

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

دکترسید منصور رضوی^۱، دکتر سهیلا دبیران^۲، دکتر حمید رضا محمودی^۳، دکتر حسین ضیائی اردکانی^۳، دکتر
احمد مسعود^{۴*}

^۱ گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۲ گروه چشم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

^۳ پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

^۴ گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

چکیده

سابقه و هدف: بیماری‌های تنفسی به خصوص عفونت‌های ویروسی تعداد زیادی از زایرین خانه خدا را مبتلا می‌سازند. بررسی عملکرد فاگوسیتیک 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 نیترووفیل‌ها و وضعیت اینترفرون گاما در بین زایرین خانه خدا انجام گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه طولی، نمونه خون ۱۳۰ زایر 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*) و *Chemiluminescence Reduction Test* با روش *spss v12* تحلیل شدند. در طول سفر پیگیری شدند و در صورت ابتلاء به هر نوع بیماری تنفسی مشخصات بیماری‌شان ثبت می‌گردید. داده‌ها با آزمون کای دو و با استفاده از نرم افزار *spss v12* تحلیل شدند.

یافته‌ها: میزان اینترفرون گاما قبل از سفر 4.1 ± 4.1 پیکوگرم در میلی‌لیتر بود که پس از سفر به 5.5 ± 5.5 پیکوگرم در میلی‌لیتر رسید (NS). درصد *NBT* قبل و بعد از سفر حج به ترتیب 4.3 ± 4.3 و 9.0 ± 9.0 درصد بود ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری: تغییرات معنی‌دار *NBT* و افزایش اینترفرون گاما وجود یک فرآیند عفونی را در بین زایرین خانه خدا تایید می‌کنند.

واژگان کلیدی: حج، گرفتاری تنفسی، تست نیتروبلوترازولیوم، اینترفرون گاما.

مقدمه

این موسم در بین زایرین رایج می‌شود، عفونت‌های تنفسی است

که تا ۷۰ درصد زایرین را مبتلا می‌نماید (۱،۲).

چرا زایرین 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 اینمی 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 (۳). سهم زایرین ایرانی در سال‌های اخیر بیش از ۱۰۰۰۰ نفر بوده است (۳). شایع‌ترین بیماری که در

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 علایم و نشانه 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 علایم 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) و جهت بررسی سطح اینترفرون گاما از Chemiluminescence روش الایزا استفاده شد. تحلیل داده‌ها با کمک نرم‌افزار آماری SPSS v.12 و به وسیله آزمون τ زوجی و آزمون غیرپارامتریک Wilcoxon در مواردی که توزیع داده‌ها نرمال نبود، انجام شد.

یافته‌ها

از ۱۳۰ زایر 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 مسافت بودند.

میان اینتر فرون گاما قبل از سفر $4/8 \pm 6$ پیکوگرم در میلی‌لیتر بود که پس از سفر به $5/2 \pm 5$ 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 زایرین اشاره کرده‌اند (۱، ۲، ۴-۱۳). زایرین 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 زایرین تایید می‌کنند. از طرفی مطالعات متعدد، نقش استرس را در سرکوب سیستم ایمنی و بروز عفونتها نشان داده‌اند. (۴-۶). استرس می‌تواند موجب تخریب عملکرد فاگوسیتیک ماکروفازها (۶) و اختلال عملکرد پلی‌مورفونوکلترها و مونوцит‌ها شود (۸-۱۰) 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 پلی‌مورفونوکلئر، استفاده از تست NBT مفید است (۱۱). از طرفی، آمیختن پلی‌مورفونوکلئرها با اینترفرون گاما انسانی به طور بارزی توانایی آنها را برای فاگوسیتیز 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 زایرین خانه خدا در قبل و بعد از سفر حج تمنع 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 (آنفلوآنزا، تایپ A و B، آدنوویروس‌ها، RSV، پارآنفلوآنزا، رینووویروس‌ها و کروناویروس‌ها)، ۷ عامل باکتریایی شایع در عفونتها تنفسی (هموفیلوس آنفلوآنزا، بوردتلا، استرپتوكوک‌های گروه A، لژیونلا، کلامیدیا و پنوموکوک‌ها)، بیش از ۴۰ نوع قارچ محیطی و ۷ مارکر انتخابی ایمونولوژیک (ایمونوگلوبولین‌های NBT، A، E، G، M، G، اینترلکین ۴ و تست ۴) مورد مطالعه قرار گرفتند.

زایرین 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.

P- value	قبل از سفر	بعد از سفر	نحوه مقادیر اینترفرون گاما و NBT در حجاج مبتلا به درگیری های تنفسی در قبل و بعد از حج تمتع (n=۱۱۸)
۰/۸۵	۵/۱±۵/۸	۴/۹±۶ [*]	اینتر فرون گاما (pg/ml)
<۰/۰۰۱	۸۷/۶±۴/۳	۹/۰±۴/۲	(/.) NBT

^{*} میانگین ± انحراف معیار

حج به ترتیب $۹۰/۴±۴/۳$ و $۸۷/۷±۴/۳$ درصد بود که کاهش معنی دار آماری را نشان می داد ($p<0/0001$). 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.

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 زایرین، مبتلا به انواع گرفتاری های تنفسی می شوند (۳) که عامل اصلی این گرفتاری ها هنوز مورد سوال است. اکثریت پزشکان معتقدند که علت غالب گرفتاری های تنفسی حجاج عوامل عفونی هستند. مطالعات مختلف ویروس هایی نظیر ویروس آنفلوونزای تایپ A و B، آدنوویروس ها و RSV (ویروس سن سیشیال تنفسی) و باکتری هایی از قبیل استرپتوبکت بتاهمولیتیک، گونه های هموفیلوس، لژیونلا، مایکوپلاسمما و کلامیدیا پاپنومونیه را جزو عوامل اتیولوژیک عفونی این گرفتاری ها معرفی کرده اند (۲-۱۳). 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 گرفتاری های تنفسی حجاج باشد که با مطالعات میکروبیولوژیک انجام شده قبلی انتباط دارد (۲).

عده ای دیگر از پزشکان، عوامل آرژیک را در بروز درگیری های تنفسی دخیل می دانند. درسندي که تحت عنوان پروتکل برخورد با گرفتاری 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 آرژی برای زایرین مبتلا به گرفتاری های تنفسی، کورتیکواستروئیدهاي تزریقی تجویز می کنند (۱۱). عده ای دیگر از پزشکان، استرس را در ابتلا به عفونتها 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 زایرین در مراسم بازگشت، این امر قابل توجیه است. با عنایت به خلا اطلاعاتی موجود

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

P- value	قبل از سفر	بعد از سفر	نحوه مقادیر اینترفرون گاما و NBT در سرم زایرین در قبل و بعد از حج تمتع (n=۱۳۰)
۰/۵۶	۵/۲±۵/۸	۴/۸±۶ [*]	اینتر فرون گاما (pg/ml)
<۰/۰۰۱	۸۷/۷±۴/۳	۹/۰±۴/۲	(/.) NBT

^{*} میانگین ± انحراف معیار

در ۱۲ زائر فاقد بیماری های تنفسی، میزان اینترفرون گاما در قبل و بعد از سفر حج به ترتیب $۲/۳±۵/۲$ و $۶/۴±۶$ پیکوگرم در میلی لیتر بود (NS). این افراد در قبل از سفر $۹۰/۹±۵/۳$ درصد بود که بعد از سفر به $۸۸/۲±۴/۲$ درصد کاهش یافت ($p<0/05$). این مقادیر نشان می دهد که اینترفرون گاما در زایرین غیربیمار بعد از سفر حج به میزان $۲/۷$ واحد یا حدود ۷۳ درصد افزایش داشت، هر چند اختلاف معنی داری وجود نداشت. 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	قبل از سفر	بعد از سفر	نحوه مقادیر اینترفرون گاما و NBT در حجاج غیرمبتلا به بیماری های تنفسی در قبل و بعد از سفر حج (n=۱۲)
۰/۲	۶/۴±۶	۳/۷±۵/۲ [*]	اینتر فرون گاما (pg/ml)
<۰/۰۵	۸۸/۲±۴/۲	۹/۰/۹±۵/۳	(/.) NBT

^{*} میانگین ± انحراف معیار

از ۱۱۸ فردی که به نوعی مبتلا به یک یا چند نوع گرفتاری تنفسی بودند، میزان اینترفرون گاما از $۴/۹±۶$ پیکوگرم در میلی لیتر در قبل از سفر به $۵/۱±۵/۸$ پیکوگرم 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 $۹۰/۴±۴/۲$ و $۸۷/۶±۴/۳$ درصد بود (۱).

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

پیرامون مشکلات سلامت حاجج، شاید این محدودیت قابل اختصار باشد.

قدرتانی 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.

از این مطالعه نتیجه‌گیری می‌شود که با توجه به تغییرات NBT و اینتروفرون گاما عفونت علت اصلی در گیری‌های تنفسی است و بهتر است در اتیولوژی گرفتاری‌های تنفسی حاجج، عفونتها بیشتر مد نظر قرار گیرند و از تجویز کورتیکواستروئیدها با هدف سرکوب آرژی که یکی از فرضیه‌های اتیولوژیک رایج برای گرفتاری‌های تنفسی حاجج 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

REFERENCES

1. Madani TA, Albarak AM, Alhzmi 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, Ziae 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, ziae 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، جلیلوند س، سعادتمند ز، نوروز بایابی ز، ضیائی ح و همکاران. بررسی عفونت‌های تنفسی ویروسی در زایرین ایرانی در حج تمتع سال ۱۳۸۳. *فصلنامه بیماری‌های عفونی و گرمسیری*. ۱۳۸۴؛ ۲۹، سال دهم، شماره ۳۵ تا ۴۱.