

تأثیر روزه ماه مبارک رمضان بر پاسخ ازدیاد حساسیت تأخیری نسبت به PPD

دکتر محمدرضا رحمانی*، محمد زارعی**

چکیده:

مطالعات اخیر نشان می دهد که کاهش کالری دریافتی باعث افزایش پاسخ ایمنی می گردد. لذا به همین سبب تأثیر روزه ماه مبارک رمضان بر پاسخ ایمنی سلولی بررسی شد و آزمایش پاسخ ازدیاد حساسیت تأخیری Delayed Type Hypersensitivity (DTH) به اجزاء پروتئینی خالص شده حاصل از محیط کشت میکروب عامل سل Purified Protein Derivative (PPD) به علت سادگی و با ارزش بودن برای ارزیابی پاسخ ایمنی سلولی انتخاب شد.

جامعه مورد مطالعه در این پژوهش دانشجویان مرد مقیم در خوابگاه با سن ۲۰-۳۰ سال بودند که پاسخ ازدیاد حساسیت تأخیری نسبت به PPD در دو گروه دانشجوی شاهد و روزه دار قبل و بلافاصله بعد از ماه مبارک رمضان مورد بررسی قرار گرفت و روش ارزیابی پاسخ DTH به PPD، روش مانتو بود. در افراد روزه دار افزایش پاسخ ازدیاد حساسیت تأخیری به PPD از ۷/۸ به ۱۳/۱ میلی متر از لحاظ آماری معنی دار بود ($P < 0.05$). در گروه شاهد هم پاسخ DTH به PPD از ۷/۷ به ۹/۷ میلی متر نیز از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0.05$). ولی مقایسه اختلاف میزان افزایش پاسخ در دو گروه کاملاً معنی دار بود ($P < 0.05$). بر طبق نتایج بدست آمده می توان گفت که روزه تأثیر افزایشی بر روی پاسخ ایمنی سلولی دارد.

کلید واژه ها: پروتئینهای خالص شده / پاسخ ازدیاد حساسیت تأخیری / رژیم کم کالری / روزه داری

مقدمه:

کاهش کالری دریافتی تأثیرات مفیدی در افزایش طول عمر، کاهش وقوع و شدت بیماریهای اتوایمیون و جلوگیری از وقوع و گسترش بدخیمی ها دارد و برای اثبات و تعمیم این نتایج مطالعاتی در میمونها در جریان است (۳-۶) و در مورد مکانیسم این تأثیرات مطالعات مفیدی در مواردی از قبیل تغییرات غدد درون ریز، سیستم ایمنی، با شدت بروز برخی از ژنها و بالاخره کاهش سطح رادیکالهای آزاد اکسیژن در درون سلولها صورت گرفته است. ولی هنوز

سالهای زیادی است که روزه جزء روشهای تزکیه روح و جسم از آلودگیها تلقی می گردد و در ادیان الهی به آن توجهی خاص شده است و از طرفی روزه در دین اسلام ماهیتی منظم و دقیق به خود گرفته و نسبت به آن بسیار تأکید شده است و در دهه های اخیر نیز مطالعات متعددی مبنی بر فوائد بهداشتی و جسمی روزه انجام گردیده است (۲،۱). تحقیقات متعدد در جوندگان نشان داده است که

* استادیار گروه ایمنولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کردستان

** عضو هیأت علمی گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

وضعیت بیماری و کاهش سلامتی است (۱۰،۹).
 گرچه این آزمایش پوستی، ساده و ارزان قیمت است ولی جواب آن می تواند ارزیابی خوبی در مورد کارایی سیستم ایمنی اکتسابی بدهد (۱۴-۱۲).
 هدف مورد نظر این پژوهش تعیین تأثیر روزه ماه مبارک رمضان بر روی پاسخ ایمنی سلولی می باشد.

روش کار:

جمعیت مورد مطالعه این مطالعه از دانشجویان مرد مقیم در خوابگاههای دانشگاه علوم پزشکی کردستان بودند که از دو گروه دانشجوی مرد ۳۰-۲۰ ساله روزه دار و شاهد برای دو مرحله تست پوستی دعوت به عمل آمد و حتی المقدور سعی شد تا تمام شرایط این دو گروه مشابه گردد و در نهایت از گروه شاهد ۲۵ نفر و از گروه روزه دار ۳۶ نفر برای انجام آزمایش انتخاب شدند.

نوبت اول تزریق آنتی ژن 1 ± 3 روز قبل از شروع ماه رمضان و نوبت دوم 1 ± 4 روز قبل از خاتمه ماه رمضان انجام گرفت و در تمامی موارد آزمایشها بین ساعت ۱۱-۹ صبح صورت گرفت.

قدرت فرآورده ای از PPD که مورد استفاده قرار گرفت 5-TU بود یعنی هر ۰/۱ میلی لیتری که با استفاده از سرنگ انسولین برای تزریق مورد استفاده قرار گرفت دارای ۵ واحد توبرکولین بود. در ضمن برای ضد عفونی محل تزریق از اتر معمولی استفاده شد.

در تمامی افراد قسمت قدامی ساعد دست چپ حدود ۱۰ سانتی متر پائین تر از آرنج برای تزریق در نظر گرفته شد و ملاک تزریق صحیح برآمدگی عدسی شکل و عدم وجود خون در محل تزریق بود در غیر این صورت تزریق داخل پوستی عیناً در دست مخالف تکرار می گردید و از فرد مورد نظر تقاضا می شد که ۷۲ ساعت بعد بین ساعت ۱۱-۹ صبح جهت ثبت جواب آزمایش مراجعه کند. برای ثبت جواب آزمایش با کمک یک قلم معمولی از دو مسیر عمود بر هم بر روی پوست حرکت کرده و با اندازه گیری میانگین دو قطر عمود بر هم محل پاسخ پوستی، اندازه پاسخ DTH ثبت گردید (۱۴) و هر پاسخی هر چند ناچیز ثبت گردید زیرا در این مطالعه مقایسه پاسخ قبل و بعد از ماه رمضان مهم بود و پاسخ مشخصی ملاک قرار نگرفته بود.

برای بررسی نتایج از روش t-test جهت مشاهدات جفت (t-paired) استفاده گردید و در صورتی که در گروه

قطعا مکانیسم یا مکانیسمهای دخیل در تأثیرات مفید رژیم کم کالری روشن نشده است (۴). با افزایش سن پاسخ سیستم ایمنی اکتسابی رو به تضعیف می گذارد که به نظر می رسد کاهش کالری دریافتی می تواند آن را تا حدی ترمیم کند همچنین عوارض برخی از بیماریهای اتوایمیون که بعلاوه انحراف سیستم ایمنی رخ می دهند با کاهش کالری دریافتی، بهبودی نسبی پیدا می کنند (۸،۷). این مطالعات باعث پیدا شدن سؤال در مورد تأثیر روزه مبارک ماه رمضان بر روی پاسخ سیستم ایمنی می گردند هر چند روزه ماه مبارک رمضان و کاهش کالری دریافتی دو مقوله متفاوتند و روزه ماهیتی معنوی دارد و ظاهراً تنها نقطه اشتراک آنها کاهش کالری دریافتی است و ما برای تأکید بر این مسئله افرادی بهتر از قشر دانشجویان پیدا نکردیم که فلسفه روزه را که همانا امساک از طعام همراه با عبادت است رعایت کنند. همچنین برای ارزیابی سیستم ایمنی از میان دهها پارامتر قابل اندازه گیری، شدت پاسخ ازدیاد حساسیت تأخیری انتخاب گردید و از میان آنتی ژنها، PPD بعلاوه در دسترس بودن و پاسخ دهی مناسب جمعیت جامعه مورد نظر انتخاب گردید. پاسخ ازدیاد حساسیت تأخیری (Delayed Type Hypersensitivity (DTH نسبت به اجزاء پروتئین خالص شده حاصل از محیط کشت مایکوباکتریوم توبرکلوسیز (PPD) Purified Protein Derivative علاوه بر کمک به تشخیص بیماری سل می تواند به منظور ارزیابی کارایی پاسخ ایمنی اکتسابی بکار آید و شدت پاسخ پوستی نسبت به آنتی ژنهای PPD ارتباط خوبی با جواب آزمایش های *in vitro* در مورد ارزیابی پاسخ لنفوسیتی به فیتوهمگلوتینینها و میزان ترشح سیتوکائینها توسط لنفوسیت های T دارد و یک پاسخ مثبت نشانگر کارایی ارائه آنتی ژن به لنفوسیت های T خاطره ای، فعال شدن، تقسیم شدن آنها و بسیج سایر سلولهای سیستم ایمنی طبیعی از قبیل ماکروفاژها به محل تزریق آنتی ژن میباشد (۹-۱۱). همچنین تحقیقات نشان داده که میزان سلامتی افراد در پیری و برخی از شرایط پاتولوژیک مثل بدخیمیها، بیماریهای اتوایمیون، تروماهای سنگین و برخی از عفونتهای مزمن ویروسی، ارتباط مستقیمی با میزان پاسخ ازدیاد حساسیت تأخیری آنها بر آنتی ژن PPD دارد و کاهش شدت پاسخ نشانگر وخیم شدن

سیستم ایمنی دچار تغییراتی می شود و عده ای معتقدند که کاهش کالری دریافتی با کاهش رادیکالهای آزاد اکسیژن، تغییر در بیان برخی ژنها و یا هر مکانیسم مولکولی دیگر، در نهایت با افزایش کارایی پاسخ ایمنی باعث این تغییرات مفید مذکور در بدن موجودات می شود (۴،۷). از طرفی روزه ماه رمضان و کاهش کالری دریافتی با هم تفاوت‌های زیادی دارند و اصل روزه در ماه رمضان ماهیت معنوی و عبادی دارد.

پاسخ ازدیاد حساسیت تأخیری نسبت به آنتی ژن PPD یکی از آزمایش‌هایی است که در عین سادگی و ارزانی، برای ارزیابی پاسخ ایمنی اکتسابی سلولی در محیط *in vivo* ارزشمند است. شدت پاسخ ازدیاد حساسیت تأخیری که خود را بصورت برآمدگی سفت در پوست نشان می دهد رابطه منطقی خوبی با میزان پاسخ لنفوسیت T به میتوزنها و میزان ترشح سیتوکائینها توسط آن دارد همچنین این آزمایش پوستی می تواند معیار قابل قبولی برای تعیین کارایی ارائه آنتی ژن به لنفوسیت‌های T، میزان فعال شدن لنفوسیت‌های T و شدت بسیج سایر سلولهای سیستم ایمنی نظیر مونوسیتها به محل تزریق PPD باشد در عمل هم در پیری و شرایط پاتولوژیکی مثل بدخیمیا، عفونتهای مزمن و تروماهای سنگین، میزان کاهش پاسخ به PPD رابطه مستقیمی با وخامت حال بیمار و سلامتی او دارد (۹-۱۱).

چون فاصله دو آزمایش در هر فرد کمتر از یک ماه بود آزمایش قبل از شروع ماه رمضان بر روی پاسخ آزمایش آخر ماه رمضان تأثیر افزایشده داشت لذا وجود گروه شاهد که به جزء روزه گرفتن از لحاظ سایر شرایط کاملاً با افراد روزه دار یکسان بودند ضرورت داشت. در این صورت، موضوع مورد بررسی مقایسه میزان افزایش پاسخ در دو گروه در نظر گرفته شد (۹-۱۳). بنابراین با آزمون مقایسه میزان افزایش پاسخ در افراد روزه دار (۴/۴ mm) نسبت به میزان افزایش پاسخ در افراد شاهد (۲ mm) با روش آماری معلوم شد که بین این دو گروه تفاوت معنی داری وجود دارد و در افراد گروه روزه دار علاوه بر تأثیر تقویتی آزمایش قبل از شروع ماه رمضان عامل روحی دیگری که همان روزه است می تواند باعث تشدید پاسخ شده باشد.

شاهد هم آزمون میانگین پاسخ قبل و بعد از ماه رمضان معنا دار باشد برای رفع ابهام و اختلاف $P < 0.05$ مبنای آماری معنا دار بودن اختلافها تعیین گردید.

نتایج:

در افراد روزه دار میانگین پاسخ ایمنی نسبت به PPD در قبل از ماه رمضان $8/7 \pm 4/3$ میلی متر به $13/1 \pm 5/3$ در آخر ماه رمضان افزایش پیدا کرده است ($P < 0.05$). در افراد گروه شاهد هم میانگین پاسخ از $7/7 \pm 3/7$ به $9/7 \pm 4/6$ افزایش پیدا کرده که از نظر آماری معنی دار است ($P < 0.05$). لذا برای رفع ابهام، میزان افزایش پاسخ در گروه روزه دار نسبت به همین افزایش در گروه شاهد آزموده شد و اختلاف موجود معنی دار بود ($P < 0.05$) و این نشان میدهد که روزه به تنهایی باعث افزایش پاسخ نسبت به PPD گردیده است. همچنین در یک نتیجه غیر قابل انتظار، پنج نفر از افراد روزه داری که در نوبت اول تزریق PPD که حدود سه روز قبل از ماه رمضان بود در موعد معین جواب قابل ثبتي مشاهده نگردید (۷۲ ساعت بعد از تزریق) ولی چهار نفر از این پنج نفر حدود ۴۸ ساعت بعد از شروع ماه رمضان نسبت به آنتی ژن پاسخ مثبت دادند (جدول ۱)، از طرف دیگر گروه شاهد سه نفر بودند که به آنتی ژن پاسخ ندادند ولی در آنها این پدیده مشاهده نشد.

جدول ۱: جزئیات جواب غیر عادی چهار نفر از افراد روزه دار

نسبت به PPD در شروع ماه رمضان

فرد	جواب ۷۲ ساعت بعد (mm)	جواب ۱۲۰ ساعت بعد (mm)
۱	۰	۵
۲	۰	۵/۴
۳	۰	۲/۹
۴	۰	۸

بحث:

مطالعات زیادی در مورد تأثیر کاهش کالری دریافتی بر روی موجودات زنده بخصوص جوندگان صورت گرفته است ولی نکته مهم مکانیسم وقوع این تأثیرات مفید است که تاکنون مبهم باقی مانده است (۴،۳).

یکی از مفروضات، تأثیر رژیم کم کالری بر روی سیستم ایمنی است زیرا با کاهش کالری دریافتی

- on blood lipid levels. *Am J Med* 2000 Sep; 109(4): 341-2.
3. Couzin J . Low-calorie diets may slow monkey's aging [news] . *Science* 1998 Nov ; 282(5391): 1018.
 4. Weindruch R , Walford RL , Fligiel S, et al. The retardation of aging in mice by dietary restriction: longevity, cancer, immunity and lifetime energy intake. *J Nutr* 1986 Apr ; 116(4): 641-54.
 5. Weindruch R . Dietary restriction, tumors, and aging in rodents. *J Gerontol* 1989 Nov; 44(6): 67-71.
 6. Yoshida K , Inoue T , Nojima K , et al . Calorie restriction reduces the incidence of myeloid leukemia induced by a single whole-body radiation in C3H/He mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997 Mar 18; 94(6): 2615-9.
 7. Spaulding CC , Walford RL, Effros RB. Calorie restriction inhibits the age-related dysregulation of the cytokines TNF-alpha and IL-6 in C3B10RF1 mice. *Mech Ageing Dev* 1997 Feb; 93(1-3): 87-94.
 8. Palmblad J , Hafstrom I , Ringertz B . Antirheumatic effects of fasting. *Rheum Dis Clin North Am* 1991 May; 17(2): 351-62
 9. Klimas N. Delayed hypersensitivity skin testing . In :Rose NR, de Macario EC, Folds JD, et al (eds). *Manual of clinical laboratory immunology*. 5th ed . Washington DC: American Society for Microbiology 1997: 276
 10. Mass JJ, Roos MTL, Keet IPM , et al. Invivo delayed type hypersensitivity skin test anergy in human immunodeficiency virus type 1 infection is associated with T cell nonresponsiveness in vitro . *J Infect Dis* 1998 ; 178: 1024.
 11. Noroski LM , Shearer WT. Short analytical review : Screening for primary immunodeficiencies in the clinical immunology laboratory .*Clin Immunol Immunopathol* 1998;86:237.
 12. Huebner RED, Schein MF, Bass JB. Tuberculosis commentary: The tuberculin skin test . *Clin Infect Dis* . 1993 ; 17:968.
 13. Keystone EC, Demerieux P,

از طرف دیگر چهار نفر از گروه روزه دار با گذشت دو روز از شروع ماه رمضان ، نسبت به آنتی ژن PPD قابلیت پاسخ دهی پیدا نمودند یعنی در ۷۲ ساعت اول پاسخ منفی داشتند ولی در دو روز بعد یعنی بعد از ۵ روز به PPD پاسخ دادند که نکته ای قابل تأمل است و نشانگر این است که بحث روزه فراتر از مسئله گرسنگی بوده و شاید علاوه بر کاهش کالری سایر عوامل مثل تغییرات در ریتمهای شبانه روزی در این تأثیرات مثبت دخیل باشند.

همانطور که می دانیم آزمایشهای *in vivo* از ارزش خاصی برخوردارند لذا این آزمایش گرچه ساده و بسیار متداول است ولی بعلت اینکه می تواند پاسخ ازدیاد حساسیت تأخیری را ارزیابی کند از ارزش بالائی برخوردار است و تأثیر افزایش روزه بروی پاسخ ازدیاد حساسیت تأخیری نسبت به PPD می تواند نشانگر بهبودی عملکرد لنفوسیت T باشد (۹). این عملکرد مناسب لنفوسیت T می تواند ضعف سیستم ایمنی افراد مسن را بهبودی بخشیده و در سلامتی بیماران مبتلا به بدخیمیها و بیماریهای اتوایمیون موثر باشد (۷،۵،۴).

بطور کلی نتایج این مطالعه نشان می دهد که روزه ماه رمضان به تنهایی باعث تشدید پاسخ به آنتی ژن PPD شده است و این مطالعه می تواند آغازی برای مطالعات گسترده تری با کنترل دقیق تر تغذیه افراد و افزایش افراد مورد مطالعه با اندازه گیری پارامترهای مختلف باشد تا بتوان تأثیر روزه را بروی تمام جنبه های سیستم ایمنی روشن کرد و همزمان بتوان ابهامات فراوانی که در مورد مکانیسم یا مکانیسمهای تأثیرات شگرف رژیم کم کالری وجود دارد را روشن نمود. بخصوص اینکه عده ای معتقدند حداقل قسمتی از نتایج مثبت رژیمهای کم کالری می تواند بخاطر ارتقاء پاسخ سیستم ایمنی باشد (۴) و در نهایت شاید در آینده ای نزدیک روشهای خاص تغذیه ای مبتنی بر کاهش کالری دریافتی بتواند راه خود را در کمک به درمان برخی از بیماریهای مرتبط با سیستم ایمنی باز کند.

منابع :

1. Qaisi VG. Increasing awareness of health care concerns during Ramadan. *J Am Pharm* 2001 Jul-Aug ;41(4): 511.
2. Temizhan A, Tandogam I , Donderici O, et al. The effect of Ramadan fasting

Gladman D, et al. Enhanced delayed hypersensitivity skin test reactivity with serial testing in healthy volunteers. Clin Exp Immunol 1980 ;

40:202.

14. Sokal JE . Measurement of delayed skin test responses . N Engl Med 1957 ; 293 : 501.