

## بررسی عملکرد فاگوسیتیک و سطح اینترفرون گامای سرم حجاج ایرانی در قبل و بعد از سفر حج تمتع

دکترسید منصور رضوی<sup>۱</sup>، دکتر سهیلا دبیران<sup>۲</sup>، دکتر حمید رضا محمودی<sup>۳</sup>، دکتر حسین ضیائی اردکانی<sup>۴</sup>، دکتر احمد مسعود<sup>۴\*</sup>

<sup>۱</sup> گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۲</sup> گروه چشم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

<sup>۳</sup> پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

<sup>۴</sup> گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

### چکیده

**سابقه و هدف:** بیماری‌های تنفسی به خصوص عفونت‌های ویروسی تعداد زیادی از زائرین خانه خدا را مبتلا می‌سازند. بررسی عملکرد فاگوسیتی و سطح اینترفرون گاما می‌تواند به طور غیر مستقیم ما را در تایید یا رد دخالت عفونت‌ها در فرآیند گرفتاری تنفسی حجاج راهنمایی نماید. این پژوهش به منظور تعیین عملکرد فاگوسیتوز نوتروفیل‌ها و وضعیت اینترفرون گاما در بین زائرین خانه خدا انجام گرفت.

**روش بررسی:** در این مطالعه طولی، نمونه خون ۱۳۰ زائر داوطلب، قبل از عزیمت و به فاصله ۳ هفته پس از بازگشت از سفر حج اخذ گردید و نتایج آزمایشات قبل و بعد با یکدیگر مقایسه شد. جهت بررسی عمل فاگوسیت‌ها از آزمایش NBT (Nitroblue Tetrazolium Reduction Test) با روش Chemiluminescence و جهت بررسی سطح اینترفرون گاما از روش الایزا استفاده شد. داوطلبین در طول سفر پیگیری شدند و در صورت ابتلا به هر نوع بیماری تنفسی مشخصات بیماری‌شان ثبت می‌گردید. داده‌ها با آزمون کای‌دو و با استفاده از نرم افزار spss v12 تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** میزان اینترفرون گاما قبل از سفر  $4/1 \pm 6$  پیکوگرم در میلی‌لیتر بود که پس از سفر به  $5/2 \pm 5/1$  پیکوگرم در میلی‌لیتر رسید ( $NS$ ). درصد NBT قبل و بعد از سفر حج به ترتیب  $90/4 \pm 4/3$  و  $87/7 \pm 4/3$  درصد بود ( $p < 0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** تغییرات معنی‌دار NBT و افزایش اینترفرون گاما وجود یک فرآیند عفونی را در بین زائرین خانه خدا تایید می‌کنند. **واژگان کلیدی:** حج، گرفتاری تنفسی، تست نیتروبلوتترازولیموم، اینترفرون گاما.

### مقدمه

این موسم در بین زائرین رایج می‌شود، عفونت‌های تنفسی است که تا ۷۰ درصد زائرین را مبتلا می‌نماید (۴، ۵). چرا زائرین با نسبت این‌چنین بالایی به گرفتاری‌های تنفسی مبتلا می‌شوند؟ آیا اصولاً این گرفتاری‌ها ناشی از تاثیر عوامل عفونی هستند یا عوامل دیگری نظیر آلرژی، سموم استنشاقی یا سرکوب ایمنی به علت استرس در بروز این بیماری‌ها نقش دارند؟ این‌ها سوالات اساسی هستند که باید به آن‌ها پاسخ گفت.

حج تمتع یکی از آداب مذهبی مسلمانان است که سالی یک بار و در کشور عربستان سعودی انجام می‌شود و شهرهای مکه و مدینه در این کشور سالانه میزبان بیش از ۲ میلیون زائر از ۱۴۰ کشور جهان می‌باشند (۲، ۱). سهم زائرین ایرانی در سال‌های اخیر بیش از ۱۰۰۰۰۰ نفر بوده است (۳). شایع‌ترین بیماری که در

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده پزشکی، گروه ایمونولوژی  
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۱/۲۲  
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۸/۱/۵

در ابتدا ۲۱۰ داوطلب در زمان عزیمت وارد مطالعه شدند، اما در زمان بازگشت تنها ۱۳۰ نفر که امکان مقایسه صحیح آنها در قبل و بعد از زیارت وجود داشت در تحلیل نهایی وارد شدند. داوطلبین درست قبل از عزیمت به کشور عربستان سعودی توسط پزشکان کاروان‌ها مورد معاینه قرار می‌گرفتند و آنهایی که فاقد هر گونه بیماری، علامت یا شکایت تنفسی آزار دهنده حاد یا مزمن با هر علت بودند، در مطالعه وارد می‌شدند. از داوطلبین در هنگام خروج از کشور، در فرودگاه نمونه‌گیری به عمل می‌آمد و نمونه‌ها بلافاصله و بدون فوت وقت، جهت انجام آزمایشات به آزمایشگاه ارسال می‌شدند.

در طول سفر که حدود یک ماه به طول می‌انجامید، داوطلبین توسط پزشک کاروان خود مرتب مورد پایش قرار می‌گرفتند و در صورت بروز هر گونه علائم و نشانه‌های گرفتاری تنفسی به مرکز پزشکی حج معرفی می‌شدند. افراد معرفی شده، در مرکز پزشکی مجدداً توسط دو پزشک (یک پزشک عمومی و یک پزشک متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری) مورد معاینه قرار گرفته و علائم و نشانه‌های آنان ثبت می‌شد و بدین صورت موارد مبتلا به هرگونه بیماری، علامت یا شکایت حاد تنفسی با هر علت، مشخص و ثبت می‌شدند. ۳ هفته پس از سفر، از همه داوطلبین شامل آنهایی که بیمار شده یا نشده بودند، در مرکز پزشکی حج دعوت به عمل آمد و از آنها نمونه دوم تهیه گردید. علت انتخاب زمان ۳ هفته بعد از بازگشت از سفر برای انجام تست‌های بعد از مواجهه، بیشتر موانع اجرایی بود.

جهت بررسی عمل فاگوسیت‌ها از آزمایش NBT (Nitroblue Tetrazolium Reduction Test) — روش Chemiluminescence و جهت بررسی سطح اینترفرون گاما از روش الیزا استفاده شد.

تحلیل داده‌ها با کمک نرم‌افزار آماری SPSS v.12 و به وسیله آزمون t زوجی و آزمون غیرپارامتریک Wilcoxon در مواردی که توزیع داده‌ها نرمال نبود، انجام شد.

### یافته‌ها

از ۱۳۰ زائر مورد بررسی، ۹۴ نفر آنها مرد با میانگین سنی ۴۷ سال و ۳۶ نفرشان زن با میانگین سنی ۴۸/۶ سال بودند. ۱۱۸ نفر (۹۰/۷ درصد) به یک یا چند نوع گرفتاری تنفسی مبتلا شدند و ۱۲ نفرشان (۹/۳ درصد) فاقد بیماری، علامت یا شکایت آزار دهنده تنفسی در طول مسافرت بودند.

میزان اینترفرون گاما قبل از سفر  $4/8 \pm 6$  پیکوگرم در میلی‌لیتر بود که پس از سفر به  $5/2 \pm 5/8$  پیکوگرم در میلی‌لیتر رسید و اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. درصد NBT قبل و بعد از سفر

مطالعات متعددی با شیوه‌های اختصاصی به نقش عوامل عفونی در ایجاد گرفتاری‌های تنفسی در زائرین اشاره کرده‌اند (۱، ۲، ۱۳-۴). زائرین خانه خدا به علل مختلفی نظیر تراکم جمعیت، تغییر در شیوه زندگی، تغییر در عادات غذایی، تغییرات آب و هوا، دوری از خانواده و وطن، فعالیت‌های بدنی و خستگی دچار "استرس" می‌شوند (۳) و مشاهدات نیز وجود تنش‌های جسمی و روانی را در بین زائرین تایید می‌کنند. از طرفی مطالعات متعدد، نقش استرس را در سرکوب سیستم ایمنی و بروز عفونت‌ها نشان داده‌اند. (۱۰-۶). استرس می‌تواند موجب تخریب عملکرد فاگوسیتیک ماکروفاژها (۶) و اختلال عملکرد پلی‌مورفونوکلیت‌ها و مونوسیت‌ها شود (۱۰-۸) و بدین طریق زمینه برای بروز عفونت‌ها مساعد شود. لذا ارزیابی عملکرد نوتروفیل‌ها می‌تواند ما را به طور غیرمستقیم در تایید یا رد دخالت عفونت‌ها راهنمایی نماید.

برای ارزیابی فعالیت فاگوسیتیک سلول‌های پلی‌مورفونوکلیت، استفاده از تست NBT مفیداست (۱۱). از طرفی، آمیختن پلی‌مورفونوکلیت‌ها با اینترفرون گامای انسانی به طور بارزی توانایی آنها را برای فاگوسیتوز بالا می‌برد (۱۲). بررسی میزان اینترفرون گاما می‌تواند ما را در ارزیابی وضعیت ایمنی حجاج و نیز تایید یا رد دخالت عفونت‌ها کمک کند. لذا در این مطالعه دو مارکر عفونت یعنی تست NBT و سطح اینترفرون گاما در سرم زائرین خانه خدا در قبل و بعد از سفر حج تمتع سال ۱۳۸۳ مورد بررسی قرار گرفت.

### مواد و روشها

این مطالعه به روش طولی بر روی ۱۳۰ نفر از حجاج داوطلب ایرانی انجام شد. این مقاله نتایج قسمتی از مطالعه بزرگ‌تری است که طی آن ۷ عامل رایج ویروسی (آنفلوآنزای تایپ A و B، آدنوویروس‌ها، RSV، پارائفلوآنزای، رینوویروس‌ها و کروناویروس‌ها)، ۷ عامل باکتریایی شایع در عفونت‌های تنفسی (هموفیلوس آنفلوآنزای، بوردتلا، استرپتوکوک‌های گروه A، لژیونلا، کلامیدیا و پنوموکوک‌ها)، بیش از ۴۰ نوع قارچ محیطی و ۷ مارکر انتخابی ایمونولوژیک (ایمونوگلوبولین‌های A، M، G، E، اینترفرون گاما، اینترلوکین ۴ و تست NBT) مورد مطالعه قرار گرفتند.

زائرین داوطلبی که با کاروان‌های مختلف استان تهران از فرودگاه مهرآباد عازم شهر مکه مکرمه می‌شدند و با تشخیص پزشک کاروان، مبتلا به هیچ نوع بیماری، علامت یا شکایت تنفسی نبودند، با تکمیل فرم رضایت‌نامه وارد مطالعه می‌شدند.

**جدول ۳-** مقادیر اینترفرون گاما و NBT در حجاج مبتلا به درگیری های تنفسی در قبل و بعد از حج تمتع (n=۱۱۸)

| P- value | بعد از سفر | قبل از سفر |                        |
|----------|------------|------------|------------------------|
| ۰/۸۵     | ۵/۱±۵/۸    | ۴/۹±۶*     | اینترفرون گاما (pg/ml) |
| <۰/۰۰۱   | ۸۷/۶±۴/۳   | ۹۰/۴±۴/۲   | NBT (%)                |

\* میانگین ± انحراف معیار

### بحث

در مراسم حج تمتع، هر سال بیش از دو میلیون نفر از سراسر دنیا در کشور عربستان سعودی گرد هم می آیند (۱) و نسبت بالایی از زائرین، مبتلا به انواع رفتاری های تنفسی می شوند (۳) که عامل اصلی این رفتاری ها هنوز مورد سوال است.

اکثریت پزشکان معتقدند که علت غالب رفتاری های تنفسی حجاج عوامل عفونی هستند. مطالعات مختلف ویروس های نظیر ویروس آنفلونزای تایپ A و B، آدنوویروس ها و RSV (ویروس سن سیشیال تنفسی) و باکتری هایی از قبیل استرپتوکوک بتاهمولیتیک، گونه های هموفیلوس، لژیونلا، مایکوپلاسما و کلامیدیا پنومونیه را جزو عوامل اتیولوژیک عفونی این رفتاری ها معرفی کرده اند (۱۳-۲).

این مطالعه نشان داد که در طول سفر حج میزان اینترفرون گاما افزایش غیرمعنی داری پیدا می کند و درصد NBT به طور معنی داری کاهش می یابد. تغییرات دو شاخص موید عفونت یعنی افزایش اینترفرون گاما و اختلال عملکرد فاگوسیت ها در تست NBT در این مطالعه می تواند به نفع دخالت عوامل عفونی در رفتاری های تنفسی حجاج باشد که با مطالعات میکروبیولوژیک انجام شده قبلی انطباق دارد (۲).

عده ای دیگر از پزشکان، عوامل آلرژیک را در بروز درگیری های تنفسی دخیل می دانند. در سندی که تحت عنوان پروتکل برخورد با رفتاری های تنفسی حجاج از طرف هیئت پزشکی حج جمهوری اسلامی ایران به پزشکان کاروان ها ارائه شده است، آورده شده که ۹۰/۳ درصد پزشکان کاروان با هدف مبارزه با آلرژی برای زائرین مبتلا به رفتاری های تنفسی، کورتیکواستروئیدها به ویژه کورتیکواستروئیدهای تزریقی تجویز می کنند (۱۱). عده ای دیگر از پزشکان، استرس را در ابتلا به عفونت ها موثر می دانند.

از مهم ترین محدودیت های این مطالعه، افت قابل توجه تعداد داوطلبین بعد از بازگشت بود که با توجه به کاهش انگیزه های روانی بعد از سفر و سرگرم بودن زائرین در مراسم بازگشت، این امر قابل توجیه است. با عنایت به خلا اطلاعاتی موجود

حج به ترتیب ۹۰/۴±۴/۳ و ۸۷/۷±۴/۳ درصد بود که کاهش معنی دار آماری را نشان می داد (p<۰/۰۰۱). به عبارتی مقدار اینترفرون گاما در زائرین، بعد از سفر حج به میزان ۰/۴ یا ۸/۳ در صد افزایش داشت، ولی این افزایش معنی دار نبود، در حالی که آزمون ویلکاکسون مشخص کرد که مقادیر اندکس NBT به عنوان شاخص بررسی فاگوسیتوز تغییر آماری معنی داری را قبل و بعد از حج دارد.

**جدول ۱-** مقادیر اینترفرون گاما و NBT در سرم زائرین در قبل و بعد از حج تمتع (n=۱۳۰)

| P- value | بعد از سفر | قبل از سفر |                        |
|----------|------------|------------|------------------------|
| ۰/۵۶     | ۵/۲±۵/۸    | ۴/۸±۶*     | اینترفرون گاما (pg/ml) |
| <۰/۰۰۱   | ۸۷/۷±۴/۳   | ۹۰/۴±۴/۳   | NBT (%)                |

\* میانگین ± انحراف معیار

در ۱۲ زائر فاقد بیماری های تنفسی، میزان اینترفرون گاما در قبل و بعد از سفر حج به ترتیب ۳/۷±۵/۲ و ۶/۴±۶ میکوگرم در میلی لیتر بود (NS). NBT این افراد در قبل از سفر ۹۰/۹±۵/۳ درصد بود که بعد از سفر به ۸۸/۲±۴/۲ درصد کاهش یافت (p<۰/۰۵). این مقادیر نشان می دهد که اینترفرون گاما در زائرین غیربیمار بعد از سفر حج به میزان ۲/۷ واحد یا حدود ۷۳ درصد افزایش داشت، هر چند اختلاف معنی داری وجود نداشتند. ولی میزان NBT به طور معنی داری افزایشی را نشان داد.

**جدول ۲-** مقادیر اینترفرون گاما و NBT در حجاج غیرمبتلا به بیماری های تنفسی در قبل و بعد از سفر حج (n=۱۲)

| P- value | بعد از سفر | قبل از سفر |                        |
|----------|------------|------------|------------------------|
| ۰/۲      | ۶/۴±۶      | ۳/۷±۵/۲*   | اینترفرون گاما (pg/ml) |
| <۰/۰۰۵   | ۸۸/۲±۴/۲   | ۹۰/۹±۵/۳   | NBT (%)                |

\* میانگین ± انحراف معیار

از ۱۱۸ فردی که به نوعی مبتلا به یک یا چند نوع رفتاری تنفسی بودند، میزان اینترفرون گاما از ۴/۹±۶ میکوگرم در میلی لیتر در قبل از سفر به ۵/۱±۵/۸ میکوگرم در میلی لیتر در بعد از سفر رسید، هر چند این افزایش از نظر آماری معنی دار نبود. میزان NBT این افراد در قبل و بعد از سفر به ترتیب ۹۰/۴±۴/۳ و ۸۷/۶±۴/۳ درصد بود (p<۰/۰۰۱).

پیرامون مشکلات سلامت حجاج، شاید این محدودیت قابل اغماض باشد.

از این مطالعه نتیجه‌گیری می‌شود که با توجه به تغییرات NBT و اینترفرون گاما عفونت علت اصلی درگیری‌های تنفسی است و بهتر است در اتیولوژی گرفتاری‌های تنفسی حجاج، عفونت‌ها بیشتر مد نظر قرار گیرند و از تجویز کورتیکواستروئیدها با هدف سرکوب آلرژی که یکی از فرضیه‌های اتیولوژیک رایج برای گرفتاری‌های تنفسی حجاج است و موجب تضعیف سیستم ایمنی و تقویت فرآیند عفونت‌های تنفسی در بیماران می‌شود، خودداری شود. در ضمن پیشنهاد می‌شود بر روی تغییرات بیولوژیک و

بیوشیمیایی استرس و نقش آن در بروز یا تشدید گرفتاری‌های تنفسی زایرین پژوهش‌هایی انجام گردد.

### قدردانی و تشکر

برخود لازم می‌دانیم که از آقایان دکتر حسین ضیایی و دکتر درودی به خاطر پشتیبانی بی‌دریغ، دکتر مسعود خسروانی و مرحوم آقای حاج محمد به خاطر انجام نمونه‌گیری‌ها، سرکار خانم شیرازی به خاطر تایپ مقاله و کلیه پزشکان محترم کاروان‌ها و کارشناسان بهداشتی حج تمتع سال ۱۳۸۳ صمیمانه سپاسگزاری نماییم.

### REFERENCES

1. Madani TA, Albarrak AM, Alhazmi MA, Alazraqi TA, Althaqafi AO, Ishaq AH. Steady improvement of infection control services in six community hospitals in Makkah following annual audits during Hajj for four consecutive years. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 135.
2. Razavi SM, Ziaee H, Mokhtari Azad T, Hamkar R, Doroodi T, Mir salehian A, et al. Surveying respiratory infections among Iranian Hajj pilgrims. *Iranian Journal of Clinical Infectious Disease* 2007; 2: 67-70.
3. Meysamie A, ziaee Ardakani H, Razavi SM, Doroodi T. Comparison of mortality and morbidity rates among Iranian pilgrims in Hajj 2004 and 2005. *Saudi Med J* 2006; 27: 447-51.
4. Balkhy Hanan H, Memish ziad A, Bafaqeer S, Almuneef Maha A. Influenza, a common viral Infection among Hajj pilgrims. *J Travel Med* 2004; 11: 82-87.
5. Memish ZA, Venkatesh S, Ahmed QA. Travel epidemiology: The Saudi perspective. *Int J Antimicrob agents* 2003; 21: 96-101.
6. Leandro C, de Lima T, Alba- Loureiro T, de Nascimento E, Manhaes Castro C, Pithon- Curi T, et al. Stress- induced down-regulation of macrophage. Phagocytic function is attenuated by exercise training in rats. *Neuroimmunomodulation* 2007; 14: 4-7.
7. Glaser R, Janice k, Glaser K. Stress- induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Rev Immunol* 2005; 5: 243-51.
8. Dahanukar SA, Thatte UM, Deshmukh UD, Kulkarni MK, Bapat RD. The influence of surgical stress on the psychoneuro- endocrine- immune axis. *J Postgrad Med* 1996; 42: 12-14.
9. Splettstoesser WD, Werner PS. Oxidative stress in phagocytes- "the enemy within". *Microscopy Res Tech* 2001; 57: 441-55.
10. Leonard BE, Song C. Stress and the immune system in the etiology of anxiety and depression. *Pharmacol Biochemistry Behav* 1996; 54: 299-304.
11. Lace Jk, Tan JS, Watanakunakorn C. An appraisal of the nitrobluetetrazolium reduction test. *Am J Med* 1975; 58: 685-94.
12. Shalaby MR, Aggarwal BB, Rinderknecht E, Svedersky LP, Finkle BS, Palladino MA Jr. Activation of human polymorphonuclear neutrophil functions by interferon- gamma and tumor necrosis factors. *Immunology* 1985; 135: 2069-73.

۱۳. همکار، رضوی س م، جلیلود س، سعادت‌مند ز، نوروز بابایی ز، ضیائی ح و همکاران. بررسی عفونت‌های تنفسی ویروسی در زایرین ایرانی در حج تمتع سال ۱۳۸۳. فصلنامه بیماری‌های عفونی و گرمسیری. ۱۳۸۴؛ سال دهم، شماره ۲۹، صفحات ۳۵ تا ۴۱.