The results of these studies were carefully analyzed.

Results: Microbial agents, especially Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Candida species, Malassezia species, Enterococcus faecalis and Pseudomonas aeruginosa can alter the process of disease via change in the skin characteristic of patients with psoriasis.

Conclusion: According to this review, it is believed that microorganisms are very important in pathogenesis of psoriasis. Microorganisms can lead to exacerbation of psoriasis via monocytes and T cells activation by Superantigens and secretion of various toxins.

Keywords: Psoriasis, Microbial agents, candida, malassezia, streptococcus

J Mazand Univ Med Sci 2013; 23(98): 364-385 (Persian).

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و دوم شماره ۹۷ اسفند سال ۱۳۹۱ (۳۸۵-۳۶۴)

مروری بر نقش عوامل میکروبی در پسوریازیس

مهدی طاهری سروتین[۱]
محمد تقی هدایتی[۲]
سید امین آیت اللهی موسوی[۳]
محمد حسین افسریان[۱]

چکیده

سابقه و هدف: پسوریازیس یک بیماری مزمن و التهابی پوست می‌باشد که با ضایعات پوشیده شده از پوسته‌های نقره‌ای- سفید مرده پوست مشخص می‌شود. این بیماری خود ایمنی زمانی رخ می‌دهد که سیستم ایمنی بدن پیام‌های معیوبی می‌فرستد که منجر به افزایش سرعت چرخه رشد سلول‌های پوست می‌شود. شیوع پسوریازیس در جهان بسته به نوع منطقه حدود ۴-۰/۵ درصد می‌باشد. در افراد مبتلا به پسوریازیس، افزایش بروز افسردگی، چاقی، دیابت، فشار خون بالا، بیماری‌های قلبی- عروقی و سرطان دیده می‌شود. علت دقیق بیماری پسوریازیس شناخته شده نیست. اخیراً نقش عوامل میکروبی در ایجاد و یا تشدید پسوریازیس مورد توجه قرار گرفته است. هدف اصلی از این مطالعه، ارائه یک مرور کلی از پژوهش‌های انجام شده در زمینه نقش عوامل میکروبی در پسوریازیس می‌باشد.

مواد و روش‌ها: مقالاتی که بین سال‌های ۱۹۶۱ و ۲۰۱۱ در PubMed/MEDLINE و پایگاه‌های جستجوی اطلاعات داخلی منتشر شده بودند، جهت تعیین نقش عوامل میکروبی در عارضه پسوریازیس مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج حاصل از این مطالعات با دقت مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: عوامل میکروبی به ویژه استرپتوکوکوس پیوژنز، استافیلوکوکوس اورئوس، گونه های کاندیدا، گونه‌های مالاسزیا، انتروکوک فکالیس و سودوموناس آئروژینوزا می‌تواند روند بیماری را از طریق تغییر در ویژگی‌های پوست بیماران مبتلا به پسوریازیس تغییر دهند.

استنتاج: بر اساس نتایج این مطالعات به نظر می‌رسد میکروارگانیسم‌ها در پاتوژنز پسوریازس بسیار با اهمیت باشند. این عوامل می‌توانند از طریق فعال‌سازی مونوسیت‌ها و سلول‌های T توسط سوپر آنتی‌ژن‌ها و ترشح سموم مختلف باعث تشدید پسوریازیس شوند.

واژه های کلیدی: پسوریازیس، عوامل میکروبی، کاندیدا، مالاسزیا، استرپتوکوکوس

مقدمه

پسوریازیس یک اختلال ایمنی شایع وابسته به لنفوسیت T است که با پلاک‌های قرمز، ضخیم و پوسته‌های نقره‌ای مشخص می‌شود(۱). پسوریازیس شایع‌ترین بیماری اتوایمیون می‌باشد که با توجه به مدت زمان طولانی درگیری، هزینه زیادی برای بیمار در بر خواهد داشت(۲). ماهیت ایمونولوژیکی این بیماری و

مؤلف مسئول: محمدتقی هدایتی- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی E-mail: hedayaty2001@yahoo.co.uk
۱. دانشجوی دکتری قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. مرکز تحقیقات قارچ های مهاجم، گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. گروه انگل شناسی و قارچ شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۱/۱۰/۲۰ تاریخ تصویب: ۱۳۹۱/۱۲/۲

درمان‌های سرکوب کننده سیستم ایمنی و موتاژن بودن داروها ممکن است باعث افزایش استعداد ابتلاء به سرطان‌های مختلف مانند سرطان پوست و پروستات شود(۴،۳). پسوریازیس در هر سنی رخ می‌دهد و با مشکلاتی مثل افسردگی، کاهش کیفیت زندگی، بیماری‌های قلبی و عروقی، سکته مغزی، لنفوما دیابت ملیتوس، سندرم متابولیک و آرتریت سوریاتیک همراه است(۱). به دلیل در معرض بودن این ضایعات، اختلالات روانی مثل افسردگی، اضطراب، وسواس، اختلالات جنسی، تمایل به خودکشی، کاهش راندمان کار و دوری از اجتماع در بیماران دیده می‌شود(۴،۵). بالا بودن سطح تری‌گلیسرید و کلسترول در افراد مبتلا به پسوریازیس در پاتوژنز این بیماری و همچنین ایجاد بیماری‌های قلبی و عروقی نقش دارد(۶). علت دقیق این بیماری شناخته شده نیست؛ بنابراین هنوز درمان قطعی برای این بیماری وجود نداشته و تنها از درمان علامتی برای افراد مبتلا استفاده می‌شود؛ لذا در صورتی که بتوان عامل پاتوفیزیولوژیک اصلی را در این زمینه شناسایی نمود، احتمال درمان طولانی مدت بیماری و جلوگیری از عود آن افزایش خواهد یافت. یکی از فرض‌هایی که امروزه در مورد پاتوژنز این بیماری مطرح شده است، نقش احتمالی عوامل میکروبی و تشکیل آنتی‌بادی علیه این عوامل می‌باشد(۳). لذا بر آن شدیم تا طی تحقیقی به مطالعه مقالات منتشر شده در زمینه نقش عوامل میکروبی در بیماری پسوریازیس بپردازیم و با بررسی نتایج آن‌ها گزارشی جامع در زمینه نقش عوامل میکروبی و مکانیسمی که این عوامل در ایجاد تغییرات پوستی به کار می‌گیرند، تهیه و پیشنهادات لازم را در زمینه ارتقاء درمان بیماران ارائه نماییم.

مواد و روش‌ها

در این مقاله مروری که به منظور بررسی نقش عوامل میکروبی در پسوریازیس صورت گرفت، بانک‌های اطلاعاتی ملی و بین المللی نظیر PubMed /MEDLINE، SID، IranMedex، Google Scholar و Science Direct با کلید واژه های پسوریازیس (Psoriasis)، پسوریازیس و عوامل میکروبی (Psoriasis and microbial agents)، پسوریازیس و قارچ‌ها (Psoriasis and fungi)، پسوریازیس و باکتری (Psoriasis and bacteria)، پاتوژنز پسوریازیس (Pathogenesis of Psoriasis) و اتیولوژی پسوریازیس (Etiology of Psoriasis) مورد بررسی قرار گرفتند. مقالاتی که بین سال‌های ۱۹۶۱ و ۲۰۱۱ در این زمینه منتشر شده بودند استخراج شدند و پس از خلاصه‌برداری و طبقه‌بندی یافته‌ها، آن‌ها را مورد بحث و بررسی قرار دادیم.

انواع کلینیکی پسوریازیس

پسوریازیس یک بیماری اتوایمیون با تظاهرات پوستی و اشکال بالینی مختلف می‌باشد. این بیماری ۷ شکل بالینی مختلف دارد که هر کدام در شدت، دوره بیماری، محل گرفتاری و توزیع روی پوست متفاوت هستند. این اشکال شامل: ۱- پلاک پسوریازیس (Plaque psoriasis) که شایع‌ترین فرم بیماری می‌باشد و به‌صورت برآمدگی‌های قرمز شروع شده و به‌تدریج بزرگ‌تر و روی آن‌ها پوسته‌هایی ایجاد می‌شود. پوسته‌های فوقانی به‌راحتی کنده می‌شوند ولی پوسته‌های زیرین چسبیده به‌هم هستند. این نواحی کوچک می‌تواند به پلاک‌های بزرگ تبدیل گردند. سر، آرنج‌ها، زانوها، ساق‌ها، بازوها، ناخن‌ها، کف دست‌ها و پاها نواحی شایع گرفتاری پسوریازیس هستند. اغلب ضایعات به‌طور قرینه در دو طرف بدن ظاهر می‌شوند. ۲- پسوریازیس سر (Scalp Psoriasis) که ممکن است با شوره سر اشتباه شود. ۳- پسوریازیس قطره‌ای (Guttate Psoriasis) معمولاً بچه‌ها را گرفتار می‌کند و اغلب به‌دنبال یک گلودرد ظاهر می‌شود که به‌صورت نقاط کوچک پوسته دار قرمز روی کل پوست بدن دیده می‌شود و ممکن است خودبه‌خود در عرض چند هفته یا چند ماه بهبود یابد.

۴- پسوریازیس معکوس (Invers Psoriasis) که درنواحی زیر بغل، زیرپستان‌ها و در چین‌های پوستی

اطراف کشاله ران ایجاد می‌شود. ۵- پسوریازیس آرتریت (Psoriatic arthritis) که در ۲۰ تا ۳۰ درصد از این بیماران دیده می‌شود و ۵ تا ۱۰ درصد دچار ناتوانی حرکتی ناشی از آرتریت می‌شوند. در بعضی‌ها آرتریت در زمانی که پوست به شدت گرفتار است شدت پیدا می‌کند و زمانی که ضایعات پوستی بهبود می‌یابند آرتریت هم رو بهبود می‌رود. ۶- پسوریازیس اریترودرمیک (Erythrodermic Psoriasis) که شدیدترین و نادرترین فرم پسوریازیس می‌باشد و ۲-۱ درصد موارد بیماری را شامل می‌شود. در این فرم از بیماری که بیش از ۷۵ درصد بدن را گرفتار می‌کند، التهاب دیده می‌شود و پوسته ریزی ممکن است وجود نداشته باشد. ۷- پسوریازیس ناخن (Nail Psoriasis) که در ۲۰ درصد از موارد بیماری دیده می‌شود. در این حالت ناخن‌های مبتلا دچار نقطه‌های فرورفته شده و یا ممکن است ضخیم و یا تغییر رنگ پیدا کنند(۲) (تصویر شماره ۱).

تصویر شماره ۱: اشکال کلینیکی پسوریازیس: A پلاک پسوریازیس، B پسوریازیس سر، C پسوریازیس قطره ای، D پسوریازیس معکوس، E پسوریازیس آرتریت، F پسوریازیس اریترودرمیک، G پسوریازیس ناخن

اپیدمیولوژی پسوریازیس

شیوع پسوریازیس در مناطق مختلف جهان متفاوت می‌باشد. تصور می‌شود ۸-۲/۵ درصد جمعیت جهان به این بیماری مبتلا باشند(۷). شیوع بیماری در آمریکا ۲-۱ درصد(۸)، سوئد ۱/۴ درصد(۹)، ایتالیا ۳/۱ درصد، انگلیس ۱/۶ درصد، دانمارک ۳/۲ درصد و چین ۰/۸ درصد گزارش شده است(۱۰). این بیماری در بعضی از جمعیت‌ها مانند اسکیموها و ساکنین نیجریه به علت فاکتورهای ژنتیکی بسیار نادر می‌باشد(۱۲،۱۱). در ایران اگرچه از میزان شیوع این بیماری اطلاع دقیقی وجود ندارد، قطع مسلم افراد زیادی در ایران به این بیماری مبتلا هستند. در گذشته تصور می‌کردند شیوع این بیماری در زنان بیشتر باشد؛ ولی امروزه مطالعات نشان داده‌اند که شیوع آن در هر دو جنس یکسان است(۱۳). بیماری بیشتر در سنین ۲۲-۱۶سالگی و ۶۰-۵۷ سالگی دیده می‌شود(۱۴). میانگین سنی ایجاد بیماری در مردان و زنان متفاوت می‌باشد. علایم کلینیکی در زنان نسبت به مردان در سنین پایین‌تر و ۴-۳ سال زودتر از مردان ظاهر می‌شود(۱۴). در مردان میزان بروز بیماری با افزایش سن بیشتر می‌شود در حالی که در زنان تا سن ۶۹ سالگی افزایش می‌یابد و بعد از آن میزان بروز بیماری کاهش می‌یابد(۱۰). بیشتر افراد به نوع خفیف این بیماری مبتلا هستند و بعضی از آن‌ها هرگز تحت درمان قرار نمی‌گیرند(۱۴).

ژنتیک پسوریازیس

ژنتیکی بودن این بیماری به وسیله مطالعات اپیدمیولوژیکی و Twin study اثبات شده است. شاخص بیماری در دو قلوهای مونوزایگوت بسیار بیشتر از دو قلوهای دی زایگوت می‌باشد. این شاخص در شمال اروپا و استرالیا ۷۲ درصد در مونوزایگوت‌ها و ۲۳-۱۵ درصد در دی زایگوت‌ها گزارش شده است. بنابراین ژنتیک نقش مهمی در ایجاد این بیماری ایفا می‌کند. همچنین تصور می‌شود که قابلیت به ارث رسیدن این ژن‌ها ۹۰-۶۰ درصد باشد(۱۵). اهمیت فاکتورهای ژنتیکی در نوع یک بیماری بیشتر شناخته شده است. تاکنون ۲۰ لوسی ژنتیکی در ارتباط با این بیماری شناخته شده است. اما تنها PSORS1 که روی

کروموزوم 6p21 قرار دارد، بیشترین اهمیت را در این بیماری دارد. PSORS2، PSORS3، PSORS4PSORS5، PSORS6 که به ترتیب روی کروموزوم ۱۷Q، 4q، 1q، 3q، 19q، 1q قرار دارند نیز اهمیت زیادی در ایجاد این بیماری دارند ولی اهمیت آن‌ها به مراتب کمتر از PSORS1 می‌باشد(۱۶). همچنین مشخص شده است که تفاوت در منطقه ژن پروموتور فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا در ایجاد پسوریازیس مؤثر است(۱۷). ژن‌های تولید کننده سیتوکاین به خصوص IL-12 و IL-23 نیز در ایجاد پسوریازیس نقش دارند(۱۸). فاکتورهای ژنتیکی باعث واکنش‌های التهابی خفیف در جلد افراد حساس می‌شوند که بعداً به یک التهاب مزمن ایمونولوژیکی تبدیل می‌شود. این نظریه با این یافته که پسوریازیس با شرکت عواملی مانند باکتری‌ها، بتا- بلوکرها، نمک‌های لیتیوم، اینترفرون آلفا و استرس بدتر می‌شود، مرتبط است(۱۹). ژن CDSN نیز در ایجاد پسوریازیس نقش دارد. این ژن در کراتینوسیت‌های تمایز یافته و غلاف فولیکول‌های مو بیان می‌شود و باعث تغییر دسموزوم‌های کراتینوسیت‌ها در استراتوم گرانولوزوم و استراتوم کورنئوم می‌شود(۲۰).

اتیولوژی

۷۰-۵۶ درصد بیماران مبتلا به پسوریازیس دارای سابقه خانوادگی از بیماری می‌باشند این بدین معنا است که ژنتیک در ایجاد این بیماری نقش مهمی دارد. افرادی که HLA-Cw6، HLA-B13، HLA-B17 و DR7 را در سطح لکوسیت‌های خود دارند به این بیماری حساس می‌باشند(۲۱). علاوه بر فاکتورهای ژنتیکی عوامل محیطی نیز در ایجاد این بیماری دخیل هستند. از جمله این عوامل می‌توان به کشیدن سیگار، مصرف الکل، داروهایی مانند لیتیوم، بتا- بلوکرها و داروهای ضد مالاریا اشاره کرد(۲۲). از دیگر عوامل محیطی که در ایجاد یا پیشرفت پسوریازیس نقش دارند، میکروارگانیسم‌ها می باشند(۲۳،۱). نقش عوامل میکروبی در شروع پسوریازیس حدود یک قرن پیش مطرح شد(۲۴). عوامل میکروبی متعددی در ایجاد یا پیشرفت این بیماری مؤثرمی باشند که قارچ‌هایی مانند مالاسزیا و کاندیدا، باکتری‌هایی مانند استرپتوکوکوس، استافیلوکوکوس، انتروکوکوس و سودوموناس از عوامل میکروبی مهمی هستند که در این مقاله مروری به این عوامل میکروبی و نقش آن‌ها در در بروز وتشدید حالات کلینیکی این بیماری پرداخته شده است (جدول شماره ۱).

نقش مالاسزیا در بیماری پسوریازیس

مالاسزیا شبه مخمری است که به‌صورت فلور نرمال در بدن خصوصاً در نواحی مانند سینه، پشت، سر و بازو که غدد سباسه به فراوانی وجود دارند، دیده می‌شود. نقش این قارچ در ایجاد بیماری‌هایی مانند پیتریازیس ورسیکالر، درماتیت سبورئیک، درماتیت آتوپیک و پاپیلوماتوز شناخته شده است(۲۷-۲۵).

Rivolta (۱۸۷۳) برای اولین بار ارتباط بین پسوریازیس و قارچ مالاسزیا را گزارش کرد(۲۸). ۱۳ گونه مختلف از مالاسزیا شناسایی شده است، که شامل گلوبوزا، رستریکتا، اسلوفایی، اوبتوسا، فورفور، سیمپودیالیس، جاپونیکا، یاماتونسیس، درماتیس، نانا، پاکی درماتیس، کاپری و ایکوینا می باشد که با

جدول شماره ۱: میکروارگانیسم های دخیل در بیماری پسوریازیس

ردیف	نوع میکروارگانیسم	مهم ترین گونه بیماری زا	منبع	مکانیسم بیماری زایی
۱	کاندیدا	آلبیکنس	روده، واژن، دهان، پوست	افزایش cGMP، فعال کردن کمپلمان
۲	مالاسزیا	گلوبوزا، رستریکتا، سیمپودیالیس	پوست نواحی سر، سینه، پشت، بازو	آسیب به کراتینوست ها، تولید کموکاین و پروستاگلاندین-E2
۳	استرپتوکوکوس	پیوژنز	دستگاه تنفسی	القاء بیان رسپتورهای سلولهای T در پوست
۴	استافیلوکوکوس	اورئوس	پوست، حلق، بینی	تولید فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا
۵	انتروکوکوس	فکالیس	دستگاه گوارش، دستگاه ادراری و تناسلی	تولید فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا و اینترفرون گاما
۶	سودوموناس	آئروژینوزا	پوست، آب، خاک، گیاهان	تحریک تکثیر سلول های T

روش‌های مولکولی و بیوشیمیایی شناخته شده‌اند(۳۱-۲۹). این قارچ قادر به ساخت اسیدهای چرب ضروری نمی‌باشد، بنابراین به دریافت چربی از میزبان نیازمند می‌باشد و توزیع آن در مناطق مختلف بدن ناشی از این نقص می‌باشد(۳۲). سر یکی از محل‌های شایعی است که ضایعات پسوریاتیک در آن دیده می‌شود(۳۳).

Farr و Rosenberg در مطالعات خود ارتباط بین ضایعات پسوریاتیک و مالاسزیا را در ناحیه سر گزارش کرده‌اند، بدین ترتیب که آن‌ها ابتدا تعداد مخمرهای مالاسزیا را در ضایعات پسوریازیس شمارش کردند و سپس به درمان بیماران به وسیله داروهای ضد قارچی پرداختند. نتایج این مطالعات کاهش تعداد مخمرها را در ضایعات پسوریازیس و همین طور بهبود ضایعات را در سر و صورت، بعد از اتمام درمان ضد قارچی نشان داد. بدین ترتیب آن‌ها نتیجه گرفتند که ضایعات پسوریاتیک سر و صورت ممکن است به علت افزایش کلونیزاسیون گونه‌های مالاسزیا باشد(۳۴،۳۳). چندین مطالعه به تشخیص گونه‌های مالاسزیا در بیماران مبتلا به پسوریازیس پرداخته‌اند که مالاسزیا گلوبوزا، رستریکتا و سیمپودیالیس شایعترین گونه‌های جدا شده از بیماران بودند(۳۸-۳۵). البته تعیین گونه در تشخیص بیماری‌های پوستی نقشی ندارد ولی در تعیین این‌که کدام گونه در عارضه پوستی درگیر است و یا این‌که آیا ارتباطی بین گونه‌های جداشده با علایم کلینیکی، نواحی آناتومیکی بدن و یا نژاد وجود دارد یا خیر، ضرورت دارد(۳۵).

Lober در مطالعه‌ای نشان داد که انجام تست پوستی در بیماران مبتلا به پسوریازیس غیر فعال باعث ایجاد ضایعات پوستی شبیه ضایعات پسوریازیس در این افراد می‌شود(۳۹).

Elewski در مطالعه‌ای وجود ضایعات قطره‌ای را در اطراف فولیکولیت‌های مالاسزیایی یک دختر ۱۱ ساله مبتلا به سندرم داون گزارش کردند. این بیمار به علت پسوریازیس ژنرالیزه که بیش از ۹۰ درصد بدن او را فرا گرفته بود، تحت درمان با کورتیکواستروئیدها و اشعه UV قرار داشت، اما بعد از مدتی به علت ایجاد پوسچول‌های فولیکولار، درمان مختل شد. بیوپسی پوسچول‌ها، فولیکولیت همراه با مالاسزیای جوانه دار را نشان داد(۴۰)، بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که ممکن است مالاسزیا در پیشرفت و کاهش ضریب درمانی پسوریازیس نقش داشته باشد.

Bunse و همکاران نشان دادند که مشتقات محلول در آب مالاسزیا باعث افزایش فعالیت کموتاکتیک لکوسیت‌ها در افراد مبتلا به پسوریازیس می‌شوند. این مشتقات ماهیت پروتئینی داشته و به وسیله اسید هیدرولایزیز تخریب می‌شوند. این اثر در سایر میکروارگانیسم‌ها دیده نشده است و به نظر می‌رسد که تنها منحصر به مالاسزیا باشد(۴۱).

Mathov و همکاران وجود آنتی‌بادی علیه پروتئین‌های ۱۰۰ و ۱۲۰ کیلودالتونی مالاسزیا را در بیماران مبتلا به پسوریازیس گزارش کردند. در مطالعه آن‌ها ۳۷ درصد بیماران آنتی‌بادی علیه پروتئین ۱۲۰ کیلودالتونی و ۴۶ درصد بیماران آنتی‌بادی علیه هر دو جزء پروتئینی ۱۰۰ و ۱۲۰ کیلودالتونی را دارا بودند، در حالی که هیچ کدام از این آنتی‌بادی‌ها در افراد سالم و حتی در سایر بیماری‌های ایجاد شده توسط مالاسزیا مانند پیتریازیس ورسیکالر و درماتیت سبورئیک دیده نشده است، بنابراین این اجزاء پروتئینی ممکن است نقش مهمی در این بیماری ایفا کنند. ان استیل گلوکز آمین جزء مهمی از گلیکوپروتئین‌های بیومولکول‌ها می‌باشد.

Mathov و همکاران وجود آنتی‌بادی علیه ان استیل گلوکز آمین گلیکوپروتئین‌های مالاسزیا را با روش وسترن ایمونوبلات در بیماران مبتلا به پسوریازیس نشان دادند. این ترکیب دیواره سلولی به عنوان یک آنتی‌ژن می‌تواند نقش مهمی در بیماری پسوریازیس داشته باشد(۴۲). Baker و همکاران در مطالعه‌ای اگرچه وجود سلول‌های T واکنش دهنده به مالاسزیا را در ضایعات پسوریاتیک نشان دادند ولی نتوانستند نقش مالاسزیا را در بیماری پسوریازیس اثبات کند(۴۳). در مطالعه

Squiquera و همکاران ۷۳ درصد بیماران مبتلا به پسوریازیس دارای آنتی‌بادی علیه پروتئین ۱۲۰ کیلودالتونی و ۴۶ درصد دارای آنتی بادی علیه پروتئین ۱۰۰ کیلودالتونی بودند، درحالی که تمام افراد کنترل و بیماران مبتلا به پیتریازیس ورسیکالر فاقد آنتی‌بادی علیه این اجزاء پروتئینی مالاسزیا بودند(۴۴)

Liang و همکاران نشان دادند که در بیماران مبتلا به پسوریازیس، سطح IgG اختصاصی علیه مالاسزیا به طور معنی‌داری بیشتر از افراد کنترل است و سطح IgM و IgA به طور معنی‌داری کمتر از افراد کنترل می‌باشد(۴۵).

مکانیسم بیماریزایی مالاسزیا

توانایی مالاسزیا در ایجاد بیماری پسوریازیس هنوز اثبات نشده است ولی مشخص شده است که مالاسزیا در تشدید این بیماری نقش دارد(۴۶). مالاسزیا از طریق تحریک تولید سیتوکاین‌ها خصوصاً اینترلوکین-۸ از طریق مسیر وابسته به TLR-2 و نفوذ سلول‌های التهابی به پوست در بدتر شدن حالات کلینیکی این بیماری نقش دارد(۴۶).

Kanda و همکاران در مطالعه ای با کشت مونونوکلئرهای جدا شده از خون محیطی بیماران مبتلا به پسوریازیس با عصاره مالاسزیا نشان دادند که مالاسزیا باعث تحریک تولید سیتوکاین‌های وابسته به Th1 و Th2 می‌شود. علاوه بر این مالاسزیا تولید کموکاین و پروستاگلاندین-E2 را در مونونوکلئرهای بیماران مبتلا به پسوریازیس تحریک می‌کند. این سیتوکاین‌ها باعث افزایش مهاجرت لکوسیت‌ها به درم و اپیدرم و همین طور افزایش فعالیت لکوسیت‌های ساکن و لکوسیت‌های فرا خوانده شده می‌شوند که ایجاد التهاب و تشدید ضایعات پسوریاتیک را در پی دارد(۴۷). علاوه بر این مالاسزیا توانایی حمله به کراتینوست‌ها و تحریک سیتوکاین‌های پیش التهابی و بیان پروتئین‌های سطحی در این سلول‌ها را نیز دارا می‌باشد(۴۸). ثابت شده است که مالاسزیا باعث تحریک تولید بیش از اندازه مولکول‌های دخیل در مهاجرت و تکثیر سلول‌ها می‌شود. TGF-beta1 و HSP70 مولکول‌هایی هستند که در مهاجرت و افزایش تکثیر سلول‌ها نقش دارند. بیان این مولکول‌ها توسط مالاسزیا افزایش می‌یابد؛ بنابراین مالاسزیا از این طریق نیز می‌تواند در تشدید پسوریازیس نقش داشته باشد(۴۹).

نقش کاندیدا در بیماری پسوریازیس

کاندیدا اولین بار در سال ۱۸۴۴ از خلط یک بیمار مبتلا به سل جدا شد(۵۰). این قارچ قادر به متابولیزه کردن گلوکز در شرایط هوازی و غیر هوازی و همین طور توانایی رشد در ^{oc} ۳۷ می‌باشد. این قارچ‌ها علاوه بر محیط به صورت فلور نرمال در بدن انسان و حیوان وجود دارند و رشد و تکثیر آن‌ها به وسیله سیستم ایمنی کنترل می‌شود(۵۱،۵۰). در شرایط نقص سیستم ایمنی این قارچ‌ها می‌توانند در سطوح مخاطی یا سایر نقاط بدن رشد کرده و ایجاد بیماری کنند(۵۲). گونه‌های آلبیکنس، گلابراتا، تروپیکالیس، سودو تروپیکالیس، پاراپسیلوزیس، دابلینیسیس، کروزه ای، لوسیتانیا، گیلیرموندی و استلاتوئیده شایع‌ترین گونه‌های کاندیدا جداشده از موارد کلینیکی (بیش از ۸۰ درصد موارد) می‌باشد(۵۰). نقش کاندیدا در ایجاد یا تشدید پسوریازیس توسط محققان مختلف مورد مطالعه قرار گرفته است.

Leung و همکاران ارتباط بین عفونت جلدی با کاندیدا آلبیکنس و تشدید ضایعات پسوریاتیک را گزارش کردند(۵۳). Henseler و همکاران نشان دادند که افراد مبتلا به پسوریازیس نسبت به افراد سالم میزان بالاتری از کاندیدا را در روده خود دارند و آنالیز آن‌ها نشان داد که کلونیزاسیون کاندیدا در مجرای گوارشی می‌تواند یکی از علل پسوریازیس باشد(۵۴). Wachoviak و همکاران حضور بیشتر کاندیدا را در مدفوع افراد مبتلا به پسوریازیس نسبت به افراد کنترل نشان دادند(۵۵).

Hanel و همکاران نشان دادند که فعالیت فسولیپاز A درایزوله‌های کاندیدای جدا شده از روده بیماران

مبتلا به پسوریازیس بیشتر می‌باشد(۵۶).

Duvic و همکاران تشدید ضایعات پسوریاتیک را در افراد مبتلا به نقص سیستم ایمنی که برای فعال شدن سیستم مونوسیت/ ماکروفاژ عصاره مخمر دریافت کرده بودند، گزارش کردند(۵۷). نیستاتین داروی ضد قارچی خوراکی می‌باشد که قابلیت جذب از روده را ندارد و تنها برای درمان عفونت روده مناسب است. گزارشی از بهبود بعضی از بیماران مبتلا به پسوریازیس توسط نیستاتین وجود دارد. این گزارش می‌تواند نشان دهنده نقش کلونیزاسیون کاندیدایی روده در پسوریازیس باشد(۵۸). در مطالعه Rezaei و همکاران اختلاف معنی‌داری بین میزان کلونیزاسیون کاندیدا در حفره دهان افراد مبتلا به پسوریازیس نسبت به افراد کنترل دیده شد(۵۹). Sneff و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که میزان کلونیزاسیون کاندیدا در مدفوع، سر و دهان افراد مبتلا به پسوریازیس نسبت به افراد کنترل بیشتر می باشد(۶۰).

در مطالعه Fakhr Mousav و همکاران اختلاف معنی‌داری بین میزان آنتی‌بادی در افراد مبتلا به پسوریازیس نسبت به افراد کنترل دیده شد(۶۱).

Liang و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که سطح IgG در افراد مبتلا به پسوریازیس نسبت به افراد کنترل بیشتر می باشد(۴۵). Schwartz و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که فلوکونازول باعث بهبود ضایعات پسوریاتیک در افراد مبتلا به ایدز می‌شود(۶۲).

مکانیسم بیماری‌زایی گونه های کاندیدا

مکانیسم گونه‌های کاندیدا در ایجاد یا تشدید بیماری پسوریازیس به طور کامل شناخته شده نیست. تعدادی از مقالات به بعضی از این مکانیسم‌های شناخته شده اشاره کرده‌اند که در این مقاله به آن‌ها می پردازیم. یکی از مکانیسم‌های ذکر شده تغییر در نسبتcAMP به cGMP می‌باشد. cAMP در فعال کردن اعمال سلول مانند سنتز پروتئین، سنتز هرمون و ذخیره یا تجزیه گلیکوژن نقش دارد. cGMP در سنتز پروتئین، رشد و تقسیم سلول نقش دارد. افزایش cGMP باعث افزایش تکثیر سلولی و cAMP باعث کاهش آن می شود(۶۴،۶۳). کاندیدا آلبیکنس و توکسین باکتریایی در روده و همین‌طور IgA، IgE و لوکوترینها باعث افزایش cGMP و در نتیجه افزایش تکثیر سلولی و تشدید ضایعات در پسوریازیس می‌شوند(۶۵). گونه‌های کاندیدا قادر به تولید توکسین نیز می‌باشند. رشد بیش از اندازه کاندیدا در روده و سایر نقاط بدن باعث ورود میزان زیادی توکسین به خون می شود. توکسین کاندیدا در حالت طبیعی توسط کبد خنثی می‌شود ولی در حالتی که این توکسین زیاد باشد، کبد قادر به خنثی سازی آن نمی‌باشد در نتیجه توکسین در پوست رسوب می‌کند و باعث تشدید ضایعات در پسوریازیس می‌شود(۶۶). علاوه بر این، پخش شدن توکسین در بدن می‌تواند باعث پاسخ نامناسب سیستم ایمنی در پسوریازیس شود(۶۶). کاندیدا با فعال کردن کمپلمان نیز ممکن است در ایجاد پسوریازیس دخالت داشته باشد. تغییر در عمل سیستم کمپلمان یا اجزاء آن در بیماری‌های اتوایمیون از جمله پسوریازیس گزارش شده است. کراتینوسیت‌ها با تولید و ترشح بعضی از اجزاء سیستم کمپلمان نظیر C3، C7، C9، فاکتور H، فاکتور B و فاکتور I نقش مهمی در تنظیم فعالیت کمپلمان ایفا می‌کنند. در بیماری پسوریازیس نقص در عمل کراتینوسیت‌ها و همچنین آسیب کاندیدا به کراتینوسیت‌ها باعث اختلال در تولید اجزاء سیستم کمپلمان توسط کراتینوسیت‌ها می‌شود که افزایش فعالیت کمپلمان و تشدید ضایعات پسوریاتیک را به همراه دارد(۶۷). گونه‌های کاندیدا می‌توانند از طریق ایجاد عفونت در پوست و واکنش ایمونولوژیکی با پوست تغییر یافته در پسوریازیس باعث تشدید ضایعات در این بیماری شوند(۶۸). کاندیدا آلبیکنس با تحریک سلول‌های T و تولید سیتوکاین‌های پیش التهابی خصوصاً TNFα نیز باعث کاهش خاصیت ارتجاعی عروق و بدتر شدن حالات کلینیکی پسوریازیس شود(۶۹).

نقش قارچ ها در پسوریازیس ناخن

تا سال ۱۹۹۰ اونیکومایکوزیس به ندرت در مباحث پزشکی مطرح می‌شد. حتی در کشورهای آسیایی ثروتمند نیز از دهه گذشته مطرح شد(۷۰). اونیکومایکوزیس، عفونت قارچی ناخن است که توسط گونه‌های متفاوتی از قارچ‌ها شامل درماتوفیت‌ها، مخمرها و کپک‌های غیر درماتوفیتی ایجاد می‌شود(۷۱). این بیماری در حدود ۵ درصد جمعیت جهان دیده می‌شود و تقریباً ۳۰ درصد عفونت‌های قارچی پوست و ۵۰ درصد بیماری‌های ناخن را تشکیل می‌دهد(۷۲). اونیکومایکوزیس و پسوریازیس هر دو بیماری شایعی هستند و احتمال وجود هر دو بیماری در یک فرد وجود دارد. پسوریازیس شایعترین علت تغییر مرفولوژی ناخن می‌باشد(۷۳). در این بیماری ناخن‌ها دیستروفیک می‌شوند در نتیجه سد دفاعی آن‌ها مختل و به عفونت‌های قارچی حساس می شوند(۷۳). علاوه بر این اونیکومایکوزیس می‌تواند باعث شروع یا بدتر شدن تغیرات ناخن در افراد مبتلا به پسوریازیس شود(۷۴). در مطالعه Kacar و همکاران تغیرات ناخن در بیمارانی که به اونیکومایکوزیس مبتلا بودند، بیشتر بود. این بدین معنی است که قارچ‌ها باعث تشدید پسوریازیس ناخن می‌شوند. در مطالعه آن‌ها ۴۷/۹۱ درصد بیماران مبتلا به پسوریازیس ناخن دچار اونیکومایکوزیس توسط مخمرها و کپک‌های غیر درماتوفیتی بودند(۷۵). در مطالعه Larsen و همکاران ۱۰/۱ درصد بیماران مبتلا به پسوریازیس ناخن توسط مخمر ها و کپک‌ها دچار اونیکومایکوزیس بودند(۷۶)

در مطالعه Stander و همکاران شیوع اونیکومایکوزیس توسط مخمرها در بیماران مبتلا به پسوریازیس ناخن بیشتر از افراد کنترل بود(۷۷). در مطالعه Shemer ۳۴ درصد بیماران مبتلا به اونیکومایکوزیس بودند(۷۸).

در مطالعه Arreaza و همکاران ۳۸/۵درصد بیماران مبتلا به پسوریازیس ناخن دچار اونیکومایکوزیس بودند(۷۹). در مطالعه Hamnerius و همکاران شیوع اونیکومایکوزیس در افراد مبتلا به پسوریازیس ۴/۶ درصد و در افراد کنترل ۲/۴ درصد گزارش شد که اختلاف معنی‌داری بین آن‌ها وجود نداشت(۸۰). Szepes و همکاران در مطالعه‌ای ۲۲۸ بیمار مبتلا به پسوریازیس را مورد بررسی قرار دادند که ۶۲ درصد بیماران مبتلا به اونیکومایکوزیس بودند. در این مطالعه ۶۷ درصد عفونت‌ها توسط درماتوفیت، ۲۴ درصد توسط مخمرها، ۶ درصد توسط کپک‌ها و ۳ درصد از موارد عفونت، توسط همه این عوامل ایجاد شده بود(۸۱).

در مطالعه Pawlaczyk و همکاران شیوع اونیکومایکوزیس در افراد مبتلا به پسوریازیس ۱۸/۸ درصد و در افراد کنترل ۳۹/۶ درصد گزارش شد. در این مطالعه شایع‌ترین پاتوژن جدا شده در هر دو گروه ترایکوفایتون متاگرافایتیس بود(۸۲). Gotz و همکاران در مطالعه‌ای شیوع اونیکومایکوزیس را در بیماران مبتلا به پسوریازیس ۱۴ درصد و در افراد کنترل ۳۲/۷ درصد گزارش کردند. آن‌ها همچنین نشان دادند که سرعت رشد درماتوفیت‌ها در کراتین ناخن بیماران مبتلا به پسوریازیس کمتر از افراد غیر پسوریاتیک می‌باشد(۸۳). نتایج مطالعات ذکر شده نشان می‌دهد که تغییر شکل ناخن‌ها در پسوریازیس همیشه عامل مساعد کننده‌ای برای ایجاد پسوریازیس نمی‌باشد. به هر حال لازم است که متخصصین پوست بیماران مبتلا به پسوریازیس ناخن را از لحاظ اونیکومایکوزیس بررسی کنند و در صورت لزوم از داروهای ضد قارچی استفاده کنند تا از تشدید ضایعات پسوریاتیک توسط عوامل قارچی جلوگیری شود.

نقش استرپتوکوک پیوژنز در پسوریازیس

باکتری استرپتوکوک پیوژنز گرم مثبت، غیرمتحرک، تخمیر کننده، کاتالاز منفی، بی‌هوازی و بدون اسپور است که به صورت دیپلوئید یا زنجیره‌ای به طول ۱-۰/۵ میکرون دیده می شود(۸۴). این ارگانیسم دارای کپسولی از جنس هیالورونیک اسید می‌باشد و برای رشد نیاز به محیط‌های غنی مانند آگار خوندار

دارد(۸۵). استرپتوکوک پیوژنز یکی از شایع‌ترین پاتوژنهای انسانی می باشد. تصور می‌شود که ۱۵-۵ درصد افراد این باکتری را در دستگاه تنفسی خود بدون هرگونه علامتی از بیماری داشته باشند(۸۵). این میکروارگانیسم فاکتورهای ویرولانس متعددی دارد که از جمله آن‌ها می‌توان به پروتئین M (مهار کننده فاگوسیتوز)، پروتئین متصل شونده به فیبرونکتین (اتصال باکتری)، لیپوتکوئیک اسید (اتصال باکتری)، کپسول (مهار کننده فاگوسیتوز)، استرپتوکیناز، استرپتودورناز، هیالورونیداز، استرپتولیزین و اگزوتوکسین‌هایی مانند توکسین پایروژنیک اشاره کرد(۸۶). استرپتوکوک پیوژنز توانایی ایجاد عفونت‌های پوستی و مخاطی خفیف تا بیماری‌های شدید سیستمیک را دارا می‌باشد که علت این رنج وسیع بیماری فاکتورهای ویرولانس ذکر شده بالا می‌باشد(۸۶). نقش استرپتوکوک پیوژنز در پسوریازیس اولین بار در سال ۱۹۵۵توسط Norrlind مطرح شد(۲۴).

در مطالعه Telferو همکاران ۵۸ در صد بیماران مبتلا به پسوریازیس قطره‌ای حاد و ۲۶ درصد بیماران مبتلا به پسوریازیس قطره‌ای مزمن دچار عفونت استرپتوکوکی بودند(۸۷). Munz و همکاران ۷ بیمار مبتلا به پسوریازیس قطره‌ای را مورد مطالعه قرار دادند که DNA استرپتوکوک پیوژنز در خون ۶ نفر آن‌ها ردیابی شد(۸۸). در مطالعه Kim و همکاران تیتر آنتی‌استرپتولیزین O در افراد مبتلا به پسوریازیس بیشتر از افراد سالم بود و کودکان نسبت به بزرگ‌سالان تیتر بالاتری از آنتی استرپتولیزین O داشتند(۸۹).

در مطالعه Pérez-Lorenzo و همکاران افراد مبتلا به پسوریازیس تیتر بالاتری از IgG علیه استرپتوکوک پیوژنز در مقایسه با افراد کنترل داشتند(۹۰). در مطالعه Gudjonsson و همکاران ارتباط معنی‌داری بین عفونت گلو با استرپتوکوک پیوژنز در افراد مبتلا به پسوریازیس مزمن و افراد کنترل مشاهده شد(۹۱).

Winfield در سال ۱۹۱۶ مشاهده کرد که بعضی از بیماران مبتلا به پسوریازیس بعد از برداشتن لوزه بهبود پیدا می‌کنند(۹۲) و بعد از آن این پدیده توسط دیگر محققان نیز گزارش شد(۹۳). در مطالعه Wardrop و همکاران ارتباط معنی‌داری بین عفونت لوزه با استرپتوکوک پیوژنز در افراد مبتلا به پسوریازیس و افراد کنترل مشاهده شد(۹۴). در مطالعه Noah و همکاران در ۵۰ درصد بیماران مبتلا به پسوریازیس آنتی‌بادی علیه آنزیم‌های استرپتوکیناز، استرپتودورناز، هیالورونیداز، استرپتولیزین وجود داشت(۹۵). بیشتر افراد مبتلا به پسوریازیس فاقد علایم عفونت با استرپتوکوک پیوژنز می‌باشند. در این بیماران حالت کاریر ممکن است باعث تشدید پسوریازیس شود(۹۵). Rasi و همکاران تحریک ضایعات پسوریازیس قطره‌ای را در عفونت ناحیه پری آنال توسط استرپتوکوک پیوژنز گزارش کردند. این گزارش نشان می‌دهد که در فرم حاد بیماری ارگانیسم می‌تواند به راحتی در پوست قابل شناسایی باشد(۹۶).

مکانیسم بیماریزایی استرپتوکوک پیوژنز

اگرچه استرپتوکوک پیوژنز پاتوژن خارج سلولی می‌باشد ولی امروزه مشخص شده است که بعضی از استرین‌های این میکروارگانیسم می‌توانند به سلول‌های اپیتلیال متصل و وارد آن‌ها شوند(۹۷). در پروسه اتصال، پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی میزبان (ECM) به عنوان اولین هدف عمل می‌کنند(۹۷). استرپتوکوک پیوژنز مولکول‌های سطحی مختلفی بیان می‌کند که پروتئین‌های ماتریکس، فیبرونکتین و کلاژن را شناسایی می‌کنند. از جمله این مولکول‌های سطحی می‌توان به پروتئین F1 و پروتئین F2 اشاره کرد که به فیبرونکتین متصل می‌شوند. بنابراین می‌توانند نقش مهمی در اتصال میکروارگانیسم و ورود آن به سلول‌های اپیتلیال ایفا کند(۹۷). ثابت شده است که استرپتوکوک پیوژنز می‌تواند وارد سلول‌های اپیتلیال لوزه‌ها شود و لوزه‌ها به عنوان یک مخزن آنتی‌ژن‌های این میکروارگانیسم را

مرتب در اختیار سیستم ایمنی قرار دهند(۹۸،۹۹). چندین مطالعه سطح بالای IgA اختصاصی علیه استرپتوکوک پیوژنز را در افراد مبتلا به پسوریازیس گزارش کردند و نشان دادند که ضایعات پوستی در افراد مبتلا به پسوریازیس بعد از برداشتن لوزه بهبود پیدا می‌کند. این نتایج ورود استرپتوکوک پیوژنز را به سلول‌های اپیتلیال و لوزه به خوبی اثبات می‌کند(۱۰۲-۱۰۰). سوپر آنتی‌ژن‌ها و توکسین‌های مترشحه از استرپتوکوک پیوژنز از طریق اتصال به زنجبره بتا رسپتورهای سلول‌های T، می‌تواند باعث القاء بیان رسپتورهای مورد نیاز سلول‌های T، جهت سکنی گزیدن این سلول در سلول‌های پوست شود(۱۰۳). سوپر آنتی ژن‌های رها شده توسط استرپتوکوک پیوژنز در لوزه‌ها می‌تواند سلول‌های T درون غدد لنفاوی گلو را تحریک کند؛ در نتیجه سلول‌های T می‌توانند در پوست یعنی جایی که فعالیت بیشتری دارند ساکن شوند(۱۰۴).

Leung و همکاران تحریک پلی کلونال سلول‌های T بیان کننده رسپتور Vβ2 را در ضایعات پوستی افراد مبتلا به پسوریازیس توسط اگزوتوکسین-C مترشحه از استرپتوکوک پیوژنز گزارش کردند. این گزارش تحریک سلول‌های T را توسط سوپر آنتی‌ژن‌های استرپتوکوک پیوژنز به خوبی اثبات می‌کند(۱۰۴). Menssen و همکاران حضور سلول‌های T الیگوکلونال بیان کننده رسپتور Vβ2 را در ضایعات پوستی افراد مبتلا به پسوریازیس گزارش کردند(۱۰۵). این گزارشات نشان دهنده نقش پاسخ‌های سلول‌های T نسبت به آنتی‌ژن‌های اختصاصی، در ایجاد یا تشدید بیماری پسوریازیس می‌باشد. چندین مطالعه حضور سلول‌های Th1 تولیدکننده اینترفرون گاما که اختصاصی استرپتوکوک هستند را در ضایعات پسوریاتیک گزارش کرده‌اند(۱۰۸-۱۰۶). استرپتوکوک پیوژنز با تولید این سیتوکاین ممکن است در پروسه بیماری پسوریازیس نقش داشته باشد.

نقش استافیلوکوک اورئوس در پسوریازیس

استافیلوکوک اورئوس میکروارگانیسمی گرم مثبت به قطر ۱/۵- ۰/۵ میکرون می‌باشد و معمولاً به صورت خوشه انگوری دیده می‌شوند. این باکتری غیر متحرک، بدون اسپور، کاتالاز مثبت، اکسیداز منفی، مقاوم به حرارت و نمک بالا و بی هوازی اختیاری می‌باشد(۱۰۹). برای رشد به محیط تقریباً پیچیده‌ای نیاز دارد. در این محیط اسیدهای آمینه‌ای مانند آرژنین و والین و همین طور ویتامین‌هایی مانند تیامین و نیکوتین آمید ضروری می‌باشد(۱۱۰). استافیلوکوک اورئوس دیواره سلولی بسیار محکمی دارد که قسمت اعظم آن را (۵۰ درصد) پپتیدوگلیکان تشکیل داده است و باکتری را در فشار اسمزی بالا حفاظت می‌کند(۱۱۱). از دیگر ترکیبات این دیواره می‌توان به اسید تکوئیک اشاره کرد که ۴۰ درصد دیواره را تشکیل می‌دهد. اسید تکوئیک به بار الکتریکی منفی سطح باکتری، جذب یون‌های فلزی و فعالیت آنزیم‌های اتولیزکمک می‌کند(۱۱۰). ثابت شده که ۹۰ درصد این ارگانیسم‌ها دارای کپسول پلی ساکاریدی می‌باشند که آن‌ها را در مقابل فاگوسیتوز محافظت می‌کند(۱۱۲). این باکتری به طور طبیعی در پوست، حلق و بینی وجود دارد. استافیلوکوک اورئوس می‌تواند در پوست، بینی، مجاری ادراری، واژن و مجرای گوارشی ایجاد بیماری کند. بیشتر این بیماری‌ها خفیف هستند و تهدیدی برای حیات میزبان محسوب نمی شوند(۱۱۰). پوست و سطوح مخاطی سد مناسبی جهت تهاجم استافیلوکوک اورئوس می‌باشند ولی در شرایطی مانند تروما و جراحی که این سطوح آسیب می‌بینند، میکرورگانیسم می‌تواند به سطوح زیرین راه پیدا کند و ایجاد بیماری نماید. همچنین استافیلوکوک اورئوس می‌تواند با ورود به مجاری لنفاوی یا خون ایجاد سپتیسمی نماید(۱۱۳). در مطالعه Tomi و همکاران ارتباط معنی‌داری بین میزان کلونیزاسیون استافیلوکوک اورئوس در افراد مبتلا به پسوریازیس و افراد کنترل وجود داشت. ۶۰ درصد ایزوله‌های جدا شده از بیماران توکسیژنیک بودند در حالی که ایزوله‌های جدا شده از افراد کنترل فاقد توانایی تولید توکسین بودند(۱۱۴).

Ajib و همکاران ۱۱ ایزوله استافیلوکوک اورئوس را از گلو افراد مبتلا به پسوریازیس جدا کردند که ۹ ایزوله از آن‌ها ژن تولید کننده انتروتوکسین A و C را دارا بودند(۱۱۵). Baker و همکاران طی مطالعه ایی وجود سلول‌های T اختصاصی استافیلوکوک اورئوس را در ضایعات پوستی افراد مبتلا به پسوریازیس گزارش کردند(۱۱۶). در مطالعه Noble و همکاران نیز ارتباط معنی‌داری بین میزان کلونیزاسیون استافیلوکوک اورئوس در افراد مبتلا به پسوریازیس و افراد کنترل وجود داشت(۱۱۷). Marples و همکاران در مطالعه ایی میزان کلونیزاسیون استافیلوکوک اورئوس را در ضایعات پوستی افراد مبتلا به پسوریازیس بیشتر از پوست نواحی بدون ضایعه این افراد گزارش کردند(۱۱۸).

مکانیسم بیماریزایی استافیلوکوک اورئوس

توانایی اتصال استافیلوکوک اورئوس، پروتئین‌های پلاسما و پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی فاکتور مهمی در پاتوژنز این بیماری می‌باشد. این باکتری مولکول‌های چسپنده سطحی بیان می‌کند که به پروتئین‌های میزبان مانند فیبرونکتین، فیبرینوژن، کلاژن و لامینیین متصل می‌شوند(۱۱۹). علاوه براین ترکیبات سطحی میکروبی تشخیص دهنده مولکول‌های اتصالی ماتریکس (MSCRAMMs) شناسایی شده است که نقش آن‌ها هنوز مورد بحث می‌باشد(۱۲۰). استافیلوکوک اورئوس قادر به تولید رنج وسیعی از توکسین‌های خارج سلولی مانند انتروتوکسین A-E، توکسین سندرم شوک توکسیک و توکسین B و A می‌باشد که نقش مهمی در پاتوژنز آن دارند(۱۱۰). با این حال نقش انتروتوکسین‌های استافیلوکوک اورئوس در پسوریازیس به طور کامل شناخته شده نیست.

Travers و همکاران نشان دادند توکسین سندرم شوک توکسیک (TSST-1) و انتروتوکسین B پاسخ‌های التهابی را در افراد مبتلا به پسوریازیس نسبت به افراد سالم و همین طور نسبت به سایر بیماری‌های پوستی، بیشتر تحریک می‌کنند(۱۲۱). Yamamoto و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که سلول‌های T تحریک شده با سوپرآنتی‌ژن‌های استافیلوکوک اورئوس نقش مهمی در التهاب مفاصل افراد مبتلا به پسوریازیس ایفا می‌کنند(۱۲۲).

Yamamoto و همکاران در مطالعه ایی دیگر پاسخ منونوکلئرهای خون محیطی افراد مبتلا به پسوریازیس را در مقابل سوپرآنتی‌ژن‌های استافیلوکوک اورئوس ارزیابی کردند که ارتباط معنی‌داری در مقایسه با افراد کنترل وجود داشت. همچنین تولید اینترلوکین-۶، اینترلوکین-۱۲ و فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا توسط این سلول‌ها به طور معنی‌داری افزایش یافته بود. این مطالعه نشان می‌دهد که سوپرآنتی‌ژن‌های استافیلوکوک اورئوس علاوه بر تحریک سلول‌های T توانایی تحریک مونوسیت‌ها را نیز دارا می‌باشند(۱۲۳).

Tada و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که استافیلوکوک اورئوس به‌طور معنی‌داری باعث افزایش تولید اینترلوکین-۱۲ توسط منوسیت‌ها در افراد مبتلا به پسوریازیس می‌شود و استفاده از سیکلوسپورین A به طور معنی‌داری باعث کاهش تولید این سیتوکاین می‌شود(۱۲۴). علاوه بر مکانیسم‌های ذکر شده مشخص شده است که سوپرآنتی‌ژن‌های استافیلوکوک اورئوس از طریق تحریک تولید فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا توسط کراتینوسیت‌ها در ایجاد ضایعات پسوریاتیک مؤثر می‌باشد(۱۲۵).

نقش انتروکوکوس فکالیس در پسوریازیس

انتروکوکوس فلور نرمال دستگاه گوارش و دستگاه ادراری و تناسلی می‌باشد که به صورت گرم مثبت، بی‌هوازی اختیاری، بدون اسپور و سلول‌هایی تخم مرغی شکل با آرایش دوتایی، تک یا زنجیره کوتاه دیده می‌شود. بعضی از گونه‌های این باکتری متحرک هستند. این ارگانیسم کموارگانوتروف است و به احتیاجات غذایی پیچیده‌ای نیاز دارد. کاتالاز و بنزیدین منفی هستند ولی بعضی از آن‌ها قادر به تولید سودوکاتالاز می‌باشند(۱۲۶). انتروکوکوس فکالیس اولین بار در سال

۱۹۰۶ توسط Andrews and Horden نام گذاری شد(۱۲۷). این باکتری با توانایی رشد در رنج دمایی بین ^{0C} ۴۵-۱۰و زنده ماندن در ^{0C}۶۰ به مدت ۳۰ دقیقه مشخص می‌شود. علاوه براین باکتری می‌تواند در حضور ۴۰ درصد صفرا، ۰/۱ درصد متیلن بلو و ۶/۵ درصد کلرید سدیم رشد کند(۱۲۶). این باکتری عفونت دستگاه ادراری- تناسلی، باکتریمی، اندوکاردیت، عفونت زخم و بافت‌های نرم، سپتیسمی نوزادان، منتژیت و عفونت دستگاه تنفسی را سبب می شود(۱۲۸). ارتباط بین پسوریازیس و انتروکوکوس فکالیس توسط Swartz مورد مطالعه قرار گرفت. او مشاهده کرد که میزان انتروکوکوس فکالیس در مدفوع افراد مبتلا به پسوریازیس بیشتر از افراد کنترل می‌باشد. همچنین او نشان داد که بسیاری از افراد مبتلا به پسوریازیس دارای اختلالاتی در ترشح صفرا می‌باشند. این محقق تأثیر مثبت تجویز واکسن انتروکوکوس فکالیس در پسوریازیس را نیز نشان داد(۱۲۹). درحالی‌که در مطالعه Robinson ارتباط معنی‌داری بین میزان انتروکوکوس فکالیس در مدفوع افراد مبتلا به پسوریازیس و افراد کنترل وجود نداشت. تجویز واکسن انتروکوکوس فکالیس نیز تأثیری در پسوریازیس نداشت. علاوه بر این اختلاف معنی‌داری بین اختلالات ترشح صفرا در افراد مبتلا به پسوریازیس و افراد کنترل وجود نداشت(۱۲۷). در مطالعه Noah ۱۸/۵ درصد افراد مبتلا به پسوریازیس دچار عفونت با انتروکوکوس فکالیس بودند(۱۳۰).

مکانیسم بیماریزایی انتروکوکوس فکالیس

انتروکوکوس فکالیس با ایجاد تغیرات پاتولوژیکی از طریق تولید سم یا از طریق ایجاد التهاب باعث ایجاد بیماری می شود. مولکول‌های چسبنده سطحی، تولید فرمون‌های جنسی، اسید لیپوتکوئیک، سوپراکساید خارج سلولی، ژلاتیناز، هیالورونیداز ، همولیزین و توانایی اتصال به پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی از فاکتورهای ویرولانس انتروکوکوس فکالیس هستند که در ایجاد بیماری توسط این باکتری دخیل می باشند(۱۲۸). مکانیسم این باکتری در ایجاد یا تشدید بیماری پسوریازیس مورد مطالعه قرار نگرفته است. ولی از آن‌جایی‌که این باکتری نیز مانند سایر ارگانیسم‌هایی اشاره شده توانایی تولید سوپرآنتی ژن و تحریک سلول‌های T را دارا می‌باشد(۱۳۱)، و علاوه بر آن با القاء تولید فاکتور نکروز دهنده تومور بتا باعث تحریک تکثیر سلول‌های T و با ترشح اینترفرون گاما باعث تحریک ماکروفاژها و ترشح فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا می‌شود(۱۲۸). از این رو به نظر می‌رسد در ایجاد یا تشدید بیماری پسوریازیس نقش داشته باشد.

نقش سودوموناس آئروژینوزا در پسوریازیس

سودوموناس آئروژینوزا به صورت گرم منفی، هوازی، میله‌ای شکل و متحرک دیده می‌شود. این ارگانیسم پیگمان‌های مختلفی مانند: پیوسیانین (رنگ سبز)، فلئورسئین (رنگ زرد) و پیوروبین (رنگ قرمز) ایجاد می‌کند. علاوه بر انسان در گیاهان نیز ایجاد عفونت‌های فرصت طلب می‌کند. تشخیص این ارگانیسم به وسیله تولید پیگمان پیوسیانین و فلئورسئین و همین طور رشد در ^{0C} ۴۲ صورت می‌گیرد(۱۳۲). سودوموناس آئروژینوزا در آب، خاک و بسیاری از گیاهان وجود دارد. این باکتری برای رشد در آب حتی در عدم حضور مواد غذایی کافی سازگاری پیدا کرده است. در استخرهایی که فاقد مواد ضد عفونی کننده کافی باشند، سودوموناس آئروژینوزا می‌تواند به سرعت تکثیر پیدا کند و در عرض یک شب به میزانی برسد که بتواند عفونت ایجاد کند. در چشمه‌های آب گرم به علت وجود گرما می‌تواند بسیار زودتر به سطح عفونی کننده برسد(۱۳۳). این باکتری توانایی ویژه‌ای در استفاده از هیدروکربورها دارد به همین دلیل می‌تواند در سوخت جت و سوخت موتورهای دیزلی رشد کند(۱۳۴). سودوموناس آئروژینوزا عامل اصلی التهاب و عفونت‌های پوستی (درماتیت، فولیکولیت) منتقله از آب

می‌باشد. باکتری‌های موجود در آب به پوست میزبان می‌چسپند و وارد فولیکول‌های مو می‌شوند. در فولیکول‌ها باکتری‌ها شروع به تکثیر می‌نمایند و مواد مترشحه از آن‌ها ایجاد التهاب می‌کند. در نواحی ابتلاء اریتم، جوش و خارش دیده می‌شود. کشاله ران، زیر بغل و نواحی که در شنا پوشیده می‌شوند، بیشتر در معرض ابتلاء هستند(۱۳۵). Sacquépée و همکاران سپتی سمی با سودوموناس آئروژینوزا را در یک زن ۲۶ ساله با سابقه پسوریازیس که برای درمان مهار کننده TNF α دریافت کرده بود، گزارش کردند(۱۳۶). Binmadi و همکاران سودوموناس آئروژینوزا را از ضایعات زبان یک مرد ۷۲ ساله مبتلا به پسوریازیس جدا کردند(۱۳۷). Sakata و Howard عفونت ناخن توسط سودوموناس آئروژینوزا را در یک زن ۷۵ ساله مبتلا به پسوریازیس ناخن گزارش کردند(۱۳۸). در مطالعه Noah ۷/۷ درصد افراد مبتلا به پسوریازیس دچار عفونت با سودوموناس آئروژینوزا بودند(۱۳۰).

مکانیسم بیماریزایی سودوموناس آئروژینوزا

فاکتورهای زیادی در ایجاد بیماری توسط سودوموناس آئروژینوزا نقش دارند. پیلی و کپسول در اتصال باکتری به سلول‌های میزبان نقش دارد. آنزیم‌های خارج سلولی مانند آلکالین پروتئاز، الاستاز، فسفولیپاز C و اگزوتوکسین A در تجزیه بافت‌ها و تهاجم باکتری نقش دارند. اگزوتوکسین A و اندوتوکسین در ایجاد بیماری‌های سیستمیک نقش دارند(۱۳۴). مکانیسم این باکتری در ایجاد یا تشدید بیماری پسوریازیس مورد مطالعه قرار نگرفته است. ثابت شده است که اگزوتوکسین A مترشحه از سودوموناس آئروژینوزا خاصیت سوپر آنتی‌ژنی دارد و می‌تواند تکثیر سلول‌های T را تحریک کند. البته برای تحریک سلول‌های T نیاز به اینترلوکین -۱ مترشحه از سایر سلول‌ها دارد(۱۳۹) ولی به هر حال ممکن است این سوپر آنتی‌ژن مانند سایر سوپر آنتی ژن‌های باکتری‌های ذکر شده در تشدید یا ایجاد بیماری پسوریازیس نقش داشته باشد.

بحث

علت اصلی بیماری پسوریازیس هنوز مشخص نمی‌باشد. اگرچه تعداد زیادی از مقالات به ژنتیکی بودن این بیماری اشاره کرده‌اند، ولی مهیا بودن فاکتورهای ژنتیکی تضمین قطعی برای ابتلاء به بیماری نمی‌باشد. بنابراین دانستن انواع فاکتورهای مستعد کننده و تماس با محرک‌های محیطی می‌تواند دلیل بعضی از تغییرات پوستی را در افراد مبتلا به پسوریازیس توضیح دهد. همان‌طور که اشاره شد، عوامل میکروبی از مهم‌ترین محرک‌های محیطی هستند که نقش به‌سزایی در پروسه بیماری پسوریازیس دارند. با بررسی مقالات مختلف می‌توان نتیجه گرفت که عوامل میکروبی با کلونیزاسیون در سطح پوست و مخاط باعث تغییر مسیر این بیماری می‌شوند. میکروارگانیسم‌ها از طریق تولید توکسین‌ها و سوپر آنتی‌ژن‌های مختلف باعث بدتر شدن این بیماری می‌شوند. سوپر آنتی ژن‌ها گروهی از آنتی‌ژن‌های میکروبی هستند که بر خلاف آنتی‌ژن‌های پپتیدی به صورت پروتئین‌های دست نخورده در محلی خارج از محل اتصال، به MHC II و رسپتورهای سلول‌های T متصل می‌شوند و با تحریک سلول‌های T باعث تولید میزان زیادی از سیتوکاین‌های پیش التهابی می‌شوند که منجر به تشدید بیماری پسوریازیس می‌شود. سوپر آنتی‌ژن‌ها از طریق تحریک مونوسیت‌ها و افزایش تولید سیتوکاین توسط این سلول‌ها نیز باعث وخیم‌تر شدن این بیماری می‌شوند. بعضی از میکروارگانیسم‌هایی که به نقش آن‌ها در پسوریازیس پرداختیم، فلور طبیعی بدن هستند و عدم مواجه با آن‌ها غیر ممکن می‌باشد. از طرفی نقص سیستم ایمنی در این افراد باعث افزایش تکثیر این میکروارگانیسم‌ها می‌شود در نتیجه توکسین و سوپر آنتی‌ژن زیادی تولید می‌شود که بدتر شدن وضعیت افراد مبتلا به پسوریازیس را در پی خواهد داشت. بنابراین اصلاح سیستم ایمنی این

افراد و همین‌طور مصرف دوره‌ای آنتی میکروبیال می‌تواند باعث کاهش رشد میکروارگانیسم‌ها و بهتر شدن وضعیت بیماران شود. از آن‌جایی که میکروارگانیسم‌های زیادی می‌توانند در قسمت‌های مختلف بدن افراد مبتلا به پسوریازیس کلونیزه شوند بررسی و تعیین نوع میکروارگانیسم کلونیزه شده جهت انتخاب نوع داروی آنتی میکروبیال ضروری به نظر می‌رسد. در مورد میکروارگانیسم‌هایی که فلور طبیعی بدن نیستند، بیماران باید از تماس با محل‌هایی که مناسب رشد این عوامل هستند خودداری کنند و با کنترل رطوبت و رعایت نظافت از رشد این عوامل جلوگیری نمایند. با وجود این‌که اکثر مقالات به ژنتیکی بودن پسوریازیس اشاره کرده‌اند اما تعداد معدودی از ژن‌های دخیل در این بیماری شناخته شده‌اند. بنابراین لازم است که مطالعات بیشتری در این زمینه صورت گیرد. علی‌رغم این‌که DNA بعضی از عوامل میکروبی در خون افراد مبتلا به پسوریازیس ردیابی شده است، اما هنوز نقش DNA این میکروارگانیسم‌ها در پاتوژنز پسوریازیس مشخص نمی‌باشد. بنابراین پیشنهاد می‌شود مطالعاتی در این زمینه صورت گیرد و اثر DNA عوامل میکروبی در تکثیر لنفوسیت‌ها، سلول‌های T و ترشح سیتوکاین‌های مختلف و مهاجرت سلول‌های ایمنی بررسی شود.

انتروکوکوس فکالیس و سودوموناس آئروژینوزا از عوامل میکروبی هستند که انسان‌ها در معرض تماس مکرر با آن‌ها هستند. ولی تعداد مطالعات صورت گرفته در مورد نقش این عوامل میکروبی بسیار اندک است، و مکانیسم احتمالی آن‌ها در ایجاد یا تشدید پسوریازیس ناشناخته است. بنابراین لازم است که مطالعاتی در این مورد صورت گیرد. انتروتوکسین‌های استافیلوکوک اورئوس از مقاوم‌ترین سموم شناخته شده می‌باشند ولی نقش آن‌ها در پسوریازیس به طور کامل شناخته شده نیست. بنابراین پیشنهاد می‌شود که مطالعاتی در این زمینه صورت گیرد. MSCRAMM مولکول‌هایی هستند که در سطح بعضی از عوامل میکروبی شناسایی شده‌اند. این مولکول‌ها با اتصال به پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی مانند فیبرینوژن، فیبرونکتین و کلاژن باعث کلونیزاسیون عوامل میکروبی در بدن می‌شوند؛ از این رو پیشنهاد می‌شود که نقش MSCRAMM در تأثیر عوامل میکروبی در پسوریازیس بررسی شود. Toll-like receptors (TLRs) به وسیله تعداد زیادی از سلول‌های پوست بیان می‌شوند و نقش مهمی در شناسایی ترکیبات میکروبی و شروع واکنش‌های ایمنی پوست دارند؛ لذا بررسی نقش این رسپتورها در بیماری پسوریازیس پیشنهاد می‌شود.

References

1. Traub M, Marshall K. Psoriasis-Pathophysiology, Conventional, and Alternative Approaches to Treatment. Altern Med Rev 2007; 12(4): 319-330.
2. Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. Ann Rheum Dis 2005; 64 (Suppl 2): ii18-23; discussion ii 24-25.
3. Raychaudhury SP. Recent advances in psoriasis: bench to bedside. Indian J Dermatol 2010; 55 (2): 150.
4. Richardson SK, Gelfand JM. Update on the natural history and systemic treatment of psoriasis. Adv Dermatol 2008; 24: 171-196.
5. Dogra S, Yadav S. Psoriasis in India: Prevalence and pattern. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2010; 76(6): 595-601.
6. Piskin S, Gurkok F, Ekuklu G, Senol M. Serum lipid level in Psoriasis. Yonsei Med J 2003; 44(1): 24-26.

7. Farber EM, McClintock RP Jr. A current review of psoriasis. Calif Med 1968; 108(6): 440-457.
8. Farber EM, Peterson JB. Variations in the natural history of psoriasis. Calif Med 1961; 95: 6-11.
9. Gånemo A, Wahlgren CF, Svensson Å. Quality of life and clinical features in Swedish children with psoriasis. Pediatr Dermatol 2011; 28(4): 375-379.
10. Neimann AL, PorterSB, Gelfand JM. The epidemiology of psoriasis. Expert Rev Dermatol 2006; 1(1): 63-75.
11. Farber EM, Grauer F, Zaruba F. Racial incidence of psoriasis. Cesk Dermatol 1965; 40(5): 289-297.
12. Shelley WB. Birch pollen and aspirin psoriasis. A study in salicylate hypersensitivity. JAMA 1964; 189: 985-988.
13. Steinberg AG, Becker SW Jr, Fitzpatrick TB, Kierland RR. Genetic and statistical study of psoriasis. Am J Hum Genet 1951; 3(3): 267-281.
14. Arora MK, Seth S, Seth M. High cardiovascular risk in patients with psoriasis. IJPBS 2011; 2(1): 155-160 2011; 2(1): 155-160.
15. Elder JT, Nair RP, Guo SW, Henseler T, Christophers E, Voorhees JJ. The genetics of psoriasis. Arch Dermatol 1994; 130(2): 216-224.
16. Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. Clin Exp Dermatol 2001; 26(4): 321-325.
17. Reich K, Hüffmeier U, König IR, Lascorz J, Lohmann J, Wendler J, et al. TNF polymorphisms in psoriasis: association of psoriatic arthritis with the promoter polymorphism TNF*-875 independent of the PSORS1 risk allele. Arthritis Rheum 2007; 56(6): 2056-2064.
18. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, Callis KP, et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. Am J Hum Genet 2007; 80(2): 273-290.
19. Berth-Jones J. Psoriasis. Medicine 2009; 37(5): 235-241.
20. Liu Y, Krueger JG, Bowcock AM. Psoriasis: genetic associations and immune system changes. Genes Immun 2007; 8(1): 1-12.
21. Kastelan M, Gruber F, Cecuk E, Kerhin-Brkljacić V, Brkljacić-Surkalović L, Kastelan A. Analysis of HLA antigens in Croatian patients with psoriasis. Acta Derm Venereol Suppl 2000; 211: 12-13.
22. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. Clin Exp Dermatol 2000; 25(2): 107-110.
23. Waldman A, Gilhar A, Duek L, Berdicevsky I. Incidence of Candida in psoriasis - a study on the fungal flora of psoriatic patients. Mycoses 2002; 44(3-4): 77-81.
24. Norrlind R. Significance of infections in the origins of psoriasis. Acta Rheumatol Scand 1955; 1(2): 135-144.
25. Taheri Sarvtin M, Hajheydari Z, Hedayati MT. A Review on the Role of Fungi in Atopic Dermatitis. Mazand Univ Med Sci 2012; 22(87): 115-137 (Persian).
26. Hedayati MT, Khosravi AR, Moazeni SM, Mansouri P. Identification of allergen components of Pityrosporum ovale by immunoblotting technique. Mazand Univ Med Sci 1998; 8(19): 18-23 (Persian).
27. Hedayati MT, Moazeni SM, Khosravi AR, Mansouri P. Identification of allergen components of Pityrosporum ovale by immunoblotting technique. Mazand Univ Med Sci 1999; 8(19): 18-23.

28. Rivolta S. Parasiti vegetali. In: Di Giulio. Speirani F, (ed). 1St ed. Torino: 1873. p. 469-471.
29. Shokohi T, Hajheidari Z, Barzgar A, Hashemi Sooteh MB, Hedayati MT, Aghili R, et al. Identification of Malassezia Species isolated from patients with pityriasis versicolor and seborrhoeic dermatitis by PCR-RFLP. Mazand Univ Med Sci 2008; 18(66): 51-62. (Persian).
30. Gupta AK, Kohli Y, Faergemann J, Summerbell RC. Epidemiology of Malassezia yeasts associated with pityriasis versicolor in Ontario, Canada. Med Mycol 2001; 39(2): 199-206.
31. Hedayati MT, Hajheydari Z, Hajjar F, Ehsani A, Shokohi T, Mohammadpour R. Identification of Malassezia species isolated from Iranian seborrhoeic dermatitis patients. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2010; 14(1): 63-68.
32. Faergemann J, Aly R, Maibach HI. Quantitative variations in distribution of Pityrosporum orbiculare on clinically normal skin. Acta Derm Venereol 1983; 63(4): 346-348.
33. Farr PM, Krause LB, Marks JM, Shuster S. Response of scalp psoriasis to oral ketoconazole. Lancet 1985; 2(8461): 921-922.
34. Rosenberg EW, Belew PW. Improvement of psoriasis of the scalp with ketoconazole. Arch Dermatol 1982; 118(6): 370-371.
35. Prohic A. Identification of Malassezia species isolated from scalp skin of patients with psoriasis and healthy subjects. Acta Dermatovenerol Croat 2003; 11(1): 10-16.
36. Zomorodian K, Mirhendi H, Tarazooie B, Zeraati H, Hallaji Z, Balighi K. Distribution of Malassezia species in patients with psoriasis and healthy individuals in Iran. J Cutan Pathol 2008; 35(11): 1027-1031.
37. Amaya M, Tajima M, Okubo Y, Sugita T, Nishikawa A, Tsuboi R. Molecular analysis of Malassezia microflora in the lesional skin of psoriasis patients. J Dermatol 2007; 34(9): 619-624.
38. Hernández Hernández F, Méndez Tovar LJ, Bazán Mora E, Arévalo López A, Valera Bermejo A, López Martínez R. Species of Malassezia associated with various dermatose and healthy skin in the Mexican population. Rev Iberoam Micol 2003; 20(4): 141-144.
39. Lober CW, Belew PW, Rosenberg EW, Bale G. Patch tests with killed sonicated microflora in patients with psoriasis. Arch Dermatol 1982; 118(5): 322-325.
40. Elewski B. Does Pityrosporum ovale have a role in psoriasis? Arch Dermatol 1990; 126(8): 1111-1112.
41. Bunse T, Mahrle G. Soluble Pityrosporum-derived chemoattractant for polymorphonuclear leukocytes of psoriatic patients. Acta Derm Venereol 1996; 76(1): 10-12.
42. Mathov I, Plotkin L, Abatangelo C, Galimberti R, Squiquera L, Leoni J. Antibodies from patients with psoriasis recognise N-acetyl-glucosamine terminals in glycoproteins from Pityrosporum ovale. Clin Exp Immunol 1996; 105(1): 79-83.
43. Baker BS, Powles A, Garioch JJ, Hardman C, Fry L. Differential T-cell reactivity to the round and oval forms of Pityrosporum in the skin of patients with psoriasis. Br J Dermatol 1997; 136(3): 319-325.
44. Squiquera L, Galimberti R, Morelli L, Plotkin L, Milicich R, Kowalckzuk A, et al. Antibodies to proteins from Pityrosporum ovale in the sera from patients with psoriasis. Clin Exp Dermatol 1994; 19(4): 289-293.
45. Liang YS, Wen HQ, Xiao R. Serum levels of antibodies for IgG, IgA, and IgM against the

fungi antigen in psoriasis vulgaris. Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao 2003; 28(6): 638-640.

46. Baroni A, Orlando M, Donnarumma G, Farro P, Iovene MR, Tufano MA, et al. Tolllike receptor 2 (TLR2) mediates intracellular signalling in human keratinocytes in response to Malassezia furfur. Arch Dermatol Res 2006; 297(7): 280-288.
47. Kanda N, Tani K, Enomoto U, Nakai K, Watanabe S. The skin fungus-induced Th1- and Th2-related cytokine, chemokine and prostaglandin E2 production in peripheral blood mononuclear cells from patients with atopic dermatitis and psoriasis vulgaris. Clin Exp Allergy 2002; 32(8): 1243-1250.
48. Baroni A, Perfetto B, Paoletti I, Ruocco E, Canozo N, Orlando M, and et al. Malassezia furfur invasiveness in a keratinocyte cell line (HaCat): effects on cytoskeleton and on adhesion molecule and cytokine expression. Arch Dermatol Res 2001; 293(8): 414-419.
49. Baroni A, Paoletti I, Ruocco E, Agozzino M, Tufano MA, Donnarumma G. Possible role of Malassezia furfur in psoriasis: modulation of TGF-beta1, integrin, and HSP70 expression in human keratinocytes and in the skin of psoriasis-affected patients. J Cutan Pathol 2004; 31(1): 35-42.
50. Taheri Sarvtin M, Kordbacheh P, Ayatollahi Mosavi SA. Study on prevalence of oral candidiasis in persons using removable denture. Proceeding of the 5th International & 10th national Congress on Quality Improvment in Clinical Labratory. 2012 April 23-26.
51. Hedayati MT, Badali H, Vasheghani F, Aghili SR, Mohammadpour RA. Immunoblotting analysis of sera from patients with acute and chronic vaginitis for IgE and IgG antibodies against Candida Albicans. Mazand Univ Med Sci 2004; 14(43): 24-17 (Persian).
52. Taheri Sarvtin M, Zand Parsa A, Kordbacheh P, Hashemi SJ, Mahmoudi M, Daie R. The comparison of oral candida flora in smokers and non-smokers. Arak Univ Med Sci 2010; 13(1): 78-82 (Persian).
53. Leung DY, Walsh P, Giorno R, Norris DA. A potential role for superantigens in the pathogenesis of psoriasis. J Invest Dermatol 1993; 100(3): 225-228.
54. Henseler T, Tausch I. Mycoses in patients with psoriasis or atopic dermatitis. Mycoses 1997; 40 (Suppl 1): 22-28.
55. Wachowiak M, Stryker GV, Marr J, Bock HH, Fleisher MS. The occurrence of monilia in relation to psoriasis. Arch Derm Syphilol 1929; 19(5): 713-731.
56. Hänel H, Menzel I, Holzmann H. High phospholipase A-activity of Candida albicans isolated from the intestine of psoriatic patients. Mycoses 1988; 31(9): 451-453.
57. Duvic M, Reisman M, Finley V, Rapini R, DiLuzio NR, Mansell PW. Glucan-induced keratoderma in acquired immunodeficiency syndrome. Arch Dermatol 1987; 123(6): 751-756.
58. Buslau M, Hänel H, Holzmann H. The significance of yeasts in seborrheic eczema. Hautarzt 1989; 40(10): 611-613.
59. Rezaei A, Shah Moradi Z, Siadat AH, Asilian A. Investigation of the association between Psoriasis and oral Candida Albicans. Arak Univ Med Sci 2004; 7(26): 34-38 (Persian).
60. Senff H, Bothe C, Busacker J, Reinel D. Studies on the yeast flora in patients suffering from psoriasis capillitii or seborrhoic dermatitis of the scalp. Mycoses 1990; 33(1): 29-32.

61. Fakhr Mousavi N, Mansouri P. Frequency of yeasts and precipitating antibodies against Candida Albicans and Pityrosporum Ovale in patients with scalp psoriasis. Army Univ Med Sci 2007; 5(2): 1257-1260 (Persian).
62. Schwartz JJ, Myskowski PL, Chu F, White M. Fluconazole for HIV-associated psoriasiform dermatitis. Presented at the American Academy of Dermatology; 1992; San Francisco, Calif.
63. Cormane RH. Immunopathology of psoriasis. Arch Dermatol Res 1981; 270(2): 201-215.
64. Aso K, Orenberg EK, Farber EM. Reduced epidermal cyclic AMP accumulation following prostaglandin stimulation: Its possible role in the pathophysiology of psoriasis. J Invest Dermatol 1975; 65(4): 375-378.
65. Bar-Eli M, Gallily R, Cohen HA, Wahba A. Monocyte function in psoriasis. J Invest Dermatol 1979; 73(2): 147-149.
66. https://www.inspire.com/groups/talk-psoriasis/discussion/psoriasis-candida-and-microorganism-link. Accessed October 22, 2012. ؟
67. Kotnik V. Complement in skin diseases. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat 2011; 20(1): 3-11.
68. Seebacher C. Candida in dermatology. Mycoses 1999; 42(Suppl1): 63-67.
69. Macias ES, Pereira FA, Rietkerk W, Safai B. Superantigens in dermatology. J Am Acad Dermatol 2011; 64(3): 455-472.
70. Kaur R, Kashyap B, Bhalla P. Onychomycosis-epidemiology, diagnosis and management. Indian J Med Microbiol 2008; 26(2): 108-116.
71. Taheri Sarvtin M, Shokohi T, Hedayati MT, Afsarian MH, Mousavi B, mosayebi A. Study on prevalence of onycomycosis in patients refered to Toba clinic in Sari. Proceeding of the 2th Annual Student-Rsearch congress of Mazandaran University of Medical Sciences; 2011 Feb 7-9; Sari, Iran. Sari: Mazandaran university of medical sciences; 2011.
72. Murray SC, Dawber RP. Onychomycosis of toenails: orthopaedic and podiatric considerations. Australas J Dermatol 2002; 43(2): 105-112.
73. Solovăstru LG, Vâță D. Fungal infections and nail psoriasis. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi 2009; 113(4): 1083-1088.
74. Natarajan V, Nath AK, Thappa DM, Singh R, Verma SK. Coexistence of onychomycosis in psoriatic nails: a descriptive study. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2010; 76(6): 723.
75. Kaçar N, Ergin S, Ergin C, Erdogan BS, Kaleli I. The prevalence, aetiological agents and therapy of onychomycosis in patients with psoriasis: a prospective controlled trial. Clin Exp Dermatol 2007; 32(1): 1-5.
76. Larsen GK, Haedersdal M, Svejgaard EL. The prevalence of onychomycosis in patients with psoriasis and other skin diseases. Acta Derm Venereol 2003; 83(3): 206-209.
77. Stander H, Stander M, Nolting A. Haufigkeit des Pilzbefalles bei Nagelpsoriasis. Hautarzt 2001; 52(5): 418-422.
78. Shemer A, Trau H, Davidovici B, Grunwald MH, Amichai B. Onychomycosis in psoriatic patients-rationalization of systemic treatment. Mycoses 2010; 53(4): 340-343.
79. Arreaza F, Urrestarazu MI. Mycotic and bacterial flora in patients with nail disorders. Med Cutan Ibero Lat Am 1988; 16(4): 285-290.
80. Hamnerius N, Berglund J, Faergemann J. Pedal dermatophyte infection in psoriasis. Br J Dermatol 2004; 150(6): 1125-1128.

81. Szepes E. Mycotic infections of psoriatic nails. Mykosen 1986; 29(2): 82-84.
82. Pawlaczyk M, Rokowska A, Chmielewska I, Janicka D, Gutowska-Ryters A. Does onychomycosis more frequently affect patients suffering from psoriasis? Mikol Lek 2006; 13(1): 82.
83. Götz H, Patiri C, Hantschke D. Problem of dermatomycosis in automobile drivers. Mykosen 1974; 17(12): 373-377.
84. Benedetti P, Rassu M, Branscombe M, Sefton A, Pellizzer G. Gemella morbillorum: an underestimated aetiology of central nervous system infection? J Med Microbiol 2009; 58(12): 1652-1556.
85. Wozniak A, Rojas P, Rodríguez C, Undabarrena A, Garate C, Riedel I, et al. M-protein gene-type distribution and hyaluronic acid capsule in group A Streptococcus clinical isolates in Chile: association of emm gene markers with csrR alleles. Epidemiol Infect 2012; 140(7): 1286-1295.
86. Fiedler T, Sugareva V, Patenge N, Kreikemeyer B. Insights into Streptococcus pyogenes pathogenesis from transcriptome studies. Future Microbiol 2010; 5(11): 1675-1694.
87. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. Arch Dermato 1992; 128(1): 39-42.
88. Munz OH, Sela S, Baker BS, Griffiths CE, Powles AV, Fry L. Evidence for the presence of bacteria in the blood of psoriasis patients. Arch Dermatol Res 2010; 302(7): 495-598.
89. Kim SK, Kang HY, Kim YC, Lee ES. Clinical comparison of psoriasis in Korean adults and children: correlation with serum anti-streptolysin O titers. Arch Dermatol Res 2010; 302(4): 295-299.
90. Pérez-Lorenzo R, Zambrano-Zaragoza JF, Moo-Castillo K, Luna-Vázquez DL, Ruiz-Guillermo L, García-Latorre E. IgG class antibodies to heat shock-induced streptococcal antigens in psoriatic patients. Int J Dermatol 2003; 42(2): 110-115.
91. Gudjonsson JE, Thorarinsson AM, Sigurgeirsson B, Kristinsson KG, Valdimarsson H. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. Br J Dermatol 2003; 149(3): 530-534.
92. Winfield JM. Psoriasis as a sequel to acute inflammation of the tonsils: clinical note. J Cutan Dis 1916; 34: 441 -443.
93. Tervaert WC, Esseveld H. A study of the incidence of haemolytic streptococci in the throat in patients with psoriasis vulgaris with reference to their role in the pathogenesis of this disease. Dermatologica 1970; 140(5): 282-290.
94. Wardrop P, Weller R, Marais J, Kavanagh G. Tonsillitis and chronic psoriasis. Clin Otolaryngol Allied Sci 1998; 23(1): 67-68.
95. Noah PW. The role of microorganisms in psoriasis. Semin Dermatol 1990; 9(4): 269-276.
96. Rasi A, Pour-Heidari N. Association between plaque-type psoriasis and perianal streptococcal cellulitis and review of the literature. Arch Iran Med 2009; 12(6): 591-594.
97. Passàli D, Lauriello M, Passàli GC, Passàli FM, Bellussi L. Group A streptococcus and its antibiotic resistance. Acta Otorhinolaryngol Ital 2007; 27(1): 27-32.
98. Osterlund A, Popa R, Nikkila T, Scheynius A, Engstrand L. Intracellular reservoir of Streptococcus pyogenes in vivo: a possible explanation for recurrent pharyngotonsillitis. Laryngoscope 1997; 107(5): 640-647.

99. Molinari G, Chhatwal GS. Streptococcal invasion. Curr Opin Microbiol 1999; 2(1): 56-61.
100. Rantakokko K, Rimpilainen M, Uksila J, Jansèn C, Luukkainen R, Toivanen P. Antibodies to streptococcal cell wall in psoriatic arthritis and cutaneous psoriasis. Clin Exp Rheumatol 1997; 15(4): 399-404.
101. Nyfors A, Rasmussen PA, Lemholt K, Eriksen B. Improvement of recalcitrant psoriasis vulgaris after tonsillectomy. J Laryngol Otol 1976; 90(8): 789-94.
102. Hone SW, Donnelly MJ, Powell F, Blayney AW. Clearance of recalcitrant psoriasis after tonsillectomy. Clin Otolaryngol Allied Sci 1996; 21(6): 546-547.
103. Leung DY, Gately M, Trumble A, Ferguson-Darnell B, Schlievert PM, Picker LJ. Bacterial superantigens induce T cell expression of the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen, via stimulation of interleukin-12 production. J Exp Med 1995; 181(2): 747-753.
104. Leung DY, Travers JB, Giorno R, Norris DA, Skinner R, Aelion J, et al. Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis. J Clin Invest 1995; 96(5): 2106-2112.
105. Menssen A, Trommler P, Vollmer S, Schendel D, Albert E, Gürtler L, et al. Evidence for an antigen-specific cellular immune response in skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. J Immunol 1995; 155(8): 4078-4083.
106. Brown DW, Baker BS, Ovigne JM, Hardman C, Powles AV, Fry L. Skin CD4+ T cells produce interferon-gamma in vitro in response to streptococcal antigens in chronic plaque psoriasis. J Invest Dermatol 2000; 114(3): 576-580.
107. Brown DW, Baker BS, Ovigne JM, Fischetti VA, Hardman C, Powles AV, et al. Non-M protein(s) on the cell wall and membrane of group A streptococci induce(s) IFN-gamma production by dermal CD4+ T cells in psoriasis. Arch Dermatol Res 2001; 293(4): 165-170.
108. Baker BS, Ovigne JM, Fischetti VA, Powles A, Fry L. Selective response of dermal Th-1 cells to 20-50 kDa streptococcal cell wall proteins in chronic plaque psoriasis. Scand J Immunol 2003; 58(3): 335-341.
109. Kloos WE, Bannerman TL. Update on clinical significance of coagulase-negative staphylococci. Clin Microbiol Rev 1994; **7**(1): 117-140.
110. Harris LG, Foster SJ, Richards RG. An introduction to Staphylococcus aureus, and techniques for identifying and quantifying S. aureus adhesins in relation to adhesion to biomaterials: review. Eur Cell Mater 2002; 31(4): 39-60.
111. Shockman GD, Barrett JF. Structure, function, and assembly of cell walls of gram-positive bacteria. Annu Rev Microbiol 1983; 37: 501-527.
112. Thakker M, Park JS, Carey V, Lee JC. Staphylococcus aureus serotype 5 capsular polysaccharide is antiphagocytic and enhances bacterial virulence in a murine bacteremia model. Infect Immun 1998; 66(11): 5183-5189.
113. Elek S. Experimental staphylococcal infections in the skin of man. Ann N Y Acad Sci 1956; 65(3): 85-90.
114. Tomi NS, Kränke B, Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. J Am Acad Dermatol 2005; 53(1): 67-72.

115. Ajib R, Janbazian L, Rahal E, Matar GM, Zaynoun S, Kibbi AG, et al. HLA allele associations and V-beta T-lymphocyte expansions in patients with psoriasis, harboring toxin-producing Staphylococcus aureus. J Biomed Biotechnol 2005; 2005(4): 310-315.
116. Baker BS, Laman JD, Powles A, van der Fits L, Voerman JS, Melief MJ, et al. Peptidoglycan and peptidoglycan-specific Th1 cells in psoriasis skin lesions. Pathol 2006; 209(2): 174-181.
117. Noble WC, Savin JA. Carriage of Staphylococcus aureus in psoriasis. Br Med J 1968; 1(5589): 417-418.
118. Marples RR, Heaton CL, Kligman AM. Staphylococcus aureus in psoriasis. Arch Dermatol 1973; 107(4): 568-570.
119. Foster TJ, McDevitt D. Surface-associated proteins of Staphylococcus aureus: their possible roles in virulence. FEMS Microbiol Lett 1994; 118(3): 199-205.
120. Patti JM, Allen BL, McGavin MJ, Höök M. MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues. Annu Rev Microbiol 1994; 48: 585-617.
121. Travers JB, Hamid QA, Norris DA, Kuhn C, Giorno RC, Schlievert PM, et al. Epidermal HLA-DR and the enhancement of cutaneous reactivity to superantigenic toxins in psoriasis. J Clin Invest 1999; 104(9): 1181-1189.
122. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Peripheral blood mononuclear cell proliferative response against staphylococcal superantigens in patients with psoriasis arthropathy. Eur J Dermatol 1999; 9(1): 17-21.
123. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Clinical analysis of staphylococcal superantigen hyper-reactive patients with psoriasis vulgaris. Eur J Dermatol 1998; 8(5): 325-329.
124. Tada Y, Asahina A, Takekoshi T, Kishimoto E, Mitsui H, Saeki H, et al. Interleukin 12 production by monocytes from patients with psoriasis and its inhibition by ciclosporin A. Br J Dermatol 2006; 154(6): 1180-1183.
125. Ezepchuk YV, Leung DY, Middleton MH, Bina P, Reiser R, Norris DA. Staphylococcal toxins and protein A differentially induce cytotoxicity and release of tumor necrosis factor-alpha from human keratinocytes. J Invest Dermatol 1996; 107(4): 603-609.
126. Hardie JM, Whiley RA. Classification and overview of the genera Streptococcus and Enterococcus. Soc Appl Bacteriol Symp Ser 1997; 26: 1s-11s.
127. Robinson MM. The relationship of streptococcus fecalis to psoriasis. J Invest Dermatol 1953; 20(6): 455-459.
128. Kayaoglu G, Ørstavik D. Virulence factors of Enterococcus faecalis: relationship to endodontic disease. Crit Rev Oral Biol Med 2004; 15(5): 308-320.
129. Swartz JH. Possible interrelation of psoriasis and streptococcus fecalis. N Engl J Med 1945; 233: 296-297.
130. Noah PW. The role of microorganisms in psoriasis. Semin Dermatol 1990; 9(4): 269-276.
131. Jappe U. Superantigens and their association with dermatological inflammatory diseases: facts and hypotheses. Acta Derm Venereol 2000; 80(5): 321-328.
132. King EO, Ward MK, Raney DE. Two simple media for the demonstration of pyocyanin and fluorescin. J Lab Clin Med 1954; 44 (2): 301-307.
133. Highsmith AK, Le PN, Khabbaz RF, Munn VP. Characteristics of Pseudomonas aeruginosa

Isolated from Whirlpools and Bathers. Infect Control 1985 6(10): 407-412.

134. Pollack M. The virulence of Pseudomonas aeruginosa. Rev Infect Dis 1984; 6(Suppl 3): S 617-26.

135. Levy D, Bens M, Craun G, Calderon R, Herwaldt B. Surveillance for Waterborne-Disease Outbreaks-United States, 1995-1996. MMWR CDC Surveill Summ 1998; 47(5): 1-34.

136. Sacquépée M, Rouleau V, Cantin JF, Quirin N, Doussy Y, Valéry JC, et al. Active WHO class IV lupus nephritis in a patient treated with etanercept for a psoriasic arthritis. Nephrol Ther 2010; 6(6): 537-540.

137. Binmadi NO, Jham BC, Meiller TF, Scheper MA. A case of a deeply fissured tongue. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2010; 109(5): 659-663.

138. Sakata S, Howard A. Pseudomonas chloronychia in a patient with nail psoriasis. Med J Aust 2007; 186(8): 424.

139. Legaard PK, LeGrand RD, Misfeldt ML. The superantigen Pseudomonas exotoxin A requires additional functions from accessory cells for T lymphocyte proliferation. Cell Immunol 1991; 135(2): 372-382.

140. Cho SH, Strickland I, Boguniewicz M, Leung DY. Fibronectin and fibrinogen contribute to the enhanced binding of Staphylococcus aureus to atopic skin. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(2): 269-274.

141. Pivarcsi A, Bodai L, Réthi B, Kenderessy-Szabó A, Koreck A, Széll M, and et al. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. Int Immunol 2003; 15(6): 721-730.