راهنمای تشخیص و درمان
بروسلوزیس (تب مالت)
۱۳۹۲

وزارت بهداشت ، درمان و آموزشی پزشکی
معاونت بهداشت
مرکز مدیریت بیماریهای واگیر
اداره مبارزه با بیماری های قابل انتقال بین انسان و حیوان
۱۳۹۲

سرشناسه : شیرزادی، محمدرضا، ۱۳۳۹ -
عنوان و نام پدیدآور : راهنمای درمان و تشخیص بروسلوزیس(تب مالت)/ تالیف محمدرضا شیرزادی، محمد زینلی و فرشید رضایی؛ زیرنظر محمدمهدی گویا.
مشخصات نشر : تهران : اندیشمند، ۱۳۹۲.
مشخصات ظاهری : ۱۱۶ص، مصور، جدول.
شابک : ۹۷۸-۹۶۴-۵۱۹-۱۳۰-۴
وضعیت فهرست نویسی : فیپا
موضوع : تب مالت -- تشخیص
موضوع : ایران -- پیشگیری
شناسه افزوده : زینلی، محمد، ۱۳۴۶
شناسه افزوده : رضایی، فرشید، ۱۳۵۶
شناسه افزوده : گویا، محمدمهدی ۱۳۳۶، ناظر
رده بندی کنگره : ۱۳۹۲ ۹ش۲م/۱۲۳ RC
رده بندی دیویی : ۶۱۶/۹۵۷
شماره کتابشناسی ملی : ۳۱۷۸۳۵۵

راهنمای درمان و تشخیص بروسلوزیس (تب مالت)

تالیف : محمدرضا شیرزادی ، فرشید رضایی ، محمد زینلی
ناشر: اندیشمند
تاریخ و نوبت چاپ : اول – تابستان ۱۳۹۲
شمارگان : ۵۰۰۰ جلد
طراحی و چاپ : کانون تبلیغاتی نگاه آرمانی
قیمت : رایگان
شابک : ۹۷۸-۹۶۴-۵۱۹-۱۳۰-۴

فهرست:

- پیشگفتار ۶
- مقدمه ۷
- تشخیص ۹

تشخیص کلینیکی ۱۳
مرحله اولیه (حاد) ۱۵
مرحله تأخیری (تحت حاد) ۱۷
مرحله مزمن ۱۸
تشخیص بروسلوز در نقص ایمنی ۲۰
تب مالت در فصول مختلف سال ۲۱
تشخیص آزمایشگاهی ۲۲
کشت ۲۲
روشهای مولکولی ۲۴
روشهای سرولوژیک ۲۶
رزبنگال ۲۸
تست رایت ۲۹
تست کومبس ۳۱
تست 2ME ۳۱
تست الایزا ۳۵
تست Immunocapture ۳۵
فیکساسیون کمپلمان (CF) ۳۵
روند تغییر آنتی بادی ها و تفسیر سرم شناختی آنها ۳۶

• عوارض بیماری ۴۳
عوارض استخوانی – مفصلی ۴۵
عوارض گوارشی ۵۲
بی اشتهایی،تهوع ۵۲
هپاتومگالی ۵۲
عوارض تهالی ۵۴
درد شکم، اسهال و یبوست ۵۵
کولیت، پانکراتیت، کوله سیستیت، پریتونیت، آسیت ۵۶
عوارض عصبی ۵۷
قلبی و عروقی ۵۸
سیستم تنفسی ۶۰
تناسلی ادراری ۶۲
عوارض روی جنین ۶۳
اختلالات خونی ۶۳
ضایعات پوستی ۶۴
ضایعات چشمی ۶۵
• درمان ۶۷
اصول کلی درمان تب مالت ۶۸
درمان در موارد بدون عارضه ۶۹
درمان در اطفال و نوزادان ۷۲
درمان موارد عارضه دار بروسلوزیس در اطفال ۷۳
درمان در دوره بارداری ۷۳
درمان در موارد عارضه دار ۷۶
چند نکته مهم در درمان بیماران مبتلا به تب مالت ۷۸

مداخلات جراحی در عوارض بیماری ۷۹
اندیکاسیون های مهم و اصلی جراحی دریچه قلب در اندوکاردیت بروسلایی... ۷۹
پیگیری بیماران بعد از شروع درمان ۸۰
واکنش های شبه هرکس هایمر ۸۰
سیر بهبود پس از آغاز درمان ۸۲
PCR بعد از درمان ۸۳
• ابتلا به بروسلوز در آزمایشگاه ۸۴
اقدامات پیشگیرانه بعد از برخورد تصادفی در آزمایشگاه..... ۸۵
پیگیری افراد آسیب دیده ۸۶
• آلودگی اتفاقی در اثر واکسن دامی ۸۶
• پیشگیری از تب مالت ۸۹
تب مالت و کودکان در ایران ۹۲
راههای انتقال بروسلوز در اطفال ۹۴
روش تهیه لبنیات سنتی در ایران ۹۵
نکات مهم هنگام برخورد با دام یا لاشه دام ۹۶
سایر اقدامات کنترلی ۹۸
•آمینوگلیکوزیدها و آسیب به سیستم شنوایی (Ototoxicity)..... ۹۹
اپیدمیولوژی آسیب شنوایی بعد از درمان ۱۰۱
ریسک فاکتورهای بروز عوارض شنوایی ۱۰۱
علائم و نشانه های آسیب شنوایی بعد از درمان ۱۰۲
پیشگیری از آسیب شنوایی بعد از درمان ۱۰۲
• مواردی از بروسلوزیس ۱۰۵
• منابع و مآخذ ۱۱۶

پیشگفتار

بیماری های قابل انتقال از حیوان به انسان از جمله بیماری های عفونی هستند که دارای اثرات نامطلوب قابل توجهی در سلامت جامعه می باشند. در این میان «تب مالت» به عنوان یکی از شایعترین بیماری های زئونوز در کشور که چندین سازمان و نهاد بهداشتی را درگیر ساخته است از اهمیت ویژه ای برخوردار است.

هرچند کنترل و حذف بیماری تب مالت در انسان به میزان زیادی در گرو اقدامات بهداشتی، واکسیناسیون و کاهش بیماری بروسلوزیس در جمعیت دامی است، امّا رعایت مسائل بهداشتی فردی و جلوگیری از اشاعه بیماری از اهمّ نکات حفاظت کننده سلامت انسان ها است.

تشخیص و درمان مبتلایان به بیماری تب مالت همواره یکی از چالشهای علم طب بوده است. کتاب حاضر بر اساس متون کتب معتبر علمی و نتایج آخرین تحقیقات انجام شده در سطح جهان نگاشته شده و راهنمای جامعی برای پزشکان محترم در امر تشخیص و درمان خواهد بود. به همراه این کتاب، مجموعه دیگری نیز جهت کارشناسان محترم بهداشت، حاوی نکات عملی در پیشگیری از بیماری تب مالت، تهیه شده است و مطالعه آن کتاب برای پزشکان عزیز می تواند مفید واقع گردد.

رئیس مرکز مدیریت بیماری های واگیر

دکتر محمد مهدی گویا

مقدمه

به افتخار آقای دکتر بروس که مطالعاتی مهم بر روی بیماران مبتلا به تب مالت انجام داد، نام «بروسلا» برای باکتری عامل بیماری و اصطلاح «بروسلوزیس» برای این بیماری انتخاب شده است. بروسلوزیس اساساً بیماری حیوانات (مخصوصاً دامهای اهلی) است و انسان به عنوان «میزبان اتفاقی» می تواند دچار عفونت با باکتری بروسلا شده و به بیماری تب مالت مبتلا گردد. نام دیگر بروسلوزیس در دام ها «سقط جنین واگیر» و یا «بیماری بانگ» می باشد (به افتخار آقای دکتر بانگ دامپزشک دانمارکی) . اصطلاح «تب مالت» برای حیوانات بکار نمی رود و انحصاراً اشاره به بروسلوزیس در انسان دارد.

باکتری بروسلا از راه تماس مستقیم و یا غیر مستقیم از یک منبع آلوده حیوانی به انسان منتقل می شود. ترشح بروسلا در شیر و ترشحات زایمانی و تناسلی حیوان آلوده از علل شایع و اصلی انتقال بروسلا به انسان هستند.

در سال ۱۳۱۱ برای اولین بار در ایران، باکتری گرم منفی بروسلا از خون یک بیمار جدا شد. سپس ۱۲ سال بعد توانستند این باکتری را از جنین گاو (Brucella abortus biovar-3) و ۱۸ سال بعد از شیر بز و گوسفند در اصفهان (بروسلا ملی تنسیس) جدا نمودند. تا سالها گمان می رفت که بروسلا ابورتوس زیرگونه ۳ مهم ترین و اصلی ترین نوع باکتری بروسلا در ایران است.

بررسی های اخیر نشان داد که باکتری بروسلا در ایران از تنوع بیشتری برخوردار است و شاید یکی از دلایل این امر ورود بدون کنترل دامها به کشور بوده باشد. تنوع باکتری بروسلا پدیده ای است که در «دامداریهای صنعتی بزرگ» اطراف تهران شاید بیشتر جلب توجه کند ولی در نواحی مانند خراسان، آذربایجان و اصفهان به

نظر میرسد بروسلا ابورتوس biovar-۳ هنوز نوع غالب را در «دامداری های بزرگ» تشکیل می دهد. بروسلا ابورتوس معمولا از گاوها جدا شده است هرچند می تواند از بز و یا گوسفند نیز جدا گردد. بروسلا ابورتوس زیرگونه های متعددی دارد (۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۹) که biovar-3 نوع غالب تر و آندمیک در بین آن ها در ایران است و biovar-1 و biovar-5 انواع شایع بعدی هستند. با بررسی نمونه های انسانی در ایران در سالهای اخیر معلوم شد که «**بروسلا ملی تنسیس biovar-1**» شایع ترین سوش در **بروسلاهای بیماریزا** در انسان است. در مناطق اصفهان، خراسان، گیلان، خوزستان، یزد، کرمانشاه بروسلای عامل بیماری در غالب بیماران بروسلا ملی تنسیس biovar-1 است، ولی در تهران و آذربایجان زیرگونه های ۱، ۲ و۳ بروسلا ملی تنسیس به عنوان سوش های اصلی ایجاد بیماری تب مالت در انسانها شناخته شده اند. نوع آندمیک بروسلا ملی تنسیس زیرگونه ۱ (biovar-۱) است و سپس زیرگونه ۲ و ۳ به ترتیب شایع هستند.

شدت بیماریزایی و عوارض ابتلا به بروسلا ملی تنسیس از انواع بروسلا ابورتوس (abortus) و بروسلا کنیس (canis) بیشتر است. بروسلا ملی تنسیس (شایع ترین گونه بروسلا در ایران) غالبا از **بز و گوسفند** جدا می گردد، هرچند از گاو و به میزان کمتری از **شتر و سگ گله** هم جدا شده است.

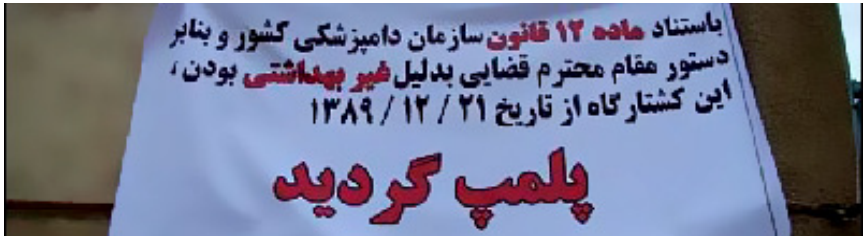
هرچند در ایران، تاکنون انسان مبتلا به بروسلا کنیس گزارش نشده است و گمان عمومی بر این بود که باکتری **بروسلا کنیس** در ایران وجود ندارد اما در بررسی های انجام شده در سال ۱۳۹۰ بروسلا کنیس را از سگها در جنوب شرقی ایران جدا کرده اند (با شیوع حدود ۱۶ درصد) و به عنوان «**بیماری نوپدید**» مطرح شده است. علی رغم بررسی های گسترده تا کنون بروسلا neotomae و بروسلا ovis در ایران جدا نشده اند.

تشخیص

تشخیص بروسلوز بخاطر ماهیت موذیانه و چهره های گوناگون بیماری همواره یکی از چالشهای پزشکی و از جنبه های مورد علاقه در تحقیقات بوده است. بعد از ایجاد عفونت در بدن فرد، باگذشت زمان بیماری چهره های متفاوتی پیدا میکند و با توجه به مصونیت کوتاه مدت ایجاد شده امکان بیماری مجدد و با چهره های متفاوت وجود دارد. در مناطقی که آلودگی دام ها شیوع بالایی دارد و در مشاغلی که در تماس دائم با باکتری بروسلا هستند، معمولا بیماری به شکل خفیف تظاهر می یابد، و گاهی آنقدر نمای بالینی ملایمی دارد که فرد بیمار تمایلی برای مراجعه به پزشک ندارد و عموماً بطور علامتی خود درمانی می نماید .











برای رسیدن به تشخیص بروسلوز عموماً نیاز به تهیه شرح حال دقیق شامل موارد ذیل می باشد :

۱- تماس نزدیک با حیوانات آلوده و یا بافت و ترشحات آنها و یا مصرف محصولات دامی: مصرف لبنیات غیرپاستوریزه، تماس با دام های اهلی، شکار دام و دست زدن بدون دستکش به لاشه شکار، عادات غذایی محتمل برای اکتساب بروسلوز مانند مصرف خوراکی بیضه گوسفند (دُنبَلان)، شرکت در زایمان دام اهلی

- یکی از عادات غذایی که احتمال انتقال بیماری را دارد مصرف جگر است، زیرا حرارتی که برای پخت آن استفاده می شود معمولاً در حدی نیست که باکتری موجود در جگر آلوده را از بین ببرد.

۲- شغل (قصاب،دامدار، کارگر کشتارگاه، کار در آزمایشگاه و کشت بروسلا، ...)

۳- بروز سقط در دامهای منطقه (روستا، شهر)

۴- سابقه قبلی بروسلوزیس در منطقه

۵- مسافرت به مناطق آندمیک بیماری و داشتن شرایط اکتساب بیماری

۶- وجود فرد مبتلا به بروسلوز در سایر افراد خانواده

۷- تماس با کود و سایر مواد آلوده به باکتری بروسلا ،یا حضور در اصطبل آلوده و استنشاق باکتری های معلق در هوای اصطبل

- لازم به ذکر است که کلیه اشیا موجود در اصطبل ها در صورتی که به طریق صحیح ضدعفونی نشده باشند، آلوده فرض شده و می توانند بیماری تب مالت را به افراد منتقل نمایند

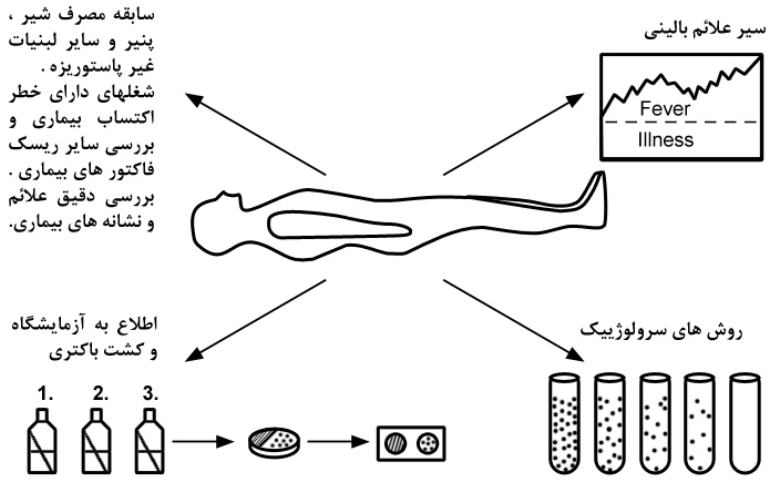
- مشخص شده است که مرغ آلوده به باکتری بروسلا (ابورتوس، ملی تنسیس) نیز می تواند باعث انتشار باکتری در محیط گردد. محققان توانسته اند که باکتری بروسلا را از فضولات مرغ، تخم مرغ (پوسته، زرده و سفیده) جدا نمایند. مرغ ها اگر در دوران بلوغ دچار عفونت بروسلا شوند علائم خاصی را از خود بروز نمی دهند ولی می توانند محیط را آلوده نمایند. در صورت عفونت در سنین پائین، جوجه ها علائم خفیفی از بیماری بروسلوزیس را از خود عبور می دهند.

۸- ضدعفونی نکردن سبزیجات مصرفی (کودهای حیوانی ممکن است آلوده به باکتری بروسلا باشند و شستشوی غیرصحیح سبزیجات و عدم استفاده از مواد ضدعفونی کننده کلردار مخصوص شستشوی سبزی و میوه جات، باعث می شود تا باکتری بروسلا هنگام خوردن سبزی وارد دستگاه گوارش انسان شده و ازاین راه بیماری تب مالت ایجاد گردد)

به غیر از شرح حال برخورد با باکتری، سیر بیماری و علائم بیمار، باید مورد پرسش قرار بگیرد. معمولاً درمعاینه بیمار ممکن است سرنخ مشخصی بدست نیاید و لذا در برخورد با بیماری که از تب و یا سایر علائم جسمی یا حتّی علائم روانی طول کشیده شکایت دارد اما معاینه اش به تشخیص خاصی اشاره نکند،همواره باید بروسلوز را به عنوان یک تشخیص محتمل مطرح نمود و از روشهای آزمایشگاهی برای روشن تر شدن تشخیص، استفاده نمود.

برای رسیدن به تشخیص بروسلوز روش های آزمایشگاهی گوناگونی از جمله، کشت، سرولوژی، روش های مولکولی مانند PCR وجود دارد که در ادامه مطلب به آنها می پردازیم.

تشخیص بوسلوز نیاز به شرح دقیق و بررسی های آزمایشگاهی دارد



تشخیص کلینیکی:

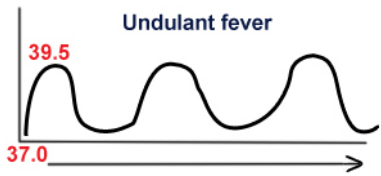
بروسلوزیس یک بیماری با درگیری چند ارگان (multi-systemic) است که در موارد شدید و حاد خود را به صورت یک بیماری تب دار (ناگهانی و یا تدریجی) نشان می دهد ولی درصورت عدم تشخیص و درمان به موقع و مناسب، بیماری ادامه یافته و به سمت یک بیماری **مزمن و ناتوان کننده با عوارض شدید** و گاهی مرگبار پیشرفت نماید.

دوره کمون : هر چند دوره کمون معمول این بیماری یک تا دو ماه ذکر شده است، اما گاهی چندین ماه برای آغاز علائم بیماری، بعد از مواجهه با باکتری گرم منفی بروسلا زمان لازم است (دوره کمون کوتاه در حد ۴-۵ روز هم گزارش شده است).

معمولاً شدت بیماری در کسانی که به دفعات با دام ها در تماس هستند و بطور دائمی با باکتری بروسلا تماس دارند خفیف و ملایم است.

در بیمارانی که تب مالت از شدت بیشتری برخوردار است و به پزشک مراجعه می کنند، در تقریباً ۵۰ درصد آنها، شروع بیماری به صورت حاد و ناگهانی است و در طی چند روز شدت می یابد و در ۵۰ درصد از بیماران تب مالت به صورت تدریجی و در طی چند هفته (و گاهی چند ماه) و به آرامی بروز می یابد.

معمولا بیمار در ابتدای صبح حال بهتری دارد و احساس می کند خوب شده است اما در طی روز به تدریج علائم بیماری تشدید می شوند و در بعدازظهر ناخوشی و علائم بیماری افزایش می یابد.

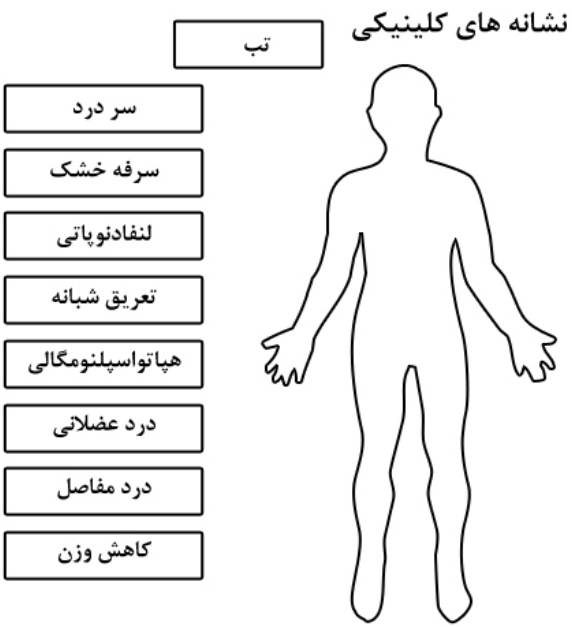


تب : در این بیماری مانند بسیاری از بیماری های عفونی بعدازظهرها تشدید شده و در طی روز کمتر است. در بعضی

افراد ممکن است درجه حرارت بدن در سیر بیماری به حد نرمال هم برسد درحالیکه در برخی دیگر از بیماران درجه حرارت بیمار در طی روز کم شده اما هیچگاه به درجه حرارت بدن به حد نرمال نمی رسد.

معمولا به همراه تب علائم دیگری مثل لرز، سردرد، درد در مفاصل، ضعف شدید و یا تعریق فراوان نیز گریبانگیر بیماران می شود.

در برخی بیماران هرچندروز یا هفته یکبار تب بیمار تشدید و تخفیف می یابد و نمای بالینی مشابه مالاریا و تیفوئید ممکن است ایجاد شود.



تعریق شدید : در بعضی بیماران تعریق هنگام شب ها و در بعضی دیگر هنگام صبح و در ابتدای روز شدید تر است و در گروهی دیگر از این بیماران تعریق شدید متناوب در **تمام اوقات** وجود دارد. گاهی اوقات تعریق بیمار آنقدر شدید می شود که در نهایت به از حال رفتن (faintness) و سرگیجه ممکن است منجر شود.

از سایر علائم همراه می توان به دردهای مبهم پراکنده در تمام بدن، کاهش وزن، سستی و بی حالی و دردهای مفصلی ، سردرد و کمر درد اشاره کرد.

تعداد و ترکیب علائم، شدت و دوره آنها در بین بیماران متفاوت است و برای همین **نمی توان از تب مالت چهره ثابتی را ترسیم نمود.**

مرحله اولیه (حاد):

از شروع بیماری تا ۳ ماه بعد از آنرا **فاز اولیه و یا حاد (Acute)** می نامند. در فاز حاد معمولاً تب مالت شبیه به سایر بیماری های تب دار و دارای **علائم غیراختصاصی** و شبه آنفلوانزا مانند تب، بی اشتهایی، بدن درد، کمردرد و بی حالی است و عوارض بیماری (به صورت درگیری ارگانهای مختلف بدن مانند مغز و یا قلب) معمولا بعد از گذشت این دوره از بیماری دیده می شود. هرچند در برخی بیماران، بیماری با عوارض آن خود را نمایان می کند. اگر بیماری در فاز حاد به درستی درمان نشود ممکن است هفته ها یا ماه ها ادامه یابد. بروسلا بعد از ورود به بدن در نهایت به سیستم رتیکولواندوتلیال بدن شامل غدد لنفاوی، کبد، طحال و مغز استخوان وارد میشود. تب مالت یک بیماری سیستمیک است که می تواند هر ارگانی از بدن را گرفتار نماید و شایعترین ارگان درگیر سیستم رتیکولوآندوتلیال است.

بیماری موضعی: وقتی که علائم بیماری بطور چشمگیری، مربوط به گرفتاری ارگان مشخصی باشد بیماری را «موضعی» (Localized) می نامند.

درهر حال در فاز حاد (اولیه) بیماری که علائم اختصاصی نیست «افتراق کلینیکی» از سایر بیماریهای عفونی تبدار دشوار است و تشخیص این بیماری در مراحل اولیه تنها با تکیه بر علائم بالینی، برای پزشکان دشوار بوده و معمولاً **وجود یک شـــــرح حال از مواجهه احتمالی با عامل این بیماری** مانند سابقه شغلی و یا مصرف لبنیات آلوده موجب شک به تب مالت می شود.

در **اوایل** بیماری بسیاری از پزشکان ممکن است بدلیل نمای بالینی مشابه، به اشتباه به جای بروسلوزیس ، آنفلوانزا یا سایر بیماری های **عفونی** را به عنوان تشخیص بیماری در نظر بگیرند. در زمان همه گیری آنفلوانزا، ممکن است موارد تک گیر بروسلوزیس به راحتی از دیده پنهان مانده و پزشک در تشخیص اولیه آن دچار اشتباه گردد.

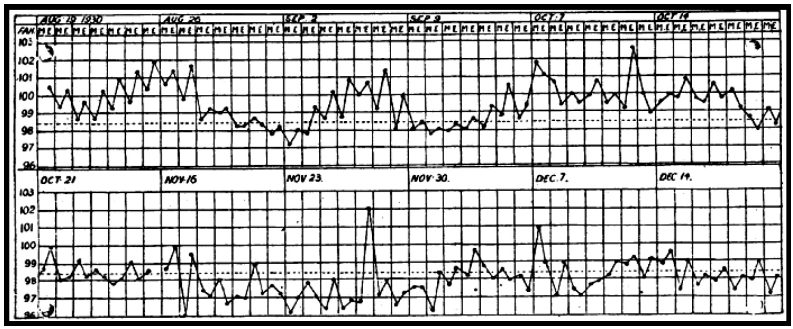
در این موارد **هوشمندی و شک بالای** پزشکان می تواند به تشخیص صحیح و زود هنگام بیماران منجر گردد.

به پزشکانی که در منطقه آندمیک به طبابت مشغولند **توصیه می شود** اگر در بیماری با ریسک فاکتورهای ابتلا به تب مالت، علائمی مانند تب (معمولا طول کشیده) به همراه دردعضلانی یا ضعف و خستگی غیرمعمول و طول کشیده را مشاهده نمودند، حتما وی را از نظر تب مالت حاد بررسی نمایند.

در مبحث تشخیص آزمایشگاهی اشاره خواهد شد، که در کنار علائم و عوارض مشابه بروسلوزیس، مخصوصا اگر به درمان های رایج پاسخی مشاهده نشود، **حتی تیتر پایین آزمایشات سرم شناختی نیز رد کننده تشخیص تب مالت نمی باشد.**

مرحله تاخیری (تحت حاد):

بعداز ۳ ماه از شروع علائم تا ۱۲ ماه بعد را بیماری تحت حاد (یا مرحله تاخیری) می نامند که معمولا در این مرحله ممکن است حالت مواج بیماری را مشاهده نمود، بدین صورت که بیمار مدتی دچار تب و یا سایر علائم می شود و سپس برای چندروز و یا هفته (و یا چند ماه) علائم بیمار فروکش می کنند و بعد از آن مجدداً علائم بیماری پدیدار می گردند.



نمودارتب بیمار مبتلا به بروسلوزیس که تشدید و فروکش کردن متناوب درجه حرارت بدن بیمار را نشان می دهد.

بدلیل این حالت تشدید و فروکش کردن متناوب تب و سایر علائم، این بیماری را «تب مواج» می نامند.

گاهی عوارض بیماری در مرحله تحت حاد (تاخیری) پدیدار می شوند که ناشی از ورود باکتری به بافت ها و عفونت اعضا مختلف بدن است. از آن جمله التهاب و تورم مفاصل (آرتریت)، التهاب و تورم بیضه ها (اپیدیدیموارکیت)، عفونت لایه پوشاننده داخل قلب و دریچه قلب (اندوکاردیت) و یا عفونت سیستم عصبی مرکزی (مننگو انسفالیت) را می توان نام برد. عوارض بیماری که در دوره تحت حاد و یا مزمن بروز پیدا می کنند در مبحث «عوارض بیماری» توضیح داده شده اند.

تقریباً هر عضوی از بدن ممکن است به این باکتری آلوده شود که بسته به نوع عضو مبتلا، علائم بسیـــار متنوعی ایجاد می شود. علائم آن به سایر بیماری های

عفونی شبیه است و گاهی پزشک را در تشخیص دقیق بیماری به اشتباه می اندازد. ازاینروست که به بیماری تب مالت لقب «**بیمـــاری هزار چهره**» و یا « **بیماری دلقک** » را داده اند.

«کلیه پزشکان با هر تخصصی که باشند، لازم است که همیشه و در هر بیماری که با ریسک فاکتورهای ابتلا به تب مالت مراجعه می کند (مخصوصا در مناطق آندمیک) ، یا در خانواده وی سابقه بیماری تب مالت وجود دارد، تب مالت را بعنوان یکی از تشخیص افتراقی های مهم مد نظر قرار دهند.»

مرحله مزمن:

بعد از گذشت یکسال از تداوم بیماری، بیماری وارد مرحله مزمن (پایدار) شده که معمولا به شکل **افسردگی و یا سندرم خستگی مزمن (Chronic Fatigue Syndrome)** بروز می کند. در این موارد تیتر IgG بطور پایداری بالاست. بروسلوزیس مزمن را باید از افرادی که در دوره نقاهت طولانی هستند افتراق داد. در افرادی که دوره نقاهت طولانی است، تیتر بالا وجود ندارد و علائم اختصاصی در اعضا مبتلا مشاهده نمی شود و همچنین بیمار ممکن است تب دار نباشد یا تب خفیف داشته باشد. ممکن است یکسری علائم غیر اختصاصی وجود داشته باشد. علت آن کاملاً مشخص نیست. گفته میشود شاید بعضی افراد اختلال عصبی-روانی زمینه ای دارند که با بیماری تشدید شده و به صورت نقاهت طولانی خود را نشان میدهد.

گاهی بیماران در مرحله مزمن تب مالت در بین پزشکان متعدد سردرگم می شوند و درمانهای مختف علامتی گرفته اند و درنهایت با برچسب «بیماری عصبی-روانی» دست از تلاش برای تشخیص می کشند. شاید علت این سردرگمی این باشد که ۱) علائم آنها به تناوب متغیر است، ۲) علائم مختلف آنها با هم هماهنگی ندارد ۳) علامت ثابتی ندارند ۴) علائم غیر واضح و ظاهراً کم ارزشی دارند که مشخصه

هیچ بیماری شناخته شده مجزایی نیست ۵) برای مدت طولانی علامت دار بوده اند و سپس علامت آنها رفع می شود و بدون دلیل خاصی مجدداً علائم ظاهر می شود ۶) نشانه های بیماری این بیماران معمولاً به درمان های علامتی و یا روان درمانی پاسخ مناسب نمی دهد و اگر هم پاسخ مناسبی دیده شود، موقتی است و درمان قطعی نمی باشد و مجدداً علائم و نشانه های بیماری باز می گردند.

در ۳۰ تا ۴۰ درصد موارد این بیماران یا تب ندارند و یا آنقدر خفیف است که از آن بی اطلاعند و اگر از آن اطلاع داشته باشند خود درمانی کرده و با تب خفیف سازگار شده اند.

در برخی بیماران بعد از بهبود کامل کلینیکی، ممکن است مجددا بعضی علائم و یا حتی همه علائم دوباره در بیمار پدیدار گردند که آنرا عود بیماری (Relapse) می نامند. البته اگر مدت طولانی از بیماری اولیه فاصله افتاده باشد ممکن است این پیدایش مجدد علائم، «عود» نباشد ،بلکه عفونت مجدد ناشی از برخورد مجدد با باکتری باشد.

هرچند برای ایمن شدن در برابر باکتری بروسلا، آنتی بادی ها و سیستم ایمنی هومورال بدن نقش ایفا می کنند، امّا، مکانیسم اصلی در بهبود بیماران بر پایه ایمنی سلولار است که شامل پیدایش لمفوسیت های T سیتوتوکسیک اختصاصی و فعال شدن ماکروفاژها و تقویت فعالیت باکتریسیدال با آزادسازی سیتوکاینها (گاما اینترفرون و فاکتور TNF) می باشد. در مناطق روستایی و در کارگران کشتارگاه و سایر کسانی که دائما در معرض تماس با باکتری بروسلا هستند ممکن است همانگونه که ذکر شد علائم بیماری بسیار خفیف و ملایم باشد و فرد نیازی به مراجعه به پزشک در خود احساس نکند، اما این ابتلا به بیماری باعث می شود نسبت به ابتلا مجدد بطور نسبی مصون شود و تا مدتی (معمولاً ۲ تا۶ سال) بعد، به این بیماری مبتلا نشود. در نوبت بعدی ابتلا، ممکن است که علائم بیماری خفیف باشد و نشانه حاد و شدید از بیماری عیان نگردد.

تشخیص بروسلوز در نقص ایمنی:

بر خلاف آنچه در ظاهر به نظر می رسد و اهمیتی که IgM و IgG در تشخیص بیماری دارند، این آنتی بادی ها که توسط گلبول های سفید B cell (ایمنی Humoral) ساخته می شوند، در بیماری تب مالت اثر محافظتی نداشته و ایجاد مصونیت نمی کنند. بروسلا یک باکتری درون سلولی است و تلاش می کند درون ماکروفاژها زنده مانده و تکثیر نماید.

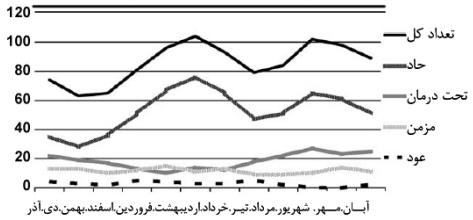
ماکروفاژها به عنوان اعضای مهم ایمنی سلولی (Cellular) در برابر این باکتری گرم منفی، وظیفه ای دشوار برعهده دارند. بروسلا با ترفندهای مختلفی از دست سیستم ایمنی سلولی بدن (ماکروفاژها و همکاری T cell ها با آنها) فرار میکند. سیستم ایمنی سلولی بدن (ماکروفاژها) در برابر این باکتری درون سلولی واکنش نشان داده و نمای بالینی بروسلوز، نتیجه این واکنشها می باشد. گلبول های سفید Tcell (Th۱) که اینترفرون گاما می سازند مسئول اغلب پاسخ ایمنی سلولی بدن به این باکتری هستند و ماکروفاژها را برعلیه این باکتری فعال میکنند.

از طرف دیگر تیترهای بالای آنتی بادی (ساخته شده توسط B cell ها) که برای تشخیص تب مالت در تست رایت و سایر روش های سرولوژی استفاده می شود، در برابر این بیماری مصونیت ایجاد نمیکنند.

در افراد دیابتی، از آنجا که هم ایمنی سلولی (Cellular) و هم ایمنی خونی (Humoral) ضعیف شده اند، ممکن است سیر بیماری و تشخیص بروسلوز تا حدی با سایر افراد متفاوت باشد. تشخیص بیماری بر اساس پاسخ آنتی بادی B cell ها و اندازه گیری تیتر IgM و IgG در سایر افراد مبتلا به نقص ایمنی سلولی هم کار دشواری است و معمولاً تشخیص بیماری تب مالت در این افراد از آنجاکه تست های رایت و کومبس رایت و الایزا، بسیاری اوقات منفی می شود، با مثبت شدن کشت خون داده می شود.

تب مالت در فصول مختلف:

در بررسی های انجام مشخص شده است که تعداد بیماران، با فاصله یک تا دوماه بعد از شروع فصل زایمان دام ها در هر منطقه (فصل زایمان دام ها در مناطق معتدل در اوایل بهار و آغاز گرم شدن تدریجی هوا است) به بیشترین میزان می رسد. منحنی تعداد بیماران در طی سال یک قله دیگر هم دارد و آن آغاز فصل سرما است که در مناطق معتدل و نیمه گرمسیری معادل ماه مهر می شود. در منحنی ذیل شیوع موارد گوناگون تب مالت را بر اساس فصول مختلف می بینم و دو قله بیماری در حدود اردیبهشت ماه و مهر ماه در آن مشخص است. این منحنی در سمت چپ ازآذر ماه شروع شده و در سمت راست به آبان ختم می گردد.



بیماری برای تمام فصول:

آنچنانکه در تصویر دیده می شود موارد مزمن و عود بیماری در تمام فصول با احتمال تقریباً یکسانی دیده می شوند و یک پزشک حاذق درتمام فصول در انتظار دیدن موارد مزمن و عود بروسلوز خواهد ماند.

تشخیص آزمایشگاهی:

کشت:

تنها شاهد قطعی عفونت بروسلوزیس و تست استاندارد طلایی برای تشخیص قطعی آزمایشگاهی این بیماری جداکردن کوکوباسیل گرم منفی بروسلا از بدن بیمار توسط **کشت** باکتری (خون یا سایر مایعات و بافتهای بدن) است.



معمولا از خون بیمار برای کشت و رسیدن به تشخیص استفاده می شود، هر چند می توان از مغز استخوان،مایع مغزی نخاعی، چرک و ترشحات زخم نیز برای کشت باکتری استفاده نمود. متاسفانه میزان مثبت شدن کشت خون چندان رضایت بخش نیست (از ۱۰ تا ۷۰ درصد موارد). معمولاً پاسخ کشت در بیماران تب دار بیشتر مثبت می شود و احتمال مثبت شدن کشت خون در بیمارانی که تب خفیف دارند و یا بدون تب هستند کمتر است.

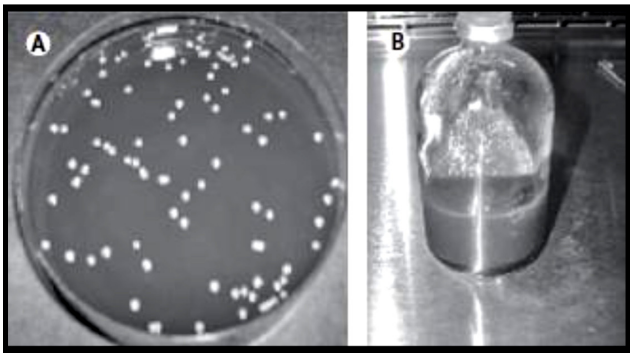
در شرایطی که کشت خون منفی است، کشت مغز استخوان هنوز می تواند مثبت باشد. در حقیقت ازآنجا که با پیشرفت بیماری، میزان باکتریمی کمتر شده و کشت خون با احتمال بیشتری منفی می شود ،می توان از کشت ارگانهای رتیکولواندوتلیال داخلی بدن مانند طحال، کبد، لنف نودها و یا مغز استخوان برای تشخیص قطعی بیماری استفاده نمود که ساده ترین آنها کشت مغزاستخوان است. برای رشد باکتری بروسلا ۶ تا ۸ هفته زمان نیاز است و در صورت شک به این بیماری باید حتما پزشک به مسئول آزمایشگاه اطلاع دهد، تا برای رشد باکتری نمونه را به مدت طولانی تری نگه داری نمایند و همچنین در جهت کاهش خطر بیماری در پرسنل آزمایشگاهنکات ایمنی را دقیق تر رعایت نمایند. از تمام ترشحات و بافت های بدن می توان نمونه مناسب برای انجام کشت تهیه نمود. معمولاً ترشحات خلط برای

بروسلوز با توجه به شیوع بسیار کم پنومونی در تب مالت منفی خواهد بود.

سیستم کشت خونی که توصیه می شود روش دوبخشی (biphasic) محیط کاستانیدا (Castaneda) است که محیط واسط جامد و مایع بطور همزمان استفاده می شود و ازین طریق نیاز به تهیه کشت های بعدی (subculture) کمتر شده و احتمال آلودگی پرسنل آزمایشگاه کاهش می یابد.تغلیظ گلبول های سفید (با سانتریفیوژ کردن) و شکستن (لیز) آنها (lysis centrifugation) به افزایش سرعت و حساسیت در مثبت شدن نتیجه کشت کمک می کند.

برای تسریع مثبت شدن کشت باکتری امروزه میتوان از روشهای کشت باکتری در سیستم های رادیومتریک و نیمه اتوماتیک (نظیر BACTEC ۹۲۰۴ and Bac/Alert) استفاده نمود (در عرض ۱۰ روز می تواند مثبت شود).

البته در این روشهای سریع اتوماتیک باید به این نکته دقت نمود که ممکن است



در سمت راست محیط کشت متعارف کاستانیدا و در سمت چپ محیط کشت بعد از تغلیظ و شکستن گلبول های سفید انجام شده است

باکتری بروسلا به اشتباه به عنوان باکتری دیگری (Moraxella phenylpyruvica) گزارش گردد.

در برخی از استان های کشور امکان استفاده از روش BACTEC وجود دارد.

برای بهبود پاسخ در کشت خون انسان بهتر است نمونه در شرایط استرل تهیه شده باشد. در محیط کشت متعارف کاستاندا، به ندرت جواب کشت قبل از چهار روز

مثبت می شود و معمولا باکتری بین روزهای هفتم لغایت بیست و یکم رشد می کند.
تقریبا ۲٪ موارد بعد از روز بیست و یکم رشد می کنند و ازاین رو قبل از اعلام منفی بودن کشت، حداقل باید نمونه را به مدت ۴۵ روز نگه داشت.
تعیین گونه بروسلا در کشت معمولا با شکل کولونی ها، ظاهر میکروسکوپی اسمیر رنگ شده، نتایج اکسیداز و آنی سرم های اختصاصی ضد بروسلا امکان پذیر می شود.

	Incubation time	Requires blind sub-cultures	Sensitivity (disease stage)
Ruiz-Castañeda	7–21 days	Yes	70–80% (acute); <50% (chronic)
Lysis centrifugation	2–4 days	No	>90% (acute); 70% (chronic)
Bone marrow culture	4–7 days	Depends on method and media used	97% (acute); 90% (subacute); 50% (chronic)

مقایسه روش های کشت در محیط کاستانیدا و روش تغلیظ و شکستن با کشت مغز استخوان

روشهای مولکولی:

همچنین اگر روش تعیین مولکولی مناسبی مانند PCR در دسترس باشد میتوان در تشخیص بروسلا ازآن استفاده نمود. گونه مشکوک بروسلا باید برای آزمایشگاه معتبر مرکزی ارسال گردد تا از نظر زیرگونه و biovar تعیین سطح گردد و از این راه اطلاعات بسیار ارزش اپیدمیولوبک به دست آید. امروزه متخصصین زیادی پیشنهاد می کنند که در آزمایشگاه از PCR به جای کشت خون برای تعیین مستقیم باکتری بروسلا استفاده شود و از آن به عنوان استاندارد طلایی نام می برند، اما تا زمان انجام مطالعات بیشتر ، برای تشخیص بروسلوز هنوز استاندارد طلایی، کشت باکتری بروسلا

است. آخرین بررسی ها حکایت از حساسیت و ویژگی بسیار بالای این روش دارد. یکی از ژن هایی که مورد استفاده قرار گرفته است ۱۶srRNA است که با بررسی به عمل آمده در سایر بروسلا ها و باکتری های دیگر، معلوم شد که هیچکدام از گونه های غیر از بروسلا، تکثیر نشدند و این اختصاصی بودن بالای این ژن را برای بررسی نشان می دهد. روشهای PCR گوناگونی وجود دارد، به عنوان مثال PCR بر پایه ژن کد کننده پروتئین ۳۱ کیلودالتونی بروسلا ابورتوس (BCSP۳۱) و یا پروتئین غشا خارجی (OMP-۲) وجود دارد .

در ایران نیز مطالعاتی صورت گرفته که همگی نشان از ارزش بالای تشخیصی و حساسیت و ویژگی بالای PCR در تعیین باکتری بروسلا دارد. انجام PCR تاحدی پیچیده و وقت گیر است و از طرفی احتمال آلوده شدن نمونه وجود دارد. در real-time PCR مدت زمان انجام تست کوتاه تر شده و احتمال آلوده شدن نیز کمتر است و ازین رو مورد استقبال بیشتری قرار گرفته است.

در تشخیص بروسلوزیس سیستم عصبی و سایر موارد کانونی تب مالت از جمله استئومیلیت بروسلایی که با سایر روشها به تشخیص نرسیده بوده اند، PCRارزش بالای تشخیصی خود را نشان داده است. با تکثیر ژن باکتری بروسلا میتوان خیلی سریع، وجود بروسلا را در نمونه خون، مایع مغزی نخاعی، ترشحات مخاطی و مغز استخوان مورد اثبات قرار داد.

به عنوان مثالی از کاربرد PCR در تشخیص تب مالت، می توان به این بیمار اشاره نمود:

مرد چوپان جوانی با تب (۳۹ درجه سانتی گراد) و اختلال تکلم و اختلال تعادل به بیمارستان آورده می شود. در سابقه پزشکی او تب خفیف و بی اشتهایی و تعریق سرد،درد مفاصل و کاهش وزن تقریبی ۱۰ کیلوگرمی در ۳ ماه قبل از مراجعه وجود داشته است. تست رایت و ۲ME و الایزا (IgMو IgG) همگی منفی بوده است و در نهایت بروسلوزیس با مثبت شدن کشت خون و PCR تشخیص داده شده و بیمار تحت درمان قرار می گیرد.

در بررسی های انجام شده حساسیت PCR با استفاده از ژن ۱۶srRNA و L۷/

L۱۲ به میزان ۱۰۰ درصد بوده است. این بررسی ها در فاز حاد بیماری بوده که تعداد باکتری ها نیز بالا است. البته در زمانی که شمار باکتری ها نیز پائین باشد در صورتیکه، DNA به درستی از نمونه سرمی، استخراج گردد علی رغم تیترهای پائین در روش های سرولوژی و تعداد کم باکتری، میتوان PCR را با حساسیت بالا انجام داد.

عموماً PCRبر روی نمونه خون، برای تشخیص بروسلوز در فاز حاد موثر است چرا که با گذشت زمان میزان باکتریمی کم شده و احتمال مثبت شدن این تست کم می شود. از جمله موارد استفاده از PCR آنچنانکه اشاره شد در بیماران دارای عوارض بروسلوز (عموماً در فازهای بعد از مرحله حاد که کشت خون منفی است)، می باشد به عنوان مثال در بیمارانی که کشت ضایعات استخوانی و یا مهره های ستون فقرات منفی باشد و شک بالینی بین توبرکلوزیس و بروسلوز باقی مانده، با انجام تست PCR مشخص شده است که عامل بیماری بروسلا بوده است.

برای بررسی سرم با روش PCR، ۵ سی سی از خون بیمار را در ظرف محتوی EDTA به آزمایشگاه مورد نظر ارسال می کنند.

روشهای سرولوژیک:

با توجه با مشکلات موجود در انجام روشهای فوق الذکر (زمان و یا هزینه بالاتر) در اغلب مناطق **روشهای سرولوژیک** به عنوان راه ارزانتر و در دسترس تر با حساسیت و ویژگی نسبتا قابل قبول هنوز پراستفاده ترین راه تشخیص مانده اند. از جمله تست های سرولوژیک می توان به تست رزبنگال، رایت، ۲ME، کومبس رایت، ایمونوکاپچر و تست الایزا اشاره نمود.

اساس اغلب این تست های سرولوژیک پدیده «آگلوتیناسیون» است. در سیر عفونتهای میکروبی انسان آنتی بادی های گوناگونی ساخته می شود که از جمله آنها «آگلوتینین»است و زمانی که آگلوتینین با آنتی ژن مربوط به خود (آگلوتینوژن) ترکیب شود، می تواند در شرایط کنترل شده ای رسوب کند و پدیده آگلوتیناسیون

رخ دهد.

با اضافه کردن سوسپانسیون آنتی ژن باکتری بروسلا به سرم بیماران (دارای آنتی بادی) آگلوتیناسیون رخ می دهد. آنتی ژن ها ی اصلی که در تشخیص بروسلا استفاده می شود لیپوپلی ساکارید های غشاء خارجی سلول باکتری بروسلا (S-LPS) و پروتئین های داخل سلولی (cytosolic) هستند. لیپوپلی ساکارید های غشاء خارجی (S-LPS) ممکن است اپیتوپ هایی را حمل کنند که با سایر باکتری های گرم منفی مانند سالمونلا اوربانا O:۳۰، اشریشیا کولی O:۱۵۷، یرسینیا انتروکولیتیکا O:۹ ، باکتری عامل تولارمی (فرانسیسلا تولارنسیس)، ویبریو کلرا و ... مشترک بوده و باعث cross reaction شوند (مثبت کاذب).

در تست رایت از باکتری های کشته شده با حرارت و یا فنل استفاده می شود و آنتی ژن مورد استفاده نیز S-LPS سطحی باکتری است که احتمال cross reaction با سایر باکتریهای گرم منفی وجود دارد. این آنتی ژن ها را با روشها ی دیگری از جمله الایزا هم می توان مورد استفاده قرار داد.

روشهایی که از آنتی ژن های پروتئینی داخل سلولی استفاده کنند،از آنجا که اختصاصی تر هستند احتمال cross reaction با سایر باکتری های گرم منفی را ندارند ولی ممکن است با باکتری Ochrobactrum که از نظر ژنتیکی بسیار به بروسلا نزدیک است (هرچند بسیار نادر است) واکنش متقاطع داشته باشند. لدا از این آنتی ژنهای پروتئینی برای افتراق بروسلا از سایر گرم منفی هایی که واکنش متقاطع دارند می توان استفاده نمود.

تست های سرولوژیک کلاسیک (تست رایت، ۲ME، تست کومبس) معایبی هم دارند. هرچند این تست ها حساسیت بالایی دارند اما از آنجا که در مناطق آندمیک بیماری، آنتی بادی های ضدبروسلا **«حتی در سرم افراد سالم»** هم وجود دارد، در نتیجه **ویژگی** و اختصاصیت این تست های سرولوژیک در صورت مثبت شدن جواب تست، کاهش می یابد.

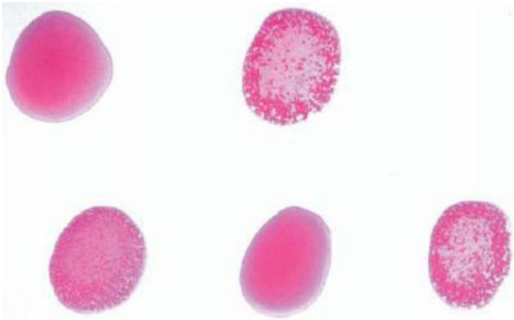
هرچه از زمان پیدایش بیماری در فردی بیشتر بگذرد، به تدریج پاسخ ایمنی در برابر این باکتری میتواند تضعیف شده و نتیجه تست های کلاسیک سرولوژیک با

احتمال بیشتری منفی می شود.

- حساسیت رایت برای تشخیص زودرس عود پایین است و ممکن است نتوان مراحل اولیه عود را با تست رایت تشخیص داد، چراکه در این بیماران معمولا از زمان پیدایش بیماری مدت طولانی گذشته است. دراین شرایط می توان از تست کومبس و یا تست Immunocapture (Brucella-capt agglutination test) استفاده نمود.

رز بنگـال:

تست رزبنگال (rose Bengal plate agglutination test- RBPT) از دیرباز (مخصوصا در مناطق محروم دنیا که امکان انجام تست رایت وجود ندارد) برای غربالگری استفاده می شده است. در مطالعات مختلف حساسیت و ویژگی متفاوتی از آن را گزارش نموده اند.



حساسیت بالای این تست باعث شده برای غربالگری ازآن به عنوان یک تست مناسب استفاده کنند (در حقیقت یک تست غربالگری است نه تست تاییدی).

این تست زمان کمی در حد چند دقیقه نیاز دارد و نمونه سرم مثبت آن باید با تست های سرولوژیک با ویژگی بالاتر و یا کشت تایید شود. یکی از کاربردهای اصلی آن درگذشته برای تایید سریع بروسلوزیس عصبی، آرتریت، اپیدیدیموارکیت، هیدروسل ناشی از تب مالت بود که مایع مغزی نخاعی، سینویال، منی و آسپیراسیون بیضه و مایع هیدروسل با این تست مثبت می گردید.

از آنجا که ممکن است آنتی بادی های (آگلوتینین) موجود در سرم فرد تست شونده در اثر عفونتهای باکتریایی دیگری غیر از باکتری بروسلا تولید شده باشند،

باید دقت کرد که این بروز آگلوتیناسیون و مثبت شدن تست ممکن است ناشی از باکتری بروسلا نباشد. از این جهت حتما تست مثبت رزبنگال نیاز دارد که با تست های اختصاصی تر مورد تایید قرار گیرد.

تست رایت:

بعد از رقیق کردن اولیه سرم، مجدداً با اضافه کردن آنتی ژن بروسلا ابورتوس در نرمال سالین رقیق می شود و نتیجه تست بعد از نگه داری آن در ۳۷ درجه سانتی گراد بعد از ۲۴ ساعت خوانده می شود. این تست برای تشخیص تب مالت بسیار مفید است و برای اینکه اطلاعات بدست آمده تکمیل شود، در کنار تست مثبت رایت، از تست ۲ME هم استفاده می شود (با اضافه کردن بافر فسفاته به آن IgM و IgA را از بین می برند تا فقط آگلوتینین IgG اندازه گیری شود).

بعضی بیماران تیترهای بالایی در دوره بیماری دارند درحالیکه برخی دیگر درعین حال که بیماری فعال دارند تیتر پایینی دارند. این مشکل که **تیتر مشخصی از تست رایت بیانگر بیماری فعال نمی باشد** کماکان لاینحل مانده است و پاسخ ایمونولوژیک بیماران در تب مالت از فردی به فرد دیگر، متفاوت است و نمی توان پیش بینی کرد که در هر شخص چه میزان تیتری بدست می آید.

در مطالعه ای دیده شد که اگر تیتر ۱/۸۰ (۱۰۰IU) را معیار تشخیصی قرار دهند حدود ۳۰ درصد بیماران آزمایششان منفی گزارش می شوند و در حدود ۳ درصد بیماران تب مالت مطالعه شده تیتری در حد ۱۰/۱ (۱۲ IU) و کمتر داشتند. دیده شده است که در حضور علائم و نشانه های تب مالت، وجود تیتر بالاتر یا مساوی ۱۶۰/۱ (۲۰۰ IU) ارزش تشخیصی قابل قبولی دارد. با اینحال برخی صاحب نظران معتقدند که در مناطقی که بروسلوزیس در دام ها از شیوع بالایی برخوردار است بهتر است تیتر تشخیصی را بالاتر از این فرض نمود چراکه بسیاری از افراد بدون علامت ممکن است تیتری در حدود ۱/۱۶۰ داشته باشند. در اینگونه مناطق ارزش تشخیصی «تیتر واحد» تست رایت، کمتر بوده و **افزایش تدریجی تیتر** و

seroconversion در تشخیص بیماری کمک کننده است.

موارد مثبت کاذب تست رایت:

۱-ابتلا به وبا، تولارمی، یرسینیا آنتروکولیتیکا و برخی باکتری های گرم منفی دیگر

۲- اگر قبلاً تست پوستی بروسلین انجام شده باشد.

۳- تماس با واکسن های حاوی ویبریوکلرا، یرسینیا و تولارمی

موارد منفی کاذب تست رایت:

۱- تست رایت در عفونت ناشی از بروسلا کنیس منفی می شود که بدلیل عدم تشابه آنتی ژنی بروسلا canis با آنتی ژن مورد استفاده در آزمایش رایت است.

۲- برخی موارد منفی کاذب در مواقعی رخ می دهد که نمونه سرم در آزمایشگاه بیشتر از ۱/۳۲۰ رقیق نشود و آنتی بادی بیش از حد وجود داشته باشد (پدیده پروزون). باید توجه داشت که در این مواقع، در تیترهای بالاتر (رقت های بالاتر)، تست رایت مثبت می شود.

۳- در اوائل بیماری و در زمانی که آنتی بادی تولید نشده باشد نیز تست SAT منفی کاذب گزارش می گردد.

۴- در بیماران با نقص ایمنی humoral و هایپوگاماگلوبولینمی ها نیز بدلیل کمبود گاماگلوبولین ها نتیجه منفی کاذب می شود.

۵- وجود **آنتی بادی های بلوک کننده** در سرم می تواند باعث گزارش منفی کاذب تست رایت گردد، که این پدیده بیشتر در موارد مزمن و طول کشیده بیماری مشاهده می گردد و با انجام آزمایش کومبس می توان این مشکل را رفع نمود. در این موارد تیتر کومبس بسیار بیشتر از تیت رایت است.

تست کومبس :

همان صفحات میکروتیتر آزمایش رایت را سه نوبت با سالین بافر شده با فسفات (pH=۷,۲) شستشو می دهند و در سانتریفوژ ۳۰۰۰ g (دور در دقیقه) برای ۲۰ دقیقه قرار می دهند. بعد از شستشوی نوبت سوم، ۱۵ میکرولیتر Anti Human Globulin اضافه می کنند و در محفظه مرطوب برای ۳۰ دقیقه در ۳۷ درجه سانتی گراد نگه می دارند و سپس نتایج خوانده می شود. ارتباط قوی بین الایزا IgG و تست کومبس وجود دارد (هر دو IgG را اندازه می گیرند). تست کومبس (و همچنین الایزا IgG) نسبت به سایر آگلوتینین ها مدت زمان طولانی تری مثبت باقی می مانند.

اگر قبل از اینکه تشخیص تب مالت داده شود، مدت طولانی از بیماری گذشته باشد، معمولا تیتر کومبس بسیار بالا خواهد رفت. به عبارت دیگر ، در فاز حاد تب مالت، تیتر کومبس معمولا ۴ تا ۱۶ برابر بالاتر از تیتر رایت است، در حالیکه در بیمارانی که دوره طولانی از شروع بیماری گذشته و درمان نیز انجام نشده باشد این تیترها ۱۶ تا ۲۵۶ برابر بیشتر هستند.

تست 2ME:

این تست نوعی آزمایش آگلوتیناسیونی است که در حضور ماده شیمیایی به نام ۲ مرکاپتواتانل صورت می گیرد. در واقع این ماده باعث می شود با متلاشی شدن پیوند های دی سولفیدی، مولکولهای IgM غیرفعال شوند و تنها IgG در واکنش شرکت میکند و اندازه گیری میشود.

برای مثال اگر عیار تست رایت که هم IgM و هم IgG را اندازه میگیرد معادل ۱/۱۶۰ بود اما بعداز اضافه شدن ۲مرکاپتواتانل (تست 2ME) عیار تست به ۱۰/۱ رسید یعنی تقریبا تمام مولکول های موجود در نمونه از نوع IgM بوده است اما اگر در تست 2ME عیار از ۱/۱۶۰ کمتر نشود یعنی تمام ایمونوگلوبولین موجود در

نمونه IgG بوده است.

موارد کاربرد تست 2ME:

۱- به عنوان یک آزمایش تکمیلی برای تفکیک بروسلوز حاد از مزمن، و یا تماس قبلی با آنتی ژن بروسلا به کار می رود. چرا که در موارد درمان شده بیماری، مقدار آن در عرض ۶ ماه به حداقل می رسد و یا کاملاً محو می شود. عیار ۱/۱۶۰ یا بالاتر این تست که به مدت بیش از یکسال پس از شروع بیماری ادامه یابد، حاکی از عدم بهبود بروسلوز ابورتوس می باشد و از طرفی عیار کمتر از ۱/۱۶۰ در تست 2ME که به فاصله بیش از یکسال پس از شروع بیماری انجام شده باشد، تشخیص بروسلوز مزمن ناشی از بروسلا ابورتوس را تا حد زیادی منتفی می سازد.

۲- در بروسلوز مزمن، در صورت عدم تغییر در عیار تست رایت و ثابت ماندن عیار قبلی، بهترین چیزی که می تواند به نفع وجود عفونت فعلی باشد، اندازه گیری عیار تست 2ME است. اگرچه عیار ۱/۱۶۰ یا بالاتر تست رایت، حاکی از تماس قبلی با بروسلا ابورتوس یا آنتی ژن های مشابه آن (واکنش متقاطع) می باشد، وجود یک عیار ۱/۱۶۰ یا بالاتر در تست 2ME حاکی از وجود عفونت فعلی با بروسلا ابورتوس است.

۳- سودمندترین آزمون بررسی پاسخ درمانی در بروسلوز، اندازه گیری عیار تست 2ME است و لذا بدین منظور نیز به کار می رود.

زمان مثبت شدن تست 2ME:

در طول هفته های اول و دوم بیماری، IgM افزایش می یابدو ۲ تا۳ هفته پس از شروع بیماری به مقدار IgG نیز افزوده می شود. با تشخیص به موقع و درمان مناسب و کافی بروسلوز، بعد از ۶ تا ۱۲ ماه میزان IgG بسیار کاهش یافته و محو می شود ولی اگر بیماری تشخیص داده نشده و درمان مناسب انجام نشود سیر بیماری

ادامه یافته و تیتر IgG در سطح بالایی باقی می ماند، درحالیکه بالا ماندن IgM در بیماران مبتلا به بروسلوز ممکن است امری عادی باشد. بطوریکه در عده زیادی از مبتلایان به بروسلوز حتی بعد از درمان کامل بیماری، عیار ایمونوگلوبولین IgM و در نتیجه عیار تست رایت به مدت چندین سال مثبت باقی می ماند. همچنین عیار ۱/۱۶۰ در تست رایت کارگران کشتارگاه که برخورد طولانی مدت با آنتی ژن بروسلا ابورتوس داشته اند امری شایع است و با اضافه کردن ۲مرکاپتواتانل و حذف IgM در تست 2ME می توان به این امر پی برد.

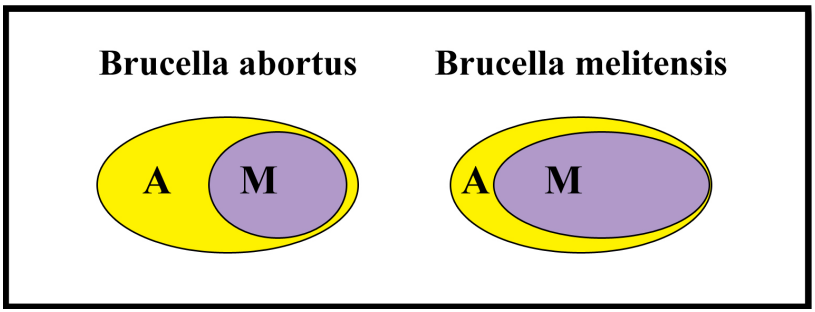
عیار باارزش تست 2ME:

عیار ۱/۱۶۰و بیشتر در تست 2ME بدون علائم بالینی نمایانگر «عفونت بدون علامت فعلی» و در صورت وجود علائم بالینی، نشاندهنده عفونت فعال فعلی می باشد ولی عیارهای ۱/۸۰ و ۴۰/۱ به ندرت ممکن است نشان دهنده عفونت های مهم اخیر باشد و بالاخره در بیمارانی که پس ازگذشت ۳ هفته، هنوز 2ME کمتر یا مساوی ۲۰/۱ داشته باشند، احتمال دخالت بروسلا به عنوان عامل مولد بیماری تا حدود زیادی نفی می گردد.

این تفاسیر ممکن است در مورد بیماران مبتلا به بروسلوز ناشی از گونه ابورتوس صدق کند ولی در مبتلایان به بروسلوز ناشی از گونه ملی تنسیس به دلیل کثرت آنتی ژن M و کم بودن آنتی ژن A (برخلاف گونه ابورتوس) و از طرفی استفاده از آنتی ژن ابورتوس در آزمایشات سرولوژیک، به نظر می رسد در صورت وجود علائم بالینی منطبق بر بروسلوز، عیار های پایین تر در بروسلوز ملی تنسیس دارای ارزش تشخیصی باشند. زیرا هیچگاه نمیتوان انتظار داشت با آنتی ژن بروسلا ابورتوس، عیار واقعی آنتی کرهای ضدبروسلا ملی تنسیس را بتوان سنجید.

از طرفی اگر بتوان در کشورهایی مانند ایران که اغلب موارد انسانی ناشی از گونه ملی تنسیس است، جهت سنجش عیارها از آنتی ژن ملی تنسیس استفاده کنیم، در این صورت تفسیرهای فوق و عیار ۱/۱۶۰ در کشور ما هم ممکن است صحیح باشد.

البته نظر به اینکه تماس با این آنتی ژن (ملی تنسیس) به هنگام تهیه آن خطراتی را بدنبال خواهد داشت، از ساختن آن حتی در کشورهایی مانند ایران که اغلب بیماران در اثر گونه ملی تنسیس رخ می دهند ، نیز اجتناب می شود.



توضیح اینکه آنتی ژن های M و A در سه گونه اصلی بروسلایی مشترک است به طوری که در بروسلا ابورتوس، آنتی ژن A بیشتر از M می باشد و در گونه ملی تنسیس آنتی ژن M بیشتر از A است. بروسلا سویس نیز از نظر آنتی ژنی شبیه بروسلاابورتوس است. از طرفی در حال حاضر بطور کلی از آنتی ژن بروسلا ابورتوس برای تشخیص انواع بروسلوز استفاده می شود و غیر از بروسلوز ناشی از گونه ابورتوس در انواع دیگر بروسلوز عیار کمتری را نشان می دهد و این در حالی است که اگر از آنتی ژ های اختصاصی گونه های دیگر استفاده شود تیترهای بالاتری بدست خواهد آمد.

به عبارتی هرگاه عیار آنتی بادی های نمونه سرم بیمار مبتلا به بروسلوز ناشی از بروسلا ملی تنسیس را با آنتی ژن بروسلا ابورتوس بسنجیم، عیار بدست آمده تقریبا نصف رقم حقیقی خواهد بود، و بالعکس، اگر بخواهیم عیار آنتی بادی بروسلا ابورتوس را با آنتی ژن بروسلا ملی تنسیس بسنجیم، نصف عدد واقعی را نشان خواهد داد.

تست الایزا:

هرچند در گذشته روش های radioimmunoassay و immunofluorescence نیز به کار گرفته می شد، اما امروزه برای تعین انواع ایزوتوپ ایمونوگلوبولین ها از الایزای غیرمستقیم (indirect ELISA) استفاده می کنند. **برای ارزیابی IgG الایزا روش مناسبی بوده و الایزا غیرمستقیم با آنتی ژن S-LPS می تواند جای کومبس را در این مورد بگیرد.** البته اشکال الایزا آنجاست که کیفیت reagent های تجاری متنوع است و مقایسه نتایج را کمی دشوار می کند و نیاز دارد تا مواد مرجع استاندارد تهیه شود تا بتوان تفسیر دقیق تری را انجام داد. اگر جواب آزمایش الایزا منفی است اما پزشک شک بالینی بالایی نسبت به بروسلوز دارد، توصیه شده است که نمونه مجدد ۷ تا ۱۴ بعد ارسال گردد.

تست Immunocapture :

این تست آگلوتیناسیون تقریبا شبیه آن چیزی است که در تست کومبس انجام داده می شود. سوسپانسیون آنتی ژن، از باکتری «بروسلا ملی تنسیس» کشته شده با فرمالدهید تهیه شده است و به ظروف آزمایش اضافه می شود. ظرف حاوی آنتی ژن ها و آنتی بادی ها را به مدت ۲۴ ساعت در محفظه تاریک و مرطوب در ۳۷ درجه سانتی گراد نگه می دارند و سپس نتیجه آگلوتیناسیون خوانده می شود. در بعضی مطالعات انجام شده حساسیت تشخیصی کومبس و تست ایمونو کاپچر تقریبا مشابه و حدود ۹۵ تا ۱۰۰ درصد گزارش شده است.

فیکساسیون کمپلمان (CF):

هرچند تست تشخیصی مفیدی است اما از آنجاکه پیچیدگی های انجام این تست و ملزومات استاندارد سازی آن، از الایزا و رایت بیشتر است، معمولاً استفاده روتین

از آن برای تشخیص تب مالت توصیه نمی شود. بر اساس مطالعات موجود بعد از ۴ ماه از شروع بیماری تیتر فیکساسیون کمپلمان از تیتر رایت بالاتر است. همچنین در ۵درصد افرادی که تیتر رایت مثبت دارند ممکن است تیتر CF منفی گزارش گردد که بیشتر در روزها و هفته های اوّل بیماری رخ می دهد. در برخی بیماران (کمتر از ۵٪ بیماران) ممکن است علی رغم تیتر منفی تست رایت، تیتر CF بالا باشد که بیشتر در بیمارانی رخ می دهد که در فاز مزمن بیماری هستند و یا در افرادی که از بیماری بهبود یافته اند.

تستهای سرولوژیکی که آنتی بادی علیه پروتئین های «داخل» باکتری را اندازه می گیرند:

پروتئین های داخل باکتری بروسلا (cytosolic) توسط الایزا و وسترن بلات مورد بررسی قرار گرفته اند. مطالعاتی که با الایزا انجام شده است نشان داده که هرچند در افرادی که با باکتری بروسلا و آنتی ژن های S-LPS برخورد داشته اند اما بیمار نشده اند ممکن است آنتی بادی های علیه S-LPS یافت شوند اما وجود آنتی بادی علیه پروتئین های cytosolic به معنی بیماری فعال است.

در بررسی بیماران دچار عود و یا عفونت پایدار مشخص گردید که تیتر آنتی بادی علیه پروتئین های داخل سلولی باکتری بروسلا، بالا باقی می ماند اما در بیمارانی که بهبود می یابند، این آنتی بادی ها ناپدید می شوند.

آزمایشگاه هایی که می توانند آزمایش مورد درخواست پزشک را انجام دهند (بر اساس سطح بندی در برنامه پزشک خانواده و نظام ارجاع) در این جدول آورده شده اند:

آزمایشگاه هایی که می توانند آزمایش مورد درخواست پزشک را انجام دهند (بر اساس سطح بندی در برنامه پزشک خانواده و نظام ارجاع) در این جدول آورده شده اند:

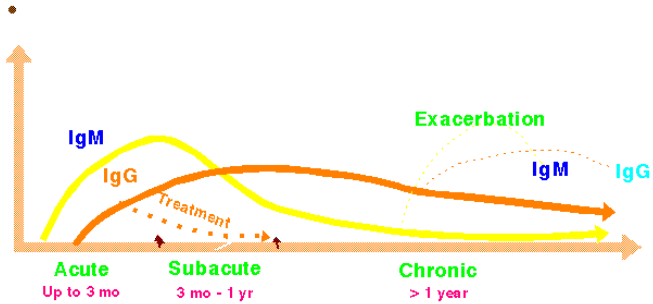
نوع آزمایش	آزمایشگاه سطح ۱ (آزمایشگاه مرکز بهداشت روستایی و شهری	آزمایشگاه سطح ۲ (آزمایشگاه مرکز بهداشت شهرستان)	آزمایشگاه مرکز بهداشت استان	آزمایشگاه مرجع دانشگاهی	آزمایشگاه منتخب قطب کشوری	آزمایشگاههای نهادها، ارگان ها، بیمارستانها، خیریه ، بخش خصوصی (بخش درمان)
رزبنگال - رایت	●	●	●	●	●	●
2ME - کومبس رایت		●	●	●	●	●
ایمونو کاپچر - الایزا		●	●	●	●	●
آزمایش های مولکولی				●	●	●
آزمایش کشت						●

روند تغییر آنتی بادی ها و تفسیر سرم شناختی آنها:

بعد از هفته اول بیماری، تیتر IgM بالا میرود و قابل اندازه گیری می گردد. تیتر IgG هم مدتی بعد و معمولاً بعد از هفته دوم افزایش می یابد. بعد از تقریبا یک ماه به بیشترین مقدار خود می رسند. میزان IgM در خون با سرعت بیشتری نسبت به IgG کاهش می یابد و در فاز تحت حاد استفاده از آن برای تشخیص ممکن است به اشتباه تشخیصی منجر شود درحالیکه IgG هنوز تیتر بالایی دارد و می توان برای رسیدن به تشخیص از آن کمک گرفت.

در بیماری های عفونی معمولاً IgM نشانگر فاز حاد بیماری و IgG نشانگر مراحل مزمن (مراحل بعدی که علائم بیماری پایان یافته و زمان گذشته است)، می باشد. برخلاف اغلب بیماری های عفونی، در بیماری تب مالت اینگونه نیست و IgG با علامت دار بودن و فعال بودن بیماری همراهی بیشتری دارد تا IgM ، و برای

همین از IgG برای تشخیص فاز فعال بیماری استفاده می شود. به عنوان مثال در کارگران کشتارگاه که دائماً با باکتری بروسلا تماس دارند دیگر انتظار نمی رود که IgM تیتر بالایی داشته باشد (چون از مراحل اول بیماری زمان زیادی گذشته است) و برای تشخیص تب مالت از IgG کمک می گیرند. کاهش زودهنگام تیتر IgM و از طرفی بالاماندن آن در برخی بیماران حتی بعد از درمان ، باعث شده است تا از آن به عنوان شاخص فعال بودن بیماری استفاده نکنند و در عوض IgG را که حساسیت بیشتری برای تشخیص فعال بودن بیماری دارد برای تشخیص بیماری فعال و پاسخ به درمان انتخاب نمایند.



در اغلب مواردی که درمان مناسب انجام شده و بهبود کلینیکی حاصل گردد، بعد از ۱۲ ماه، تیتر IgG قابل توجه نخواهد بود. با بررسی IgMو IgG توسط الایزا مشخص شده است که پس از درمان مناسب، تیتر IgM و IgG به سرعت کاهش می یابد و معمولا تیتر IgM سریعتر از IgG کاهش می یابد. ممکن است IgM و IgA تا مدتها بعد از درمان موفق همچنان در سرم (با تیتر پایین) قابل اندازه گیری بمانند.

معمولا اگر درمان انجام شود تیتر IgG ۶ ماه تا یکسال بعد کمتر از حد تشخیصی خواهد شد، و این غالباً نشانه درمان موفق است، درحالیکه علی رغم درمان موفق ممکن است IgM بعد از یکسال نیز در برخی بیماران بالا بماند و از این جهت برای پیگیری وضعیت بهبود بیماران از IgG استفاده می شود که با تست ۲ME میتوان آنرا اندازه گیری نمود.

بدون درمان معمولاً همچنانکه بروسلوز به سمت مزمن شدن می رود IgM

ناپدید می شود اما کماکان IgG بالا می ماند و به همین دلیل از IgG برای تشخیص بروسلوز مزمن استفاده می شود.

تست الایزا برای اندازه گیری ایزوتوپ های آگلوتینین ها ترجیح داده می شود. الایزا علاوه بر آگلوتینین ها می تواند IgG های غیر آگلوتینین را هم اندازه بگیرد و این یکی از تفاوتهای آن با ۲ME است. برای تطبیق تیتر آنتی بادی با سیر کلینیکی بروسلا باید به کلاس آنتی بادی که توسط یک تست خاص اندازه گیری می گردد توجه نمود. تست رایت مجموع آنتی بادی ها را اندازه می گیرد و تست ۲ME تیتر IgG را نشان می دهد.

از لحاظ تئوریک ایمونوگلوبولین اولیه و اصلی در بروسلوزیس حاد IgM است. به تدریج و مخصوصاً در کسانی که درمان مناسب و به موقع انجام نگیرد ساختن IgM با گذشت زمان به سمت ساخت IgG تغییر پیدا می کند و از میزان IgM کاسته می شود.

• در بیمارانی که **شروع آرام و آهسته تری** از بیماری را تجربه می کنند ، همچنین در بیمارانی که **در مراحل دیرتر** از بیماری به پزشک مراجعه نموده اند و در بیمارانی که دچار عود بیماری شده اند ممکن است افزایش چشمگیر IgM اولیه را مشاهده نکنیم.

هر سه گروه ایمونوگلوبولین ها (IgM، IgG، IgA) باید بعد از درمان موفق کاهش یابند، درغیر این صورت باید برای بیمار ارزیابی های بیشتری در جهت تشخیص بروز عود و همچنین مزمن شدن تب مالت (ناشی از درگیری موضعی بافتها) انجام گیرد. **در صورت بروز عود تیتر IgG و IgA افزایش می یابد.**

در برخی (۲۵ تا ۵۰٪) بیماران ممکن تا یکسال بعد از درمان مناسب و بهبود کلینیکی هنوز هم تیتر IgM قابل تعیین باشد. در اغلب این بیماران تیتر IgG نیز گاهی تا ۱۸ ماه بعد از درمان در حد بالایی مثبت می ماند (البته این واقعه کمتر از IgM رخ می دهد و تیتر IgG بعد از یکسال از درمان قابل اعتمادتر است و برای تشخیص پاسخ به درمان استفاده می شود).

اگر بعد از بهبود کلینیکی کامل، عود بیماری رخ دهد تیتر IgG افزایش مجدد

نشان می دهد ولی تیتر IgM افزایش ندارد. برای تشخیص عود تب مالت و فعال بودن بیماری نیز از IgG استفاده می شود.

تیتر تشخیصی برای تست آگلوتیناسیون استاندارد داخل لوله ای (SAT یا همان تست رایت) ۱/۱۶۰ است ولی در مناطق اندمیک تیترهای بالاتری را برای افزایش ویژگی تست در نظر می گیرند. در کتب علمی در مناطق آندمیک تیتر تشخیصی بروسلوزیس برای تست آگلوتیناسیون استاندارد (SAT) حداقل ۱/۳۲۰ و برای تست ۲-ME حداقل ۱/۸۰ را در نظر می گیرند. تست SAT سطح کلی آنتی بادی های آگلوتینه کننده IgM و IgG را در خون اندازه می گیرد درحالیکه 2-ME نشاندهند سطح آنتی بادی اختصاصی IgG است و شاهد قوی تری به نفع عفونت فعال می باشد. تست 2-ME در مواردی که تست رایت مثبت است انجام می شود.

تیتر ۱/۱۶۰ در اغلب منابع به عنوان تیتر مثبت مطرح است که در ایران به دلیل اینکه اغلب بیماران دچار عفونت بروسلا ملی تنسیس هستند (ولی از طرفی در تست رایت از آنتی ژن بروسلا ابورتوس استفاده شده است) تیترهای پایین تر (۱/۸۰) نیز مثبت تلقی می شوند.

آنچه که بیش از تیتر منفرد اهمیت دارد افزایش تیتر بعد از دو هفته به میزان ۴ برابر است. تیتر منفرد مثبت می تواند در اثر تماس قبلی و یا جدید ایجاد شده باشد. همچنین در برخی باکتری ها گرم منفی نیز تیتر رایت بطور کاذب مثبت (هرچند با تیترهای نسبتاً پایین) می شود که از آنجمله می توان به سالمونلا، یرسینیا آنتروکولیتیکا، عامل تولارمی (فرانسیسلا تولارنسیس)، عامل وبا (ویبریوکلرا) و اشریشیا کولی O۱۵۷ اشاره نمود.

در ایران حداقل تیتر برای رایت ۱/۸۰ و برای 2ME نیز ۴۰/۱ در نظر گرفته شده است. تست کومبس رایت با تیتر ۴۰/۱ و تیتر فیکساسیون کمپلمان (CF) با تیتر ۱۶/۱ با ارزش تلقی می شوند.

تست کومبس رایت و تست ایمونوکاپچر-آگلوتیناسیون در تشخیص مراحل اولیه تب مالت و همچنین در موارد عفونت مجدد و یا عود از حساسیت و ویژگی تشخیصی بیشتری برخوردارند.

در مراحل طول کشیده بیماری (مزمن) و افرادی که دچار عود بیماری می شوند و تشخیص سرم شناختی بیماری دشوار می شود از تست کومبس رایت و تست ایمونوکاپچر-آگلوتیناسیون استفاده می شود.

الایزا در تشخیص بروسلوزیس حساسیت و ویژگی بیشتر از تست SAT دارد و می تواند همزمان IgA و IgMو IgG را اندازه گیری نموده و وضعیت بالینی را بهتر روشن نماید. همچنین بررسی ها نشان می دهد که الایزا در تشخیص بروسلوزیس عصبی حساس ترین تست است.

۱- برای بررسی سرولوژیک ۳ تا ۵ سی سی نمونه سرم ارسال می شود

۲- برای بررسی کشت خون، نمونه خون را در بطری های مخصوص کشت (۱۰ سی سی برای بالغین و ۳ سی سی برای اطفال) ارسال می کنند

۳- برای انجام PCR بر روی خون محیطی، ۵ سی سی خون بیمار را در ظرف دارای EDTA ارسال می نمایند.

عوارض بیماری

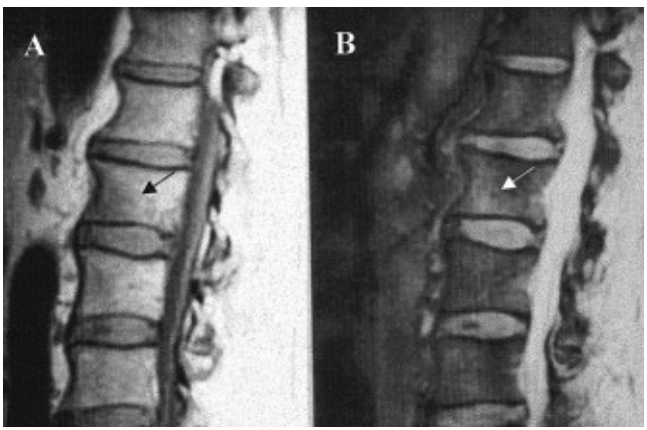
عوارض متعدد و بعضاً صعب العلاج از مشکلاتی است که بیماران مبتلا به تب مالت از آن رنج می برند. بررسی ها نشان داده که بعد از یک تاخیر ۳۰ روزه در تشخیص بیماری (بعد از آغاز علائم بیماری) و همچنین در بیمارانی که ESR بالای ۴۰ دارند، احتمال پیدایش یک عارضه موضعی ناشی از بروسلوزیس بیشتر می شود. البته باید توجه داشت که در بیماران بدون عارضه هم ممکن است ESR در همین حد (۴۰ تا ۵۰) افزایش داشته باشد اما این افزایش در موارد عارضه دار با احتمال بیشتری رخ می دهد و باید دقت پزشک را در کشف عوارض، افزایش دهد. در عوارض شدیدی مانند اندوکاردیت، استئومیلیت و مننژیت ESR می تواند خیلی بالاتر هم باشد.

رابطه ای بین میزان تیتر آگلوتیناسیون و احتمال بروز عوارض تا کنون بدست نیامده است. همچنین میزان عود تب مالت در کسانی که دچار عوارض این بیماری می شوند نسبت به کسانی که هیچگونه عارضه بیماری را تجربه نکرده اند افزایش چندانی ندرد اما میزان شکست در این بیماران (احتمالاً بدلیل عدم رعایت طول درمان مناسب) بیشتر بوده است.

عوارض بروسلوز حاد در ۱۰ تا ۳۰ درصد موارد بروز می نماید. عوارض ناشی از بروسلا آبورتوس در مقایسه با بروسلا ملیتنسیس کمتر است. عوارض تب مالت در هر عضو و یا ارگانی و در هر مرحله ای از بیماری می تواند بروز یابد و گاهی ممکن است این بیماری از ابتدا تنها با بعضی از عوارض خود ظاهر شود.

عوارض استخوانی – مفصلی:

مبتلایان به تب مالت اگر تحت درمان قرار نگیرند و یا درمان نامناسب دریافت کنند به سمت عوارض بیماری و از جمله عوارض اسکلتی پیش می روند. با پیشرفت پزشکی و تولید داروهای مناسب، میزان عوارض در این بیماران کاهش چشمگیری



عفونت موضعی ستون فقرات ناشی از بروسلوزیس: (نمای sagittal ستون فقرات). در عکس سمت چپ در نمای MRI-T1 weighted کاهش سیگنال و تیره شدن مهره در قسمت قدامی تحتانی end plate جسم مهره ای L2 دیده می شود (پیکان سیاه). در عکس سمت راست نمای T2 weighted همان ضایعه دیده می شود.

داشته است. شایعترین عارضه در تب مالت (۷۰ درصد در برخی مطالعات) عفونت و عوارض سیستم استخوانی و مفاصل است و در گونه ملی تنسیس بیشتر دیده می شود. اشکال گوناگونی از این عارضه شامل ساکروایلئیت (معمولا از بقیه شایعتر است)، اسپوندیلیت، آرتریت در مفاصل محیطی بدن، استئو میلیت، بورسیت و تنوسینوویت گزارش شده است. عفونت مهره ها (اسپوندیلیت) در ۲ تا ۶۰ درصد موارد (بسته به گونه بروسلا و منطقه مطالعه شده) و معمولاً در سنین بالاتر (حدود ۵۰ الی ۶۰ سال) دیده می شود. بیشتر در مهره های کمری (لومبار) و با شیوع کمتری در مهره های گردنی و پشتی (Thoracic) دیده می شود. در اغلب مطالعات انجام شده گونه بیماریزا و عامل اسپوندیلیت بروسلا ملی تنسیس بوده است.

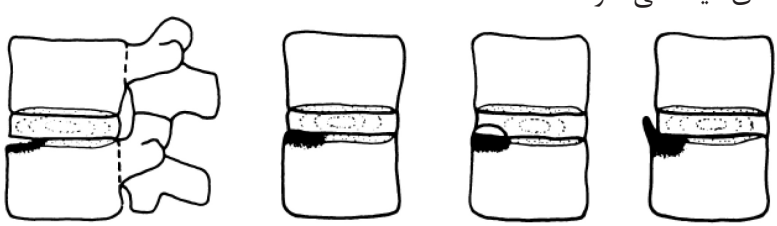
هرچند معمولا تیتر سرولوژیک (تست رایت و کومبسی رایت) مثبت و درحد قابل توجه است اما در برخی موارد تیتر سرولوژیک ممکن است منفی باشد و تشخیص با انجام کشت خون تایید شده باشد. برای مثبت شدن کشت خون، بهتر است چندین نوبت نمونه برای کشت ارسال شود و با توجه به استمرار باکتریمی در اسپوندیلیت بروسلایی احتمال مثبت شدن نمونه بیشتر میشود.

ساکروایلیت در تب مالت نمای شایعی است و بیماران با **تب و کمر درد** مراجعه می کنند و درد اغلب به سمت پائین و ساق پا تیر می کشد (شبیه درد سیاتیک). کودکان از راه رفتن در چنین حالتی خودداری می کنند.

اسپوندیلیت بروسلایی (عفونت مهره ها) عارضه بسیار دردناکی است که باعث گرفتاری مهره و دیسک بین مهره ای می شود. طی این عارضه، عفونت از قسمت قدامی دیسک بین مهره ای شروع گردیده و به جسم مهره ای مجاور کشیده می شود. در اسپوندیلیت بروسلایی، استئومیلیت همراه با تخریب استخوان و جایگزین شدن نسج گرانولاسیون بطور همزمان دیده می شود. علائم آن ممکن است به صورت علائم فتق دیسک همراه با دردهای ریشه ای تظاهر یابد.

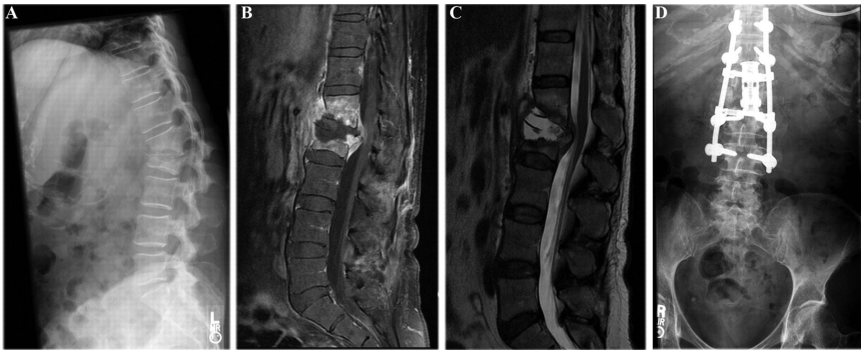
در رادیوگرافی مربوط به اسپوندیلیت بروسلایی علائم تخریب و ترمیم همزمان به صورت استئوپروز به همراه استئواسکلروز جلب توجه می نماید و این برخلاف اسپوندیلیت سلی است که فقط تخریب مهره دارد.

در اوایل بیماری، نمای رادیولوژیک ممکن است در رادیوگرافی و سینتی گرافی استخوان طبیعی باشد، امّا با گذشت زمان از شروع بیماری می توان آثار بیماری استخوانی را در آنها مشاهده نمود. در MRI و یا CT اسکن باریک شدن فضای بین مهره ای دیده می شود.

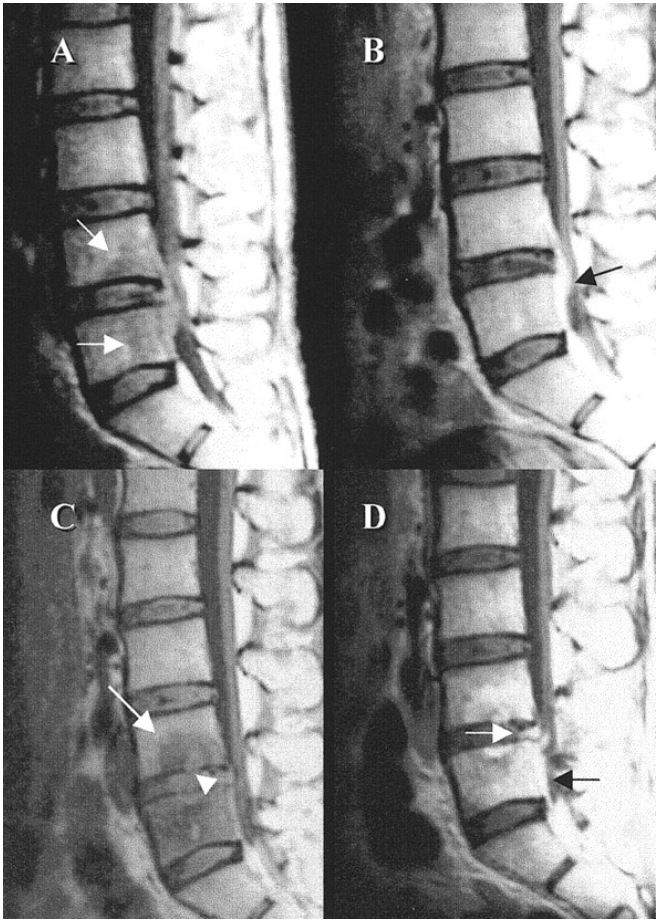


معمولا یک یا دو جسم مهره ای مجاور درگیر می شوند. اسکن استخوان در تشخیص گرفتاری مهره ها ناشی از بروسلا از گرافی رادیوگرافی بسیار حساس تر است.

برای درمان اسپوندیلیت بروسلایی از آنتی بیوتیک ها و داروهای مسکن و بی حرکت نمودن عضو استفاده می شود. اگر به درمان طبی پاسخ مناسب دیده نشده و یا آبسه پاراورتبرال دیده شود باید از روشهای جراحی مناسب استفاده نمود. آبسه های پاراورتبرال نیز معمولا به درمان دارویی پاسخ مناسب می دهند و پرداختن به موضوع جراحی در این شرایط باید با احتیاط صورت گیرد (شرایط بیمار یا وضعیت آبسه به گونه ای باشد که تاخیر جایز نباشد). در این موارد باید حتماً با جراح اعصاب مشورت شود.

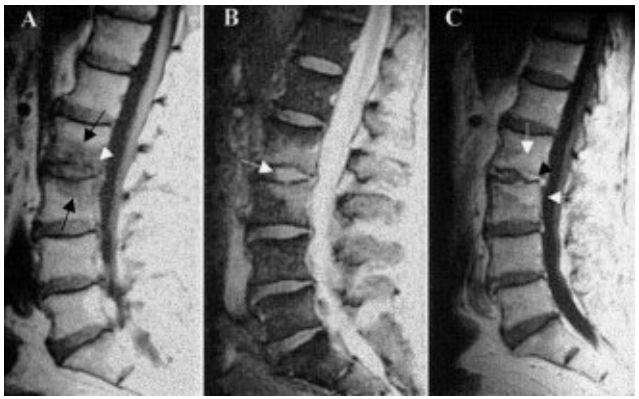


در این تصویر Spondylodiscitis بروسلایی در خانمی دیده می شود که مدت ها از کمر درد رنج می برد.
(ترتیب تفسیر عکس ها از چپ به راست است) در گرافی سمت چپ کلاپس مهره ای در سطح L1-L2 دیده می شود. در تصاویر بعدی (از چپ به راست) ادم و التهاب را با مرکزیت دیسک بین L1 و L2 می توان مشاهده نمود که در اطراف آن تخریب استخوانی در قسمت تحتانی مهره L1 و قسمت فوقانی مهره L2 ایجاد نموده است. در عکس سوم نیز تحت فشار قرار گرفتن (compression) نخاع دیده می شود. یک آبسه پسواس نیز در سمت چپ وجود دارد که در این عکس دیده نمی شود. در گرافی سمت راست که ۶ ماه بعد از مراجعه بیمار گرفته شده است اتصال خلفی جانبی برقرار شده است و در T11 و T12 و L3 و L4 میخگذاری شده است.



مراحل عفونت مهره ها در یک مرد ۳۵ ساله که به عفونت مهره ها در اثر بروسلوزیس دچار شده بود. در عکس بالا سمت چپ (A) نمای T1 weighted MRI کاهش سیگنال در قسمت خلفی جسم مهره ای L4 و L5 و گسترش آن تا حدی که نخاع تحت فشار قرار گرفته است، دیده می شود (پیکان سفید رنگ). در تصویر B بعد از تزریق گادولینیوم منطقه عفونی شده در مهره ها و توده اپیدورال در خلف مهره ها دیده می شود(پیکان سیاه رنگ). در عکس پایین سمت چپ (C) بعد از دو ماه ، گسترش منطقه آسیب دیده (پیکان سفید رنگ) و تخریب صفحه انتهایی (نوک پیکان سفید رنگ) دیده می شود. در تصویر D بعد از تزریق ماده حاجب پررنگ شدن دیسک و جسم مهره های مجاور دیده می شود(پیکان سفیدرنگ)، و می توان کوچکتر شدن توده اپیدورال و کاهش اثر فشاری بر روی نخاع را مشاهده نمود(پیکان سیاه رنگ).

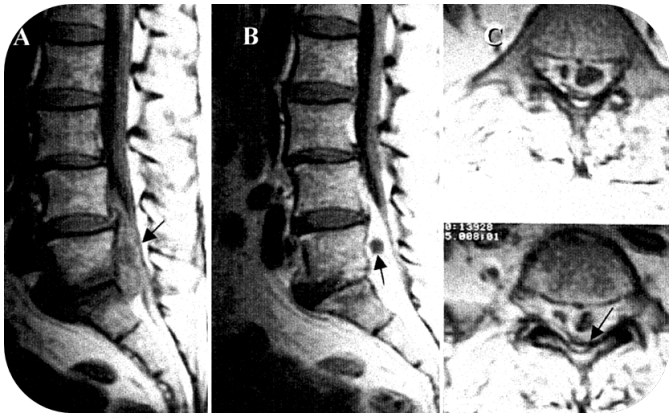
در هفته های اول بعد از تشخیص اسپوندیلیت، علی رغم درمان و بهبود کلینیکی ممکن است که افزایش سیگنال در MRI و بدتر شدن وضعیت تصویری ضایعه و دیسک دیده شود. کوچکتر شدن توده های عفونی بافت نرم در مجاورت ضایعه نشانه خوبی است و پیش آگهی مطلوبی دارد، اما پایدار ماندن ضایعات بافت نرم با عواقب نامطلوب تری همراه است.



نمای MRI عفونت مهره ها در بروسلوزیس: در این بیمار عفونت مهره ها (اسپوندیلیت) در مهره های L2 و L3 رخ داده است. در عکس سمت چپ (T1- weighted MRI) کاهش سیگنال در تیره شدن استخوان ها را در مجاورت غضروف (Subchondral) میتوان مشاهده نمود (پیکان سیاه رنگ) و نوک پیکان سفید رنگ به تخریب بخش زیر غضروفی اشاره می نماید. در عکس میانی (T2 weighted MRI) افزایش سیگنال در دیسک بین مهره ای L2 و L3 و جسم مهره ای مجاور آن دیده می شود (پیکان سفید رنگ) که نشان از التهاب آن هاست. در عکس سمت راست با اضافه نمودن ماده حاجب گادولینیوم، می توان enhancement و پررنگ شدن دیسک بین مهره ای را مشاهده نمود (نوک پیکان سیاه رنگ) و پیکان سفید رنگ نیز به التهاب جسم مجاور و پررنگ شدن آن اشاره می نماید. نوک پیکان سفید رنگ به توده اپیدورال کوچکی اشاره می نماید.

مهره های کمری (Lumbar) از مهره های گردنی و پشتی بیشتر مبتلا می شوند. آبسه های پاراورتبرال در بروسلوزیس کمتر از سل مهره ها دیده می شوند. عفونت همزمان ناشی از بروسلا و توبرکلوزیس چندان هم ناشایع نیست و باید مد نظر پزشکان باشد. کشت اسپوندیلیت و ترشحات برای سل با احتمال بیشتری مثبت می شود و باسیل اسید فست مثبت دیده می شود، اما در عفونت بروسلایی کشت به سختی مثبت می شود و ارزش کشت خون هم در اسپوندیلیت ناچیز است. گاهی

بدلیل تب و اسپوندیلیت و ESR بالا به اشتباه اسپوندیلیت بروسلایی را اسپوندیلیت سلی محسوب نموده و تحت درمان ضدسل قرار می دهند. از طرفی تب مالت میتواند نماهای ریوی شبیه سل نیز داشته باشد از جمله، پلورال افیوژن ، آتلکتازی، فیبروز،

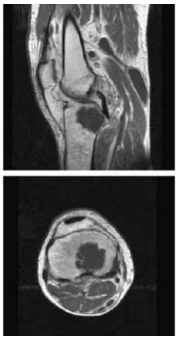


آبسه اپیدورال و عفونت گسترده مهره ها: در عکس سمت چپ در نمای weighted MRI T۱ در قسمت تحتانی صفحه انتهایی مهره L۵ و در قسمت فوقانی صفحه انتهایی مهره S۱ کاهش سیگنال و تیره شدن به همراه تخریب (erosion) دیده می شود و همچنین در قسمت خلفی یک توده اپیدورال دیده می شود (پیکان سیاه رنگ). در عکس میانی و در دو عکس کوچک تر در سمت راست بعد از تزریق ماده حاجب گادولینیوم می توان پررنگ تر و سفیدتر شدن جسم مهره ها و دیسک عفونی را در مجاورت توده اپیدورال (پیکان سیاه رنگ در عکس وسط) مشاهده نمود. در دو عکس کوچک سمت راست اثر فشاری بر روی ریشه عصب ها دیده می شود (پیکان سیاه رنگ).

حفره در بافت ریه (cavity)، آمپیم، پنوموتوراکس، لنفادنوپاتی ناف ریه و مجاور تراشه (paratracheal) و نمای ندولار شبه ارزنی که کار تشخیص و افتراق از سل را بسیار دشوارتر می نماید..

التهاب و آسیب مهره ها و مفاصل (اسپوندیلوآرتروپاتی متعاقب عفونت) می تواند به دلیل immune complex درحال گردش ایجاد شوند.

مفاصل محیطی که دچارعفونت می شوند بیشتر مفاصل بزرگ مانند زانو و ران هستند ولی هر مفصلی احتمال ابتلا را دارد. هرچند به ندرت، اما گزارشاتی مبنی بر عفونت بروسلایی در مفصل مصنوعی وجود دارد. آرتریت چرکی بروسلایی معمولاً به صورت تک مفصلی ظاهر می گردد و مفاصل تحمل کننده وزن بدن بیش از سایرین



تصویر MRI عفونت زانو بروسلایی - هایپرتروفی ژنرالیزه سینوویال و یک کیست در ناحیه پروگزیمال تیبیا دیده می شود

احتمال آسیب ناشی از عفونت بروسلا دارند. شروع آرتریت بروسلایی ممکن است ناگهانی یا تدریجی باشد.

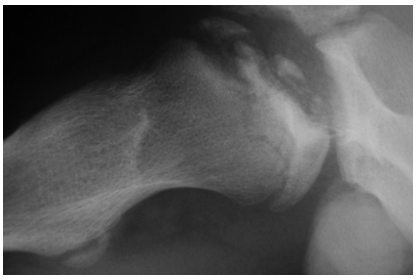
در بروسلوز مزمن، تورم دردناک زانو اغلب ناشی از بورسیت و یا سینوویت، می باشد و به طور کلی طی بروسلوز ممکن است ۳ نوع آرتریت عارض شود:

۱- آرتریت واکنشی در شروع بیماری حاد
۲- آرتریت حاد چرکی
۳- آرتریت واکنشی حین درمان

حدود یک سوم مبتلایان به بروسلوز حاد، دچار دردهای خفیف مفصلی گذرایی می شوند که اغلب همراه با ترشح داخل مفصلی استریل می باشد.

هرچند این بیماران تحت درمان آنتی بیوتیکی قرار می گیرند، ولی درحقیقت آرتریت این بیماران، نوعی آرتریت واکنشی غیرتخریبی است که تصور می شود ناشی از تشکیل کمپلکس ایمنی باشد.

هفته ها و حتی ماه ها بعد از مرحله حاد بروسلوز، ممکن است در تقریباً ۱۰ درصد بیماران، آرتریت چرکی حاد عارض شود که در کشت مایع مفصلی احتمال جدا نمودن باکتری بروسلا وجود دارد.



در بروسلا مفاصل تحمل کننده وزن بیشتر دچار آرتریت می شوند

آرتریت حین درمان نیز نوعی آرتریت مفاصل کوچک است که حوالی روز دهم درمان ، عارض می شود و علی رغم عدم تغییر داروهای تجویزی، خودبخود در عرض چند روز بهبود می یابد.

عوارض گوارشی

بروسلوزیس مخصوصا وقتی در اثر بروسلا ملی تنسیس باشد می تواند از راه غذا مانند لبنیات آلوده از راه خوراکی وارد بدن گردد. بروسلوزیس خوراکی مانند تب تیفوئید است که علائم سیستمیک و تب، بر علائم گوارشی غلبه دارند. با این حال برخی بیماران تهوع، استفراغ، درد و احساس ناراحتی در شکم را تجربه کرده اند. در گروه کمتری از بیماران التهاب صفاق خودبخودی باکتریال (Spontaneous bacterial peritonitis) ، کولیت و ایلئیت عارض می شود. بروسلا از هر راهی دیگری هم که وارد بدن شود توسط فاگوسیت های محل ورود بلع شده و به نزدیکترین غده لمفاوی برده میشوند. اگر باکتری بتواند از دست سیستم دفاعی غده های لمفاوی بگریزد وارد جریان خون شده و باکتریمی ایجاد می نماید. گلبولهای سفید باکتری های در گردش را می بلعند و معمولاً به کبد، طحال و مغزاستخوان می برند و گرانولوم غیرپنیری تشکیل می شود.

بی اشتهایی، تهوع: در حدود ۴۰ درصد بیماران تب مالت بی اشتهایی را تجربه می کنند که این حالت می تواند بدلیل اثر سیتوکاین ها (بعنوان مثال اینترفرون گاما و یا فاکتورنکروز دهنده تومور-آلفا (TNF-α)) بر روی مرکز اشتها در هیپوتالاموس باشد. کاهش وزن در این بیماران می تواند اثری ترکیبی از این بی اشتهایی و افزایش مصرف انرژی (ناشی از پاسخ التهابی در حین بیماری) باشد.

در ۱۰ تا ۲۰ درصد موارد، بیماران به نوعی علامت غیراختصاصی «تهوع» را تجربه می کنند. علت تهوع در تب مالت مشخص نیست اما ممکن است ناشی از اثر مستقیم خود باکتری بر روی معده (گاستریت) و یا اثر سیتوکاین ها بر روی مغز باشد.

هپاتومگالی: یکی از شایعترین اتفاقاتی است که در طی بیماری تب مالت رخ میدهد و می تواند یکی از تظاهرات اولیه بیماری نیز باشد و در ۳۰ تا ۶۰ درصد موارد

گزارش شده است و باتوجه به اینکه کبد بزرگترین ارگان در سیستم رتیکولواندوتلیال بدن است چندان دور از انتظار نمی باشد. درگیری بیوشیمیایی و کلینیکی کبد بسیار کمتر از آماری است که با بیوپسی کبد در برخی مطالعات به دست آورده اند که چیزی بالغ بر ۹۰٪ است. بیماران ممکن است درد در ناحیه آناتومیک کبد (right upper quadrant) را تجربه نمایند و یا زردی خفیف بروز نماید اما زردی شدید معمولا دیده نمی شود.

در برخی بیماران با عوارض چرکی و طولانی درگیری کبد ناشی از بروسلا ممکن است ترشحات عفونی به صورت یک سینوس از پوست سر باز کند و باکتری بروسلا را در ترشحات خارج شده به دست آورده اند. ممکن است در بیوپسی کبد شواهد درگیری کبد رویت شود اما آنزیمهای کبد افزایش قابل توجهی نداشته باشند. گاهی افزایش خفیف آنزیمهای کبدی و آلکالین فسفاتاز دیده می شود که برای تب مالت تشخیصی نمی باشند.

میزان کلی بیلی روبین کمی افزایش می یابد. میزان آلبومین سرم معمولا نرمال است اما در کسانی که ابتلا کبد بسیار شدید است ممکن است آلبومین هم کاهش نشان دهد. با کشت بافت کبد ممکن است باکتری بروسلا را بتوان جدا نمود.

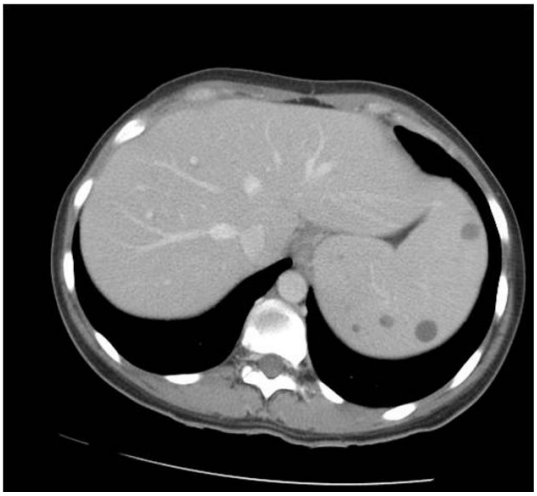
بیمارانی که برای مدت طولانی هپاتیت بروسلایی داشته اند ممکن است کبدشان به هرکدام از انواع ذیل درگیر شده باشد:

۱- هپاتیت غیراختصاصی با انفیلتراسیون سلولهای تک هسته ای

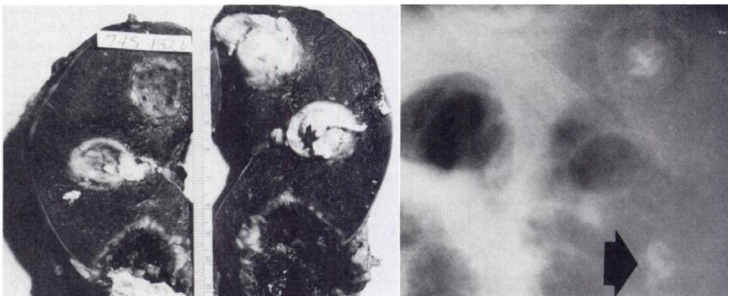
۲- هپاتیت گرانولوماتوز (اغلب گرانولوم غیرپنیری است ولی گاهی ممکن است گرانولوم پنیری رخ دهد)

سیروز ناشی از هپاتیت، در بروسلوز نادر است. درمان در هپاتیت ناشی از بروسلوز همان درمان استاندارد بروسلوز است اما در مواردی که آبسه بزرگ کبدی وجود داشته باشد نیاز به درناژ و تخلیه چرک وجود دارد.

عوارض طحالی: ازآنجا که بروسلا تمایل زیادی به استقرار و تکثیر در سیستم رتیکولواندوتلیال دارد در بسیاری از بیماران طحال نیز در سیر بیماری گرفتار میگردد و در گروهی از ایشان اسپلنومگالی و در برخی آبسه طحالی ممکن است پدیدار شود. گاهی نمای رادیولوژیک کلسیفیکاسیون طحالی در رادیوگرافی ساده شکم به صورت گلوله برفی و یا نمای target مانند می شود. کلسیفیکاسیون نمایانگر بهبودی آبسه های طحالی نیست زیرا از این ضایعات که قدمت زیادی هم دارند بروسلای زنده جدا شده است. بروسلا ملی تنسیس تمایل به ایجاد کلسیفیکاسیون در مناطق نکروزه ندارد. اگر علی رغم درمان طبی حال بیماران بهتر نشود، اقدام جراحی مانند تخلیه ضایعات چرکی و گاهی اسپلنکتومی (به عنوان مثال در بروسلوز مزمن که در اثر هایپراسپلنیسم کاهش شدید و پایدار پلاکت رخ داده باشد) لازم می شود.



آبسه های متعدد طحالی در یک بیمار مبتلا به بروسلوز

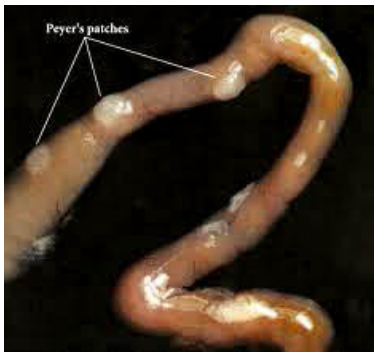


در این تصویر نمای رادیولوژیک ندولهای کلسیفیه در عکس ایستاده شکم دیده می شود که در منطقه طحال قرار گرفته اند. این بیمار ۵۱ ساله کارگر کشتارگاه بوده و ۳۰ سال قبل در یک بیماری تبدار با تشخیص تب مالت درمان شده بود. بعد از آن سالها از بیماری تب دار دوره ای رنج می برده و به همین دلیل تحت درمان علامتی بوده است. در آخرین اپیزود تب شدید و درد شدید مفاصل سرولوژی بروسلوز مثبت می شود (برخلاف دو سال گذشته که تست های سرولوژی مکرراً منفی بود). تحت درمان ۳ ماهه تتراسایکلین و استرپتومایسین قرار میگیرد ولی بعد از قطع درمان مجدداً علائم تب و درد شروع می شوند. مجدداً درمان تکرار می شود و تشخیص بروسلوزیس راجعه مزمن به همراه کیست های طحالی مطرح میگردد.
بعد از درمان بیمار تحت عمل اسپلنکتومی قرار گرفت (تصویر سمت چپ) در طحال بیمار ۳ توده نکروز پنیری متعدد و کلسیفیکاسیون جدار کیست ها دیده می شود. یکی از کیست ها پاره شده است و محتویات در شکم ریخته است.
{لازم به ذکر است که توبرکلوزیس، هیستوپلاسموزیس و کیست هیداتید نیز می توانند این نمای رادیولوژیک را ایجاد کنند}

درد شکم، اسهال و یبوست: در حدود ۱۵٪ بیماران درد و یا تندرنس شکمی را در سیر بیماری تب مالت تجربه میکنند که ممکن است در اثر لنفادنیت مزانتر، لنفادنیت پلاکهای Peyer (Peyer's patches) و یا زخم گوارشی (ulceration) ، التهاب و یا آبسه کبد، آبسه طحال، کولیت، کوله سیستیت، پانکراتیت و ... باشد. بیمارانی که لنفادنیت مزانتر دارند ممکن است با تابلوی شکم حاد مراجعه کنند. ممکن است بیماری با تابلو تب و تهوع و درد ناحیه راست تحتانی شکم مراجعه نماید و با شک به آپاندیسیت تحت عمل جراحی قرار بگیرد و آپاندیس وی کاملا سالم باشد، در حالیکه غده های لنفاوی مزانتریک کاملا متورم باشند (بافت شناسی غده های لنفاوی ، لنفادنیت رآکتیو را نشان می دهد) و علی رغم انجام آپاندکتومی تب بیمار ادامه یابد و کشت خون بیمار بروسلا را نشان دهد. این بیماران با درمان ضد بروسلا بهبود خواهند یافت.

در زخم شدن پلاک های Peyer بیمار با درد شکم و تندرنس مشابه تب تیفوئید

مراجعه می کند و در مواردی که زخم ها شدید باشند ممکن است خونریزی گوارشی نیز رخ دهد.





در کمتر از ۱۰ درصد موارد بیماران تب مالت دچار یبوست می شوند که ممکن است تغیر عادات غذایی و تعریق شدید و کاهش فعالیت فیزیکی از علل بروز این مشکل در بین بیماران تب مالت باشند. در کمتر از ۱۰ درصد موارد ممکن است بیماران تب مالت دچار اسهال شوند که علت دقیق ان مشخص نیست اما شاید زخم های گوارشی و یا سایر میکروبهای همراه در شیر خام آلوده یا غذای غیربهداشتی که مصرف نموده است در پیدایش اسهال نقش داشته باشند.

اسهال خونی در بروسلا نادر است و در مواردی که خونریزی از راه رکتوم وجود داشته است ناشی از کولیت، زخم های پلاک Peyer و اختلالات انعقادی بوده است.

کولیت، پانکراتیت، کوله سیستیت، پریتونیت، آسیت: کولیت هر چند در بروسلوز شیوع کمی دارد اما از عارضه های جدی آن محسوب می شود. بیمار ممکن است با درد شکم و تب و خنریزی از رکتوم مراجعه کند. در کولونوسکوپی مخاط قرمز ، ملتهب و شکننده و پولیپ های کاذب متعدد دیده می شود. یکی دیگر از عوارض نادر بروسلوز پانکراتیت است که در بروسلوز ناشی از بروسلا ملی تنسیس بیشتر دیده می شود. بیمار با درد شکم و تب و تهوع و گاها یبوست مراجعه میکند. درمان

ضدبروسلا معمولا با پاسخ بالینی مناسبی در این بیماران همراه است.

کوله سیستیت (التهاب کیسه صفرا)، یکی دیگر از عوارض تب مالت است که موارد گزارش شده از آن، تاکنون بسیار کم بوده است و در اغلب آنها سنگ صفراوی هم وجود داشته است. در کشت خون اغلب موارد گزارش شده کله سیستیت، بروسلا ملی تنسیس رشد کرده است و در نیمی از موارد کشت مایع صفراوی نیز مثبت گزارش شده است. بروسلا میتواند از راه مسیر لنفاوی از روده و یا هنگام باکتریمی از راه خون به کیسه صفرا وارد شود.

پریتونیت و آسیت ناشی از بروسلا بسیار نادر بوده و غالبا در زمینه سیروز قبلی رخ داده است. کشت مایع صفاقی در ۶۰ درصد موارد و کشت خون در ۴۰٪ موارد گزارش شده مثبت بوده است. در یک بیمار که شنت بطنی-مغزی (Ventriculoperitoneal) داشت عفونت صفاق و مغز همزمان رخ داده بود.

عوارض عصبی:

ابتلا سیستم عصبی در بروسلوزیس میتواند در مراحل اولیه بیماری و یا در مراحل تاخیری و دیرتر بروز یابد و حتی ممکن است ماه ها بعد از بهبودی یافتن از فاز اولیه علائم عصبی نمایان شوند.

طیف مختلفی از علائم و نشانه ها و عوارض عصبی از افسردگی (در فاز مزمن نسبتا شایع است) تا مننژیت و آبسه مغزی و حوادث عروقی ممکن است بروز کند. درگیری مستقیم سیستم عصبی که شامل مننژیت، انسفالیت، گرانولوم، سندرم عصبی ناشی از ازبین رفتن غشا میلین (Demyelination syndrome)، سندرم های عروقی (Meningovascular)، آبسه و رادیکولونوریت و میلیت هستند شیوع کمتری دارد. اما در تب مالت علائم و نشانه های غیراختصاصی مانند سردرد و سستی و رخوت که ارتباطی به عفونت مستقیم CNS ندارند شایع هستند و نباید با نوروبروسلوز اشتباه شوند. نوروبروسلوز گاهی چنان چهره بیماری های نورولوژیک را به خود میگیرد که کمتر کسی ممکن است احتمال یک بیماری عفونی را مطرح

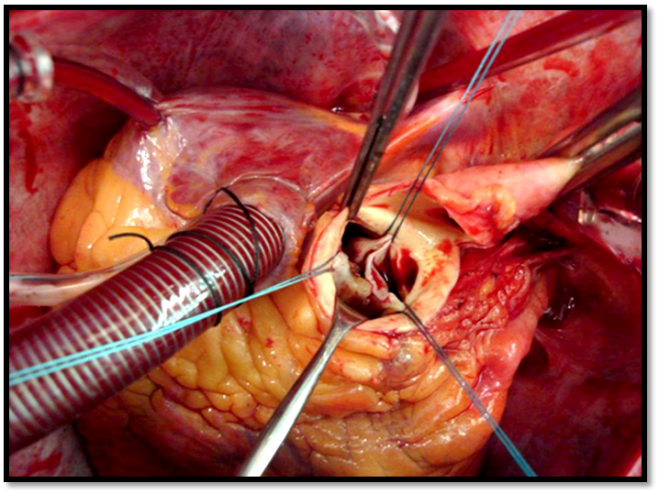
سازد و در اینجا شک بالینی بالای پزشکان می تواند به بهبودی بیمار منجر گردد.

عروق مغز هم مثل عروق هر جای دیگری ممکن است دچار واسکولیت شوند. در آنالیز مایع مغزی پلئوسیتوزیس لمفوسیتیک همراه افزایش پروتئین و کاهش قند مشاهده میشود. گاهی اوقات قند مایع مغزی طبیعی است. اغلب کشت و اسمیر مایع مغزی منفی هستند و تشخیص قطعی با اثبات حضور آنتی بادی اختصاصی در مایع مغزی نخاعی یا PCR آن داده می شود. کمتر از ۵ درصد موارد بروسلوز بستری شده در بیمارستانها بدلیل نوروبروسلوز است. بیشترین موارد نوروبروسلوز در مدیترانه و همچنین کشور ما ناشی از بروسلا ملی تنسیس است. در تشخیص افتراقی مننژیت بروسلایی باید مننژیت های ویروسی و مننژیت سلی را در ایران مدنظر داشته باشیم. عمدتاً سیر مننژیت های ویروسی سریع تر است و بیمار را طی چند روز به پزشک می کشاند اما معمولاً بروسلوز و سل سیر کندتری دارند.

عوارض قلبی عروقی:

عوارض قلبی عروقی بروسلوزیس عبارتند از ترومبوفلبیت (نسبتا شایع می باشد)، و سایر عوارض نادر شامل آندوکاردیت (شایعترین علت مرگ و میر این بیماران)، پریکاردیت (عفونت لایه پریکارد قلب) و میوکاردیت (ابتلا عضلات قلب). ترومبوفلبیت در مغز و یا چشم می تواند باعث ناتوانی و از کار افتادگی دائمی مبتلایان گردد. آندوکاردیت در کمتر از ۵ درصد مبتلایان دیده می شود امّا شایعترین علت مرگ و میر بیماران مبتلا به تب مالت است و علاوه بر آنتی بیوتیک طولانی مدّت لازم است تا بیماران تحت جراحی و تعویض دریچه قلب قرار گیرند. احتمال ابتلا دریچه آئورت بیش از سایر دریچه های قلب است و دریچه میترال در رتبه دوم بعد از دریچه آئورت قرار دارد. اینکه چند درصد از اندوکاردیت های عفونی که در یک منطقه رخ می دهد ناشی از بروسلا می باشد بر اساس منطقه مطالعه شده فرق میکند، در برخی مطالعات کمتر از ۱ درصد از اندوکاردیت های عفونی را به بروسلا نسبت داده اند اما در برخی مطالعات که در مناطق بومی بروسلا ملی تنسیس انجام گرفته این عدد به

۸ تا ۱۰ درصد کل اندوکاردیت های عفونی رسیده است. هرچند این عارضه اغلب در ارتباط با دریچه آئورت تنگ و کلسیفیه ندولر است اما برای پیدایش این عارضه کشنده تب مالت احتیاجی به وجود ضایعات پیشین دریچه ای نیست و افرادی که سابقه هیچگونه ضایعه ای بر روی دریچه های قلبی خود ندارند نیز ممکن است دچار اندوکاردیت بروسلایی شوند. در برخی موارد بروسلا باعث اندوکاردیت در دریچه مصنوعی بیمار شده است. پاسخ به درمان طبی به تنهایی رضایت بخش نیست و بدون انجام جراحی پیش آگهی این بیماران خوب نیست. تقریبا در تمام موارد بعد از ۵ تا ۷ روز درمان با آنتی بیوتیک لازم است که دریچه مبتلا تعویض گردد. همزمان با اندوکاردیت ابتلای عضلات (میوکاردیت) و پرده های پوشاننده قلب (پریکاردیت) بطور شایع مشاهده می شود.



بیمار مبتلا به اندوکاردیت بروسلایی در حدود ۹۰ درصد موارد دچار نارسایی احتقانی قلب (CHF) می شوند و لازم به ذکر است که بیش از ۸۰ درصد افراد فوت شده در اثر اندوکاردیت بروسلایی قبل از مرگ دچار نارسایی احتقانی پیشرونده قلب بوده اند (شایعترین علت مرگ این بیماران). ایجاد آمبولی در شریان های بزرگ در ۸۸ درصد موارد اندوکاردیت بروسلایی و نشانه های اندوکاردیت در ارگانهای

محیطی در ۷۵ درصد این بیماران گزارش می شود. به ندرت درگیری لایه خارجی قلب (پریکاردیت) می تواند بطور اولیه در اثر ابتلا به تب مالت رخ دهد (بدون وجود اندوکاردیت همزمان) و معمول اینست که پریکاردیت یکی از عوارض اندوکاردیت بروسلایی است. آسیب قلب در بروسلوزیس می تواند ناشی از تهاجم خود باکتری به قلب باشد (گاهی کشت مایع پریکارد مثبت می شود) و یا اینکه ناشی از اثر کمپلکس های ایمنی باشد که در بیوپسی قلبی گاهی مشاهده شده است.

ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) نیز از عوارض مهم بروسلوزیس می باشد و توصیه شده است در مناطقی که ابتلا به بروسلوزیس شایع است، تب مالت جزو تشخیص افتراقی های DVT قرار گیرد. از دیگر عوارض عروقی اندوکاردیت بروسلایی، آنوریسم مایکوتیک مغز، آئورت و سایر عروق است.

سیستم تنفسی:

اگرچه عفونت شدید تنفسی و گرفتاری ریوی در بروسلوزیس نادر و حتی در کشورهای آندمیک هم به ندرت گزارش شده است مراجعه بیماران با سرفه غیراختصاصی چندان ناشایع نیست و در حدود ۳۰٪ موارد گزارش شده است. با استنشاق آئروسولهای آلوده و یا از طریق جریان خون و باکتریمی، ممکن است باکتری بروسلا به ریه ها راه یافته و ایجاد عفونت نماید. در برخی مطالعات تا ۲۰ درصد بیماران دچار سرفه و یا علائم ریوی بودند. گزارشاتی از ابتلا ریوی مانند آبسه، آمپیم ، پنومونی و یا آدنوپاتی ناف ریه وجود دارد. در برخی موارد نمای ارزنی در گرافی قفسه صدری نمایی سبیه سل پیدا می کند. تجمع مایع در فضای پلور و پنوموتوراکس نیز در سیر بیماری ممکن است رخ دهد. خلط خونی معمولاً در بروسلوزیس نادر است. ممکن است در موارد گرفتاری ریه ناشی از بروسلوز بتوان، باکتری بروسلا را از خلط، آمپیم و یا مایع پلور جدا نمود.

سیستم تناسلی ادراری:

گرفتاری ادراری تناسلی از مسائل نسبتاً شایع در بیماران تب مالت است. در بیش از ۲۰ درصد موارد در مردان، epididymo-orchitis رخ میدهد که معمولاً یکطرفه است و بصورت درد و تورم موضعی همراه با سوزش ادرار خیلی خفیف و یا بدون سوزش ادرار تظاهر می یابد. دربرخی بیماران ممکن است التهاب بیضه (orchitis) و یا اپیدیدیموارکیت دوطرفه شود و حتی هیچگونه علائم سیستمیک همراهی هم وجود نداشته باشد.

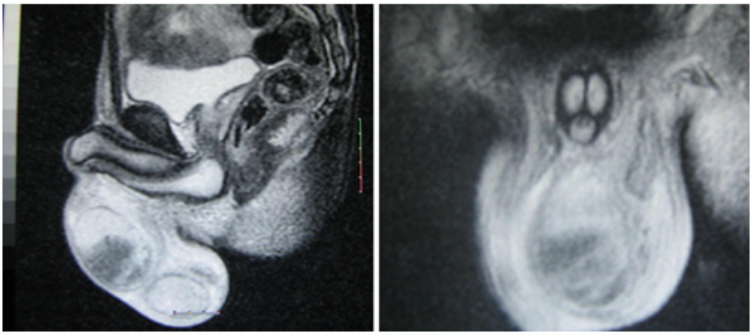


میتوان با پرسیدن تاریخچه تماس با دام، مصرف لبنیات و غذاهای آلوده به بروسلا، شروع آهسته بیماری، دوره نسبتاً طولانی بیماری، وجود تب های مواج و دوره ای، التهاب موضعی نسبتاً خفیف، عدم و یا خفیف بودن نشانه های درگیری قسمت تحتانی سیستم ادراری، عدم لکوسیتوز قابل توجه، برای افتراق اپیدیدیموارکیت بروسلایی از سایر موارد غیراختصاصی اپیدیدیموارکیت استفاده نمود. افتراق دادن و درمان مناسب از این لحاظ اهمیت دارد که هرچه در شروع درمان تاخیر ایجاد گردد، احتمال درگیر شدن سمت مقابل و نکروز و پیدایش علائم سیستمیک بیشتر می شود. بنابراین در مناطق بومی بروسلا، اگر در آماده شدن نتیجه آزمایشگاهی و تایید بیماری بروسلوز تاخیری وجود دارد توصیه می شود که پزشک با ایجاد شک بالینی اقدام به درمان نماید و تا آماده شدن نتایج، درمان را به تاخیر نیاندازد. منفی بودن آزمایش و کشت ادرار در اپیدیدیموارکیت بروسلایی رد کننده تشخیص نمی باشد. علاوه بر تیتر افزایش یافته در تست رایت، در تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به اپیدیدیموارکیت بروسلایی، کشت خون ممکن است مثبت شود و در کشت ترشحات کشیده شده از اپیدیدیم (epididymal aspiration) درحدود ۱۰٪ بیماران نیز بروسلا رشد می کند.

معمولاً با درمان استاندارد ضدبروسلایی، پاسخ درمانی مناسب در این بیماران دیده می شود. درمان نامناسب ممکن است به آبسه بیضه، آتروفی و عقیمی بیماران منجر گردد. معمولاً عوارض ناشی از اپیدیدیموارکیت در کمتر از ۵ درصد بیماران بصورت نکروز بیضه (که نیاز به Orchiectomy پیدا میکنند) رخ می دهد.

در این تصویر MRI آبسه بیضه در یک بیمار مبتلا به تب مالت دیده می شود

بررسی ادرار این بیماران معمولاً طبیعی است و کشت روتین ادرار منفی می باشد. این عارضه منجر به آتروفی بیضه نمی شود. پروستات نیز ممکن است در تب مالت دچار عفونت گردد و به میزان کمتری عفونت بروسلایی تخمدان ها و لوله ها مشاهده شده است.



در این تصویر MRI آبسه بیضه در یک بیمار مبتلا به تب مالت دیده می شود

هرچند بروسلا را از ادرار میتوان بدست آورد ولی درگیری کلیه نادر است. در سیر بیماری تب مالت ممکن است نفریت interstitial یا پیلونفریت همراه با پروتئینوری، هماچوری و پیوری نیز عارض شود. گاه گرانولوم و کلسیفیکاسیون هایی شبیه به سل کلیوی ممکن است رخ دهد. در برخی موارد نارسایی حاد کلیوی (ARF) نیز در سیر بیماری رخ داده است. نارسایی کلیه می تواند در اثر نفریت اینترستیشیل ، پیلو نفریت و یا به عنوان یکی از عوارض اندوکاردیت در بیماران تب مالت رخ دهد.

بروسلوز می تواند در انسان نیز باعث آسیب به جفت، سقط جنین و عوارض بارداری گردد.

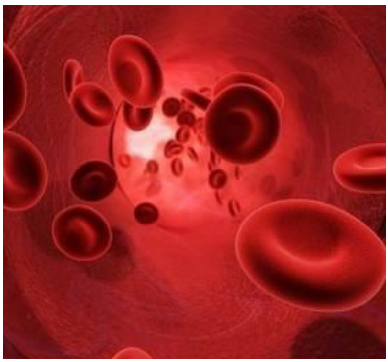
عوارض روی جنین:

در زنان باردار عوارض مختلفی از جمله سقط جنین ممکن است در اثر ابتلا به بروسلوز رخ دهد، مخصوصاً در مناطقی که بروسلا ملی تنسیس شایعتر است . شیوع این عوارض میتواند قابل توجه باشد چنانچه در برخی بررسی ها شیوع مرگ داخل رحمی و سقط خودبخود ناشی از ابتلا مادر به تب مالت ۳۰-۴۰٪ برآورد گردید که اغلب این موارد در اثر ابتلا مادر در سه ماهه اول و دوم رخ می دهد، در صورت ابتلا مادر در سه ماهه سوم میزان مرگ داخل رحم و سقط خودبخودی شیوع کمتری دارد.

درمان سریع، ممکن است نجات دهنده جان جنین باشد.

اگر قبل از اینکه خونریزی واژینال شروع شود، زن باردار تحت درمان قرار گیرد، میزان مرگ جنین کاهش می یابد.

بروز سقط جنین با تیتر آنتی بادی مادر و یا وجود باکتریمی در خون مادر ارتباطی ندارد.



اختلالات خونی:

شایعترین عارضه خونی در تب مالت کاهش گلبول های قرمز (آنمی) است و عموماً شدت کم خونی این بیماران زیاد نمی باشد. با شیوع کمتری ممکن است کاهش گلبول سفید (لکوپنی) و لمفوسیتوز نسبی در این بیماران دیده شود. کاهش پلاکت (ترومبوسیتوپنی) نیز هرچند از عوارض خونی این بیماران می تواند باشد اما ترومبوسیتوپنی شدید کمتر رخ می دهد. پورپورا

و خونریزی ناشی از کاهش شدید پلاکت در برخی موارد مخصوصا با خونریزی در سیستم اعصاب مرکزی می تواند کشنده باشد. گاهی پان سیتوپنی و انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC) نیز در سیر بیماری رخ می دهد که با درمان مناسب، پان سیتوپنی به تدریج بهبود یافته و شمارش سلول های خونی به میزان طبیعی خود برمی گردند.

در این بیماران هموفاگوسیتوز، هایپر اسپلنیسم (پرکاری طحال) و میکروگرانولوم در مغز استخوان می توانند باعث کاهش رده های مختلف سلولهای خونی گردد. در۲۵ تا ۷۵ درصد بیماران بروسلوزیس ممکن است در مغزاستخوان گرانولوم دیده شود. پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایمونولوژیک (ITP) نیز ممکن است باعث تشدید وضعیت بیماری در برخی مبتلایان شود که معمولا با درمان ضدبروسلایی بهبود می یابند ولی در برخی از این بیماران بدلیل تشدید وضعیت بالینی نیاز به استفاده از ایمونوگلوبولین گاما وریدی است که بعد از ۳ روز معمولا کاهش پلاکت در این موارد بهبود می یابد.

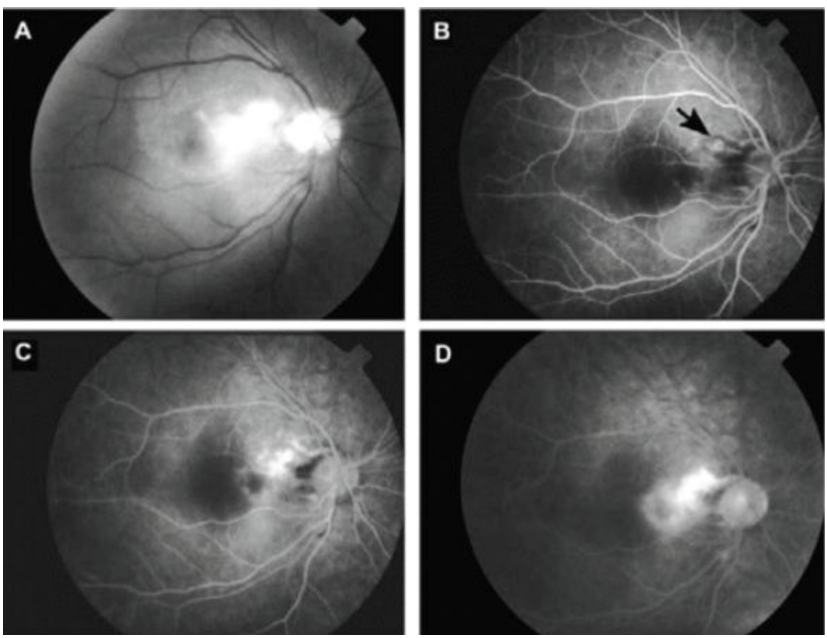


ضایعات پوستی:

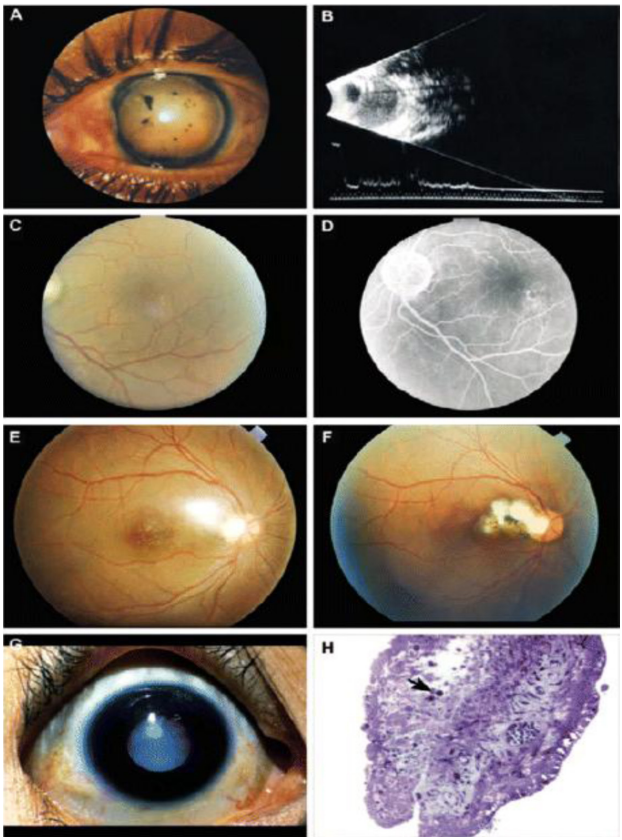
در ۵ درصد بیماران ضایعات پوستی غیراختصاصی از جمله پاپول، آبسه، اولسر، واسکولیت، اریتم ندوزوم، پتشی، پورپورا و درماتیت تماسی ، و بثورات پاپولر و pustular بر روی دست دامپزشکان بعد از جراحی و مداخله در زایمان دام آلوده دیده میشود.

ضایعات چشمی:

«اندوفتالمیت» اندوژن نادر است و درمان آنتی بیوتیکی ضدبروسلا لازم دارد. «یوئیت» (عفونت مشیمیه چشم) عارضه دیررسی است که از آنجا که درآن عامل عفونی وجود ندارد پاسخ به کورتیکوستروئید موضعی و سیستمیک داده است. یوئیت بصورت نوریت اُپتیک، ایریدیوسیکلیت مزمن (عفونت مزمن عنبیه) ، کوروئیدیت مولتی فوکال و کراتیت (عفونت قرنیه) تظاهر می کند.



در این تصویر زایش عروق جدید در لایه کروئید (تصاویر سیاه و سفید شبکیه) دیده می شود.
A) قبل از تزریق کنتراست که ادم گسترده ماکول را نشان می دهد. B و C و D) آنژیوگرام شبکیه که مرحله میانی و پایانی کندگی (detachment) سروزی ماکول شبکیه را –فلش- ثانویه به لایه کروئیدی دارای عروق جدید در محل اسکار کروئیدورتینال در نزدیکی پاپی نشان می دهد. بعد از هفته ۹ درمان با لیزر، حدّت بینایی این بیمار بهبود یافته و ۲۰/۲۰ شد.



برخی از تظاهرات چشمی در بیماران مبتلا به بروسلوزیس :
A) Phthisis کره چشم
B) نمای اولتراسوند از چشم بیمار در شکل A
C) آنژیوگرام شبکیه
D) پدیده پنجره (Window defect) در اپیتلیوم رنگی شبکیه ثانویه به ادم مزمن در ناحیه ماکول، که نشان دهنده آمبولی عفونی (septic emboli) ناشی از آندوکاردیت بروسلایی و بروز choroiditis موضعی است.
E) رتینوگراف؛ کندگی سروزی شبکیه ثانویه به گرانولوم کروئیدی در نزدیکی پاپی در بیمار دچار بروسلوزیس مزمن
F) رتینوگراف همان بیمار ۴ سال بعد از تشخیص و ۳ ماه بعد از درمان لیزردرمانی
G) یوئیت قدامی و کاتاراکت ثانویه
H) بیوپسی عنبیه و رنگ آمیزی تولوئیدین آبی (blue toluidine) از بیمار تصویر G که واکنش التهابی گرانولوماتوز را نشان می دهد. وجود اجسام راشل (Russell bodies) که با فلش نشان داده شده است دلالت بر تولید ایمونوگلوبولین های اختصاصی موضعی دارد.

درمان

اصول کلی درمان تب مالت

هرچند تعداد کمی از بیماران ممکن است بطور خودبخودی خوب شوند اما، تشخیص و درمان زودهنگام و طولانی مدت، در بیماری تب مالت یک اصل است، چرا که هرچه درمان دیرتر شروع شود احتمال بروز عوارض و عود (حتی با درمان مناسب) بیشتر می شود.

بر اساس مطالعات تاخیر بیش از ۳۰ روز در شروع درمان، با احتمال بیشتری با عوارض بیماری همراه خواهد بود

اساس درمان در بروسلوزیس برای بهبود علائم و پیشگیری از عود مجدد بیماری، بر پایه درمان ترکیبی (Combination therapy) از چند آنتی بیوتیک مناسب است.

کلید اصلی یک درمان موفق، «پذیرش و همکاری مناسب از طرف بیمار» در طول دوره درمان آنتی بیوتیکی است. چراکه در اغلب موارد عود بیماری ، ناشی از همکاری نامناسب بیمار در مصرف آنتی بیوتیک ها بوده است.

کلید اصلی یک درمان موفق، «پذیرش و همکاری مناسب از طرف بیمار» در طول دوره درمان آنتی بیوتیکی است.

درمان در موارد بدون عارضه

زمانی که بروسلوزیس در دوره حاد بیماری (زیر ۳ ماه) و با نمای کلینیکی غیراختصاصی رخ می دهد و همچنین نشانه ای از عفونت کانونی در هیچ یک از ارگانهای بدن دیده نمی شود، می توان بیمار را به عنوان بروسلوزیس بدون عارضه تحت درمان قرار داد.

همچنین در مواردی که بیمار دچار عفونت بیضه ها (اپیدیدیموارکیت) ، التهاب مفاصل محیطی و ساکروایلئیت (عفونت و التهاب محل اتصال استخوان ایلئوم و دنبالچه) شده باشد از همین روش درمانی استفاده می شود.

درمان آنتی بیوتیکی باعث کوتاه شدن دوره بیماری و تخفیف هرچه زودتر علائم می گردد. از آنجا که تا ۳۰ درصد از افرادی که تحت درمان تک دارویی برای بروسلوزیس قرار میگیرند دچار «عود بیماری» می شوند، درمان ترکیبی توصیه می شود. البته علت «عود بیماری» معمولاً بخاطر وجود مقاومت دارویی نبوده بلکه اساساً به علت عدم تمکین و همکاری بیمار در رعایت رژیم دارویی تجویزی است. بیشترین موارد عود بیماری درطی ۶ ماه بعد از تکمیل درمان رخ می دهد.

• در دستورالعمل کشوری ایران در موارد بدون عارضه طول دوره درمان بروسلوزیس ۸ هفته انتخاب شده است.

اثر بخشی رژیم های ترکیبی در درمان بروسلوزیس و انتخاب رژیم انتخابی، بیش از پیش در دست تحقیق و بررسی است و روز به روز نتایج جدیدتری منتشر می گردد. هرچند انتخاب بهترین رژیم هنوز تحت بررسی است اما چند اصل در درمان بیماران مورد توافق همگانی است:

• رژیمهایی که دارای یک آمینوگلیکوزید تزریقی هستند (مخصوصاً از نظر کاهش میزان عود بعد از درمان)، نسبت به رژیم هایی که تنها دارای دو جزء خوراکی هستند برتری دارند.

• جنتامایسین می تواند به جای استرپتومایسین عضلانی استفاده شود؛ دوره استفاده از جنتامایسین باید بیش از ۷ روز باشد (بر اساس شدت بیماری، جنتامایسین تزریقی به مدت ۷ تا ۱۴ روز تجویز میگردد). هنوز برتری جنتامایسین نسبت به استرپتومایسین به طور مشخصی به اثبات نرسیده است. اما با توجه به مطالعاتی که افزایش مقاومت به ریفامپین و استرپتومایسین را در باکتری سل (در مناطقی که شیوع بالای تب مالت و سل وجود دارد) نشان داده اند، و اثربخشی مساوی و بعضا بهتر جنتامایسین در مقابل استرپتومایسین، بهتر است در مناطقی که سل از شیوع قابل توجهی برخوردار است از جنتامایسین به جای استرپتومایسین استفاده گردد. میزان قطع درمان بدلیل عوارض دارویی، در مصرف کنندگان جنتامایسین کمتر از استرپتومایسین بوده است.

• اثر درمانی رژیم داکسی سیکلین خوراکی (حداقل ۸ هفته) بعلاوه استرپتومایسین تزریقی (۲ تا ۳ هفته) از رژیمهای تمام خوراکی مانند داکسی سیکلین بعلاوه ریفامپین (۸ هفته) بهتر بوده و میزان عود کمتری دیده شده است.

• داکسی سیکلین بهترین عضو خانواده تتراسیکلین هاست چرا که از سایر تتراسیکلین ها نسبتا کم عارضه تر بوده و نیمه عمر طولانی تری هم دارد. (در مورد Tigecycline و Minocycline هنوز نیاز به مطالعات بیشتری است تا معلوم شود آیا در موارد شدید می توان از تزریق آنها استفاده نمود و یا خیر؟). داکسی سیکلین موثرترین دارو در درمان تب مالت است و تا جائیکه منع نداشته باشد توصیه می شود جزء اصلی رژیم درمانی باشد.

• کینولون ها (مانند سیپروفلوکساسین) گذشته از گران بودن، از آنجا که در مقایسه با سایر داروهای کلاسیک درمان بروسلوز، اثربخشی کمتری دارند و احتمال مقاومت در برابر آنها قابل توجه است، سعی می شود برای عفونت های خطیر تنفسی ناشی از باکتری های گرم منفی نگه داشته شوند ، در نتیجه معمولاً برای خط اول درمان توصیه نمی شوند.

• کوتریموکسازول در بسیاری از کشورهای در حال توسعه و فقیرتر به عنوان یک داروی ارزان و مناسب برای درمان تب مالت از مقبولیت خاصی برخوردار است.

در ترکیب با ریفامپین اثر دهی خوبی دارد و در بالاتر بردن سطح خونی ریفامپین موثر است هرچند اثر سینرژیستیک بین آنها دیده نشده است. ترکیب ریفامپین و کوتریموکسازول مخصوصا در درمان تب مالت اطفال تاثیر مثبتی داشته است. در بالغین برتری خاصی نسبت به رژیم های WHO ندارد اما چندان کم اثرتر هم نیست اما باید توجه داشت که ممکن است این ترکیب به طول درمان بیشتری نیاز داشته باشد.

بسیاری از پزشکان از کوتری موکسازول در رژیمهای ۳ دارویی برای بیماران تب مالت بدحالتر استفاده می کنند که اثر خوبی هم دارد، مخصوصا اگر داکسی سیکلین هم در آن رژیم وجود داشته باشد.

کوتریموکسازول در رژیمهای سه تایی: در بیماران با حال عمومی نسبتاً بهتر و بیماری بدون عارضه استفاده از این رژیم به طور معمول توصیه نمی شود. اما اگر در منطقه ای استفاده از رژیم های WHO («داکسی سیکلین» بعلاوه «ریفامپین و/یا استرپتومایسین») نتیجه مناسبی نداشته باشد، متخصصین توصیه میکنند از کوتریموکسازول به عنوان داروی سوم در رژیم دارویی استفاده شود. یکی از نگرانی های مهم در مورد کوتریموکسازول، پیدایش مقاومت دارویی در صورت استفاده زیاد از آن مخصوصا در هنگان درمان بروسلا ملی تنسیس است، و مانند سایر آنتی بیوتیک ها باید به دقت مقاومت میکروبی را در آن در هر منطقه تحت نظر داشت تا در درمان بیماران به آن رجوع گردد.

- بطور کلی به نظر می رسد رژیم های ترکیبی شامل ۳ دارو نسبت به رژیم های ۲ دارویی بهترند و مخصوصاً در موارد عارضه دار ترجیح داده می شوند. اما اینکه بطور معمول ازرژیم ۳تایی استفاده شود و اینکه چقدر نسبت به رژیمهای معمول بی خطرتر و مفیدتر است هنوز جای بحث و تحقیق بیشتری دارد.

معمولا عودهای بیماری بعد از درمان اولیه را با تکرارهمان درمان اولیه درمان می نمایند، چراکه مقاومت آنتی بیوتیکی در تب مالت به ندرت دیده شده است اما بسیاری از متخصصین تمایل دارند در صورت امکان عود بیماری را با رژیم دارای آمینوگلیکوزید تزریقی درمان نمایند، مخصوصاً اگر در رژیم اولیه فقط از داروی

خوراکی بدون آمینوگلیکوزید استفاده شده باشد.

درمان در اطفال و نوزادان:

تتراسیکلین ها به علت عوارض خود بر روی دندان ها (رنگ دندان ها تغییر می کند)، و اثر منفی بر روی رشد استخوان ها، در دوران کودکی منع تجویز دارند و نباید از این خانواده دارویی در سنین زیر ۸ سال برای درمان تب مالت استفاده نمود. از بین تتراسیکلین ها، داکسی سیکلین اتصال ضعیف تری با کلسیم دارد و عوارض کمتری نیز ایجاد میکند اما در هر حال تتراسیکلین ها در سنین کودکی منع مصرف دارند.

رژیم درمانی انتخابی برای کودکان تعریف نشده است اما سازمان بهداشت جهانی (WHO) ، رژیم کوتریموکسازول خوراکی به علاوه جنتامایسین تزریقی (۷ تا ۱۰ روز) و یا کوتریموکسازول خوراکی به علاوه استرپتومایسین را به عنوان موثرترین درمان در کودکان معرفی نموده است.

درمان های جایگزین شامل رژیم ترکیبی کوتریموکسازول خوراکی (۵ میلیگرم تری متوپریم (TMP) برای هر کیلو گرم وزن بدن خوراکی هر دوازده ساعت) به علاوه ریفامپین (۱۵ الی ۲۰ میلیگرم برای هرکیلو وزن بدن در هر روز به صورت خوراکی) و یا رژیم ترکیبی ریفامپین به علاوه جنتامایسین هستند.

جنتامایسین ۲ میلیگرم برای هر کیلو گرم وزن بدن هر ۸ ساعت عضلانی یا وریدی برای ۱ هفته تزریق شود. دوز ۳ تا ۵ میلیگرم در روز بصورت تزریق واحد (single dose) با عوارض کمتری همراه بوده و توصیه می شود آمینوگلیکوزیدها را به صورت single dose تجویز نمائید.

ماکزیمم دوز تریمتوپریم در روز برای کودکان زیر ۸ سال ۴۸۰ میلیگرم در روز می باشد. دراین قسمت دوز کوتریموکسازول (TMP-SMZ) را براساس جزء تریمتوپریم (TMP) محاسبه نموده ایم.

درمان موارد عارضه دار بروسلوزیس در اطفال:

برای درمان کودکان مبتلا به عوارض تب مالت (نوروبروسلوز، آندوکاردیت بروسلایی و عفونت های استخوانی) توصیه می شود از رژیم ترکیبی سه دارویی ریفامپین با دوز گفته شده (ماکزیمم ۶۰۰ الی ۹۰۰ میلیگرم روزانه)، داکسی سیکلین (روزانه ۲ تا ۴ میلیگرم برای هر کیلوگرم وزن بدن در ۲ دوز منقسم– ماکزیمم ۲۰۰ میلیگرم روزانه) و **جنتامایسین** (روزانه ۳ تا ۵ میلیگرم برای هر کیلوگرم وزن بدن بصورت تزریق واحد) استفاده شود.

طول درمان در موارد عارضه دار حداقل ۴ ماه ذکر شده است.

درمان در دوره بارداری:

با توجه به عوارض متعدد تب مالت در بارداری و احتمال سقط جنین، تشخیص زودتر و درمان زنان باردار (در مراحل اولیه بیماری) دارای اهمیت فراوان است. درمان انتخابی مناسب و بدون عارضه برای زنان باردار و شیرده هنوز مورد بحث و تحقیق است. ترکیب ریفامپین با داروی مناسب دیگر می تواند درمان موثری باشد. در دوران بارداری استفاده از استرپتومایسین بدلیل اثرات Teratogenic و بیماریزایی در جنین ممنوع است، اما در مورد جنتامایسین چنین اثراتی ذکر نشده است و در برخی مطالعات از جنتامایسین در کنار ریفامپین استفاده شده است.

۱- «ترکیب ریفامپین و کوتریموکسازول به مدت ۸ هفته (در صورتیکه با در نظر گرفتن دوره بارداری عوارض دارویی تهدید کننده جنین توسط کوتریموکسازول وجود نداشته باشد) برای درمان زنان باردار مبتلا به تب مالت، توصیه شده است.»

ریفامپین به تنهایی: اگر تجویز کوتریموکسازول به دلیل عوارض دارویی منع مصرف داشته باشد، درصورتیکه ریسک فاکتورهای عود، و شکل موضعی بیماری وجود نداشته و از طرفی شدت بیماری و وضعیت بارداری اجازه دهد، دوره حداقل ۸ هفته ای از ریفامپین به تنهایی را (بعنوان بی خطرترین دارویی که فعلا در دسترس

وجود دارد و بر باکتری بروسلا در دوران بارداری موثر است) توصیه می نمایند، چراکه بعد از سبک و سنگین کردن شرایط، کاهش خطرات احتمالی برای جنین، بر احتمال بروز عود در اثر درمان تک دارویی ارزش بیشتری دارد. بعد از زایمان درمان مادر شیرده با اضافه کردن داروها ادامه می یابد. میزان کمی از ریفامپین در شیر مادر وجود دارد و اثرات درمانی و عوارض جانبی بر روی جنین ندارد. ازاین رو دلیلی برای قطع شیردهی هنگام مصرف ریفامپین وجود ندارد. به نظر میرسد که ۱۲ ساعت بعد از مصرف ریفامپین توسط مادر، غلظت آن در شیر به بیشترین اندازه می رسد.

در چند مورد محدود که مادر درمان ترکیبی شامل ریفامپین مصرف کرده بود، دیده شده که افزایش خفیف و ناچیز آنزیم های کبد در شیرخوار رخ داده است اما عارضه مهمی به دنبال نداشته است.

مانند سایر آمینوگلیکوزیدها، ترشح استرپتومایسین در شیر بسیار ناچیز است. نوزادان مقدار کمی از آنرا جذب می کنند اما سطح سرمی آن از زمانی که نوزادی را درمان میکنند بسیار کمتر است و عوارض سیستمیک بسیار نامحتمل است. شیرخواران بزرگتر حتی مقدار کمتری را جذب می کنند.

شیرخواران را از نظر عوارض استرپتومایسین بر روی فلور میکروبی روده بررسی کنید و علائمی مانند اسهال، کاندیدیازیس (برفک، دیاپر راش و ...) و وجود خون در مدفوع (نشانه ای از کولیت ناشی از آنتی بیوتیک) را پایش نمائید.

حدود ۹ ساعت بعد از تجویزعضلانی دارو در مادر، سطح استرپتومایسین در شیر به حداکثر خود می رسد. وجود ماستیت در مادر باعث می شود سطح استرپتومایسین در شیر بالاتر از زمانی بشود که پستان مادر التهابی ندارد. یک گرم استرپتومایسین عضلانی باعث می شود سطح دارو در شیر به ماکزیمم ۲,۵ میلی گرم در لیتر می رسد.

۲- کوتریموکسازول به تنهایی: درمان طولانی مدت (۶ ماهه) کوتریموکسازول نیز اگر برای مصرف سایر داروها منع مصرف وجود داشته باشد، رژیم درمانی جایگزین محسوب می شود.

در ماه آخر بارداری، در صورت استفاده از کوتریموکسازول، برای جنین خطر Kernicterus (کوتریموکسازول باعث جدا شدن بیلی روبین از آلبومین خون شده و بیلی روبین در مغز و مخصوصا بخشی از اجسام قاعده ای به نام globus pallidus تجمع می یابد و باعث آسیب شدید مغز در نتیجه ازدیاد بیلیروبین و اثرات neurotoxic آن می گردد، همچنین در ساقه مغز نیز اثرات سمی آن باعث پدید آمدن ضایعاتی در اعصاب شنوایی-تعادلی و مخچه می گردد) وجود دارد و درنتیجه استفاده از آن تا بعد از زایمان ممنوع می شود.

بعد از زایمان می توان کوتریموکسازول را مجدداً به رژیم درمانی اضافه نمود.

درمان در موارد عارضه دار

طول درمان در موارد عارضه دار از ۳ ماه تا ۶ ماه ممکن است تغییر یابد.

در برخی موارد که علائم بطور کامل رفع نشده است برای بهبود کامل بالینی ممکن است درمان تا دو سال هم ادامه یابد. بیماری موضعی مانند اسپوندیلیت (التهاب مهره ها)، اندوکاردیت، مننگوانسفالیت، ضایعات موضعی مغز و اعصاب کرانیال) معمولا به دوره های طولانی تری از درمان نیاز دارند، که از طرفی با همکاری نامناسب بیماران در این دوره طولانی احتمال عود در موارد عارضه دار بیشتر می شود. ساکروایلئیت، آرتریت (بیشتر در مفاصل بزرگ)، اسپوندیلیت (عفونت مهره ها)، آبسه های مجاور ستون فقرات (para spinal abscess) از جمله عوارض سیستم اسکلتی هستند.

هرچند قبل از پیدایش آنتی بیوتیک ها ممکن بود برخی بیماران مبتلا به بروسلوزیس و اسپوندیلیت بروسلایی به تدریج و خودبخود و با بجا گذاشتن اسکار ناتوان کننده بهبود یابند اما طول این دوره بسیار طولانی و دردناک بود. اسپوندیلیت بروسلایی یکی از ناتوان کننده ترین و دردناکترین بیماریهایی هایی بوده است که بشر در طول تاریخ به آن مبتلا شده است. کسانی که نسبت GGT/ALT (گاما گلوتامیل ترانسفراز به آلانین آمینو ترانسفراز) بالاتر از یک دارند احتمال عوارض نامطلوب سیستم اسکلتی در آنها بیشتر است. دربرخی افراد ممکن است عارضه عفونت ستون فقرات آنچنان باشد که هیچگاه نتواند به شغل قبلی اش بازگردد.

در درمان اسپوندیلیت آنچه مهمتر از رژیم خاصی برای درمان است «طول درمان» است که حداقل ۳ ماه باید باشد تا پاسخ کلینیکی مناسب بدست آید. در درمان اسپوندیلیت استفاده از رژیم های دارای آمینوگلیکوزید بر رژیمهای دارای ریفامپین برتری دارد. ساکروایلئیت نیاز به درمان ویژه ای به غیر از درمان استاندارد (مانند موارد بدون عارضه) ندارد.

از آنجا که بروسلا مهره های متعددی را در سطوح مختلف ستون فقرات درگیر می نماید، همیشه هرگاه شک بالینی به درگیری ستون فقرات وجود دارد باید بدون توجه به سطح درگیری در ستون فقرات ، ترجیحاً از MRI استفاده شود و در

صورت درگیری مهره ها، باید ستون فقرات علاوه بر درمان آنتی بیوتیکی، بی حرکت شود (مخصوصا در صورت درگیری ستون فقرات گردنی) تا از آسیب نخاع و اعصاب جلوگیری به عمل آید.

وجود توده عفونی بافت نرم در مجاورت ستون فقرات، به معنای لزوم درناژ از راه جراحی نمی باشد و تا زمانی که اختلال نورولوژیک ایجاد نکرده باشد و با درمان آنتی بیوتیکی در حال کوچک شدن باشد می توان درمان را با تحت نظر داشتن دقیق بیمار و بدون جراحی ادامه داد. هرچند بسیاری از متخصصین براین باور هستند که اگر فقط اسپوندیلیت رخ داده باشد و عوارض دیگری مثل آبسه اپیدورال و یا پاراورتبرال (مجاورت مهره ها) وجود نداشته باشد میتوان با یک دوره حتی ۸ هفته ای هم (با رژیم شامل آمینوگلیکوزید) به درمان کامل دست پیدا کرد، **با این حال هنوز برای درمان اسپوندیلیت کماکان توصیه بر حداقل ۳ماه درمان مناسب است (البته در موارد شدیدتر تا ۶ماه و حتی بیشتر هم ممکن است درمان را ادامه داد).**

در مورد مفید بودن MRI در پیگیری بیمار و تعیین طول درمان هنوز نظرات مختلف است و معلوم نیست که آیا باید درمان را تا زمان طبیعی شدن MRI ادامه داد یا خیر؟!.

در برخی مطالعات مشاهده شده است که بیمارانی که توده اپیدورال بزرگتری دارند احتمال عواقب نامطلوب بعد از درمان (شکست درمان، عود، درد کمر هنگام فعالیت) بیشتری دارند. در کنار درمان آنتی بیوتیکی (ترجیحا ترکیب داکسی سیکلین به علاوه آمینوگلیکوزید تزریقی) معمولا بیماران به بی حرکت کردن ستون فقرات و ضددرد (analgesic) هم نیاز دارند. گاهی بدلیل عدم بهبودی و یا عود بیماری، چند نوبت درمان نیاز می شود. در مواردی که به ترکیب آمینوگلیکوزید بعلاوه داکسی سیکلین پاسخ مناسبی دیده نمی شود معمولا عارضه دیگری مانند آبسه پاراورتبرال بطور همزمان موجود است.

ممکن است اسپوندیلیت به شریان آئورت شکمی گسترش یابد و به مرگ بیمار منجر شود و یا در مواردی که اسپوندیلیت های گردنی و یا آبسه های اپیدورال وجود

دارد، خطر مرگ و میر بیماران بیشتر می شود.

برای درمان نوروبروسلوز نیاز است تا داروها در CSF به غلظت مناسبی برسند و از آنجا که تتراسیکلین و آمینوگلیکوزیدها از سد مغزی-خونی به خوبی عبور نمیکنند، توصیه می شود که داروهایی که از سد مغزی- خونی بهتر عبور می کنند مانند کوتریموکسازول و ریفامپین به رژیم استاندارد داکسی سیکلین و استرپتومایسین اضافه شوند.

طول درمان قطعی برای نوروبروسلوز مشخص نشده است اما بسته به پاسخ بالینی بیمار ممکن است بیش از ۸ هفته هم ادامه یابد.

برخی معتقدند تا زمانی که کشت و آنالیز CSF در پایان درمان به حد طبیعی رسیده باشد باید درمان را ادامه داد، اما در برخی از موارد گرفتاری عصبی بروسلوز که تیتر بالایی از آنتی بادی در CSF ندارند و یا از ابتدا کشت منفی بوده است، درمان را با توجه به بهبودی علائم کلینیکی و نیاز بالینی بیمار ادامه می دهند. در مورد ابتلا سیستم عصبی به تب مالت استفاده از آمینوگلیکوزید ها امکان پذیر نیست چرا که علاوه بر عوارض عصبی آنها و تشدید تظاهرات بیماری، نفوذ آنها به مایع مغزی نخاعی نیز بسیار محدود است.

در عفونت سیستم عصبی از سفتریاکسون(با توجه به نفوذ خوب به سیستم عصبی) می توان به عنوان داروی سوم در رژیم ۳ دارویی استفاده نمود. داروهای خوراکی مورد استفاده در تب مالت نفوذ خوبی به مایع مغزی نخاعی دارند.

چند نکته مهم در درمان بیماران مبتلا به تب مالت:

در درمان بیماران باید عوارض جانبی را در نظر داشت. به عنوان مثال در زنانی که در سنین بارداری هستند اگر داکسی سیکلین تجویز می شود، از آنجا که داکسی سیکلین تراتوژن است باید **به بیمار توصیه نمود که از روشهای مطمئن جلوگیری از بارداری استفاده نماید.**

به بیماران درمورد تغییر رنگ **نارنجی مایعات بدن** بعد از تجویز ریفامپین

راهنمایی لازم را انجام دهید. لنزهای تماسی نرم نیز ممکن است تغییر رنگ دهند و در این مورد نیز باید به بیمار آگاهی لازم را بدهید.

مداخلات جراحی در عوارض بیماری

در عوارضی مانند آندوکاریت، آنوریسم آئورت، آبسه های چرکی، آبسه پاراورتبرال، استئومیلیت (معمولا اسپوندیلیت ها بدون مداخله جراحی بهبود می یابند)، مواردی از ابتلای طحال (مانند کلسیفیکاسیون طحال یا هایپراسپلنیسم یا عودهای مکرر بیماری در زمینه اسپلنومگالی) از مداخلات جراحی استفاده می شود. البته در مواردی که هنگام واکسیناسیون دامها واکسن زنده به طور اتفاقی وارد دست پرسنل تزریق کننده شود، از آنجا که گاهی تورم بسیار شدیدی رخ می دهد و درد شدیدی دارد ممکن است از مداخلات جراحی برای کاهش درد و تورم و جلوگیری از نکروز استفاده شود(انسیزیون).

اندیکاسیون های مهم و اصلی جراحی دریچه قلب در اندوکاردیت بروسلایی:

۱- نارسایی قلب
۲- نارسایی همودینامیک گردش خون
۳- سایز خیلی بزرگ وژتاسیون
۴- پدید آمدن آمبولی
۵- آسیب دریچه ای ناشی از اندوکاردیت بروسلایی

هنوز اتفاق نظری درباره طول دوره درمان برای عفونت های موضعی (اندوکاردیت، نوروبروسلوزیس، اسپوندیلیت و ...) تب مالت وجود ندارد. اما اکثر متخصصین براین عقیده اند که درمان ۳ دارویی طولانی مدت شامل یک آمینوگلیکوزید تزریقی برای ۲هفته و حداقل دو داروی خوراکی (داکسی سیکلین و ریفامپین و یا کوتریموکسازول)

برای حداقل ۳ الی ۶ ماه نتایج خوبی داشته است. در مورد اندوکاردیت اغلب تعویض دریچه قلب لازم می شود، که معمولا ۵ تا ۷ روز بعد از شروع درمان آنتی بیوتیکی، انجام می گیرد. رژیم ترکیبی داکسی سیکلین بعلاوه ریفامپین بعلاوه جنتامایسین نسبت به سایر رژیم ها برتری نسبی دارد. در درمان آندوکاردیت معمولا درمان را تا چند هفته بعداز عمل جراحی دریچه نیز ادامه می دهند.

پیگیری بیماران بعد از شروع درمان

گاهی باشروع درمان، به خصوص هنگام درمان با Tetracycline ، شعله ور شدن (flair up) علائم بیماری دیده می شود، که دراین موارد استفاده ازکورتن توصیه می شود. این پدیده واکنش شبه هرکس هایمر (herxheimer like reaction) نامیده می شود. در این موارد احتیاط لازم است و حتماً باید متخصص مشورت شود.

واکنش شبه هرکس هایمر:

واکنش یاریش هرکس هایمر (Jarisch-Herxheimer reaction) که توسط دو متخصص پوست، دکتر آدولف یاریش (اتریشی)، و کارل هرکس هایمر (آلمانی) کشف و نامگذاری شده است، یک پاسخ التهابی سیستمیک بدن است و در اثر افزایش تولید سیتوکاین های التهابی مانند اینترلوکین-۶ و TNF-α و اینترلوکین-۸ بوجود می آید. این واکنش معمولاً در عرض کمتر از چند ساعت از شروع آنتی بیوتیک هایی مانند پنی سیلین و تتراسایکلین ها بوجود می آید. وقتی آنتی بیوتیک باعث از بین رفتن تعداد بسیار زیادی از باکتری می شود، پروتئینهای پایدار در حرارت و اندوتوکسین های باکتری ها آزاد می گردد و قبل از آنکه بدن بتواند آنها را بطور کامل پاکسازی نماید، باعث تحریک سیستم التهابی بدن شده و سیتوکین های التهابی در پاسخ به این تحریک شیمیایی آزاد می شوند. علائمی که در اثر آزادشدن این سیتوکاینهای التهابی در بدن بوجود می آید شامل تب، لرز تکان دهنده، سردرد، تند

شدن نبض، تند شدن تنفس بیمار، اتساع عروق به شکل افت فشار خون و برافروختگی (flushing)، بدن درد و اضطراب و گاهی انسفالوپاتی است. اگر ضایعات پوستی نیز از قبل وجود داشته باشد (با رخ دادن این واکنش) تشدید می شوند. معمولا این واقعه در درمان بیماران مبتلا به بیماری های اسپیروکتی (مانند سیفیلیس، تب های راجعه کنه ای (۳۰ تا ۴۰ درصد موارد) و تب های راجعه شپشی(۸۰ تا ۹۰ درصد موارد) ، لپتوسپیروز، تب کیو، بیماری لایم) و بعد از درمان با پنی سیلین و تتراسایکلین ها رخ می دهد. واکنش مشابه یاریش هرکس هایمر در بیماری های باکتریایی دیگری مانند بروسلوزیس (تب مالت)، بارتونلوزیس (بیماری خراش گربه)، تب تیفوئید و تریشینوزیس هم ممکن است بعد از شروع درمان رخ دهد. شدت واکنش و علائم بیمار در این حالت معمولاً با شدت التهاب پدید آمده در بدن متناسب است.

لازم به توضیح است که از انجا که این واکنش وابسته به دوز آنتی بیوتیک نیست، در نتیجه کاهش دوز آنتی بیوتیک و شروع درمان با دوزهای کمتر، در پیشگیری از بروز این واکنش هیچگونه اثری ندارد و حتی با یک دوز کوچک از آنتی بیوتیک هم ممکن است واکنش شدیدی رخ دهد.

این واکنش معمولاً در عرض ۳۲- ساعت بعد از شروع درمان آنتی بیوتیکی بوجود می آید (در برخی افراد شروع واکنش می تواند دیرتر و حتی تا ۸-۱۲ ساعت بعد از آغاز درمان باشد). هرچند در برخی موارد واکنش هرکس هایمر خفیف و خود محدود است و طی ۴۸ تا ۷۲ ساعت بهبود می یابد، اما باید بیمار را به دقت تحت نظر قرار داد تا در صورت بروز عوارض شدیدی مانند کلاپس عروقی و شوک بلافاصله درمان مناسب دریافت نماید. در صورت بروز کاهش فشار خون استفاده از مایع درمانی وریدی کمک کننده است. برای پیشگیری و درصورت بروز درمان این واکنش التهابی استفاده از داروهای ضد التهاب توصیه می شود. از پردنیزون خوراکی و یا تزریقی (۱ میلیگرم برای هر کیلوگرم وزن بدن، روزانه در دو دوز منقسم) به عنوان درمان کمکی می توان استفاده نمود. (معادل پردنیزولون 1mg/kg روزانه و یا هیدروکورتیزون 5mg/kg روزانه).

می توان پردنیزون را از دو روز قبل از شروع درمان و تا بعد از آن ادامه داد

و سپس به تدریج (به عنوان مثال کاهش روزانه ۵ میلی گرم از دوز پردنیزون) طی چند روز ، دوز آنرا کم نمود. استفاده از داروهای ضد TNF-α هم ممکن است در برخی بیماران کمک کننده باشد.

سیر بهبود پس از آغاز درمان:

حدود ۴ تا ۱۴ روزپس ازشروع درمان تب قطع می شود. ارگانومگالی ظرف ۲ تا ۴ هفته ازبین می رود.

بیماران در طی درمان هر دوهفته باید به دقت تحت نظر باشند و پس از پایان دوره درمان مناسب، باید هر ماه (برای مدت سه ماه) باید مراجعه کنند و توسط پزشک ویزیت شوند و بعد از آن هر سه ماه بطور مرتب ویزیت گردند.

ازآنجا که گاهی تیتر IgG تا دوسال بعد از بیماری نیز در حد تشخیصی بالا می ماند نباید صرفاً بدلیل بالا بودن تیتر سرولوژیک، بیماران بدون علامت را تحت درمان مجدد قرار داد.

کاهش تیتر 2-ME نوید دهنده پاسخ خوب احتمالی به درمان مناسب است. کاهش تیتر سرولوژیک به کمتر از سطح تشخیصی به عنوان درمان سرولوژیک تلقی می شود که در کنار عدم وجود علائم و نشانه های بیماری در پایان درمان نوید دهنده پیش آگهی بهتری است. تیتر IgM و IgG آرام آرام کاهش می یابد و در اغلب بیماران درمان شده (در ۸۰ تا ۹۰ درصد موارد) انتظار می رود بعد از یکسال تیتر قابل توجهی نداشته باشند.

ایده آل آنست که این پیگیری کلینیکی و سرولوژیکی بیماران تا دوسال بعد از درمان ادامه یابد.

• درصورتی که در پایان درمان علائم و نشانه های بیماری کماکان وجود داشته باشند به عنوان «شکست درمان» تلقی می گردد.

بعد از پایان درمان مناسب و رفع کلیه علائم و نشانه های بیماری، در صورت پیدایش مجدد علائم و نشانه های بیماری یا مثبت شدن کشت خون یا سیر افزاینده تیتر آنتی بادی های اختصاصی، به عنوان «عود» در نظر گرفته می شود (به شرطی که مجددا با عامل بیماریزا تماس نداشته باشند و مجددا آلوده نشوند) و باید مجددا درمان انجام شود.

بیشتر موارد عود در طی ۶ ماه اول بعد از قطع درمان رخ می دهد و اغلب خفیف تر از بیماری اولیه هستند.

عوامل خطر عود:

بعضی مطالعات نشان داده اند در **مردان**، بیماران دچار **ترومبوسیتوپنی**، کسانی که **کشت خون ابتدایی** آنها مثبت شده است و کسانی که **درمان اولیه** آنها ناکافی بوده است احتمال عود بیشتری داشته اند.

PCR بعد از درمان:

مطالعات نشان داده اند بعد از درمان مناسب و بهبود کلینیکی بیماران ممکن است تست PCR برای تعیین وجود باکتری بروسلا مثبت باشد، هرچند پیگیری طولانی مدت آن بیماران هیچگونه عارضه ای را نشان نداده است. باتوجه به این مسئله مثبت شدن PCR بعد از درمان به عنوان شکست درمان و عود در نظر گرفته نمی شود و تنها نشان دهنده این مطلب است که علی رغم بهبود کلینیکی و عدم وجود علائم بیماری، ممکن است باکتری بروسلا در بدن بیماران همچنان وجود داشته باشد.

مواردی که در بیمار بروسلایی از استروئیدها استفاده می شود شامل موارد ذیل است:

۱- خونریزی ناشی از ترومبوسیتوپنی شدید

۲- بدحالی و توکسمی بسیار شدید

۳- درمان واکنش شبه یاریش-هرکس هایمر (همچنین برای پیشگیری از این واکنش نیز استفاده می شود)

۴- ضعف و ناتوانی بسیار شدید: یک mg/Kg پردنیزولون روزانه که در طی یک هفته آرام آرام دوز آنرا کم می کنند.

ابتلا به بروسلوز در آزمایشگاه

بروسلوز را به عنوان شایعترین بیماری باکتریال اکتسابی در آزمایشگاه می شناسند. شایدیکی از دلایل این موضوع، آن باشد که نمونه معمولاً با تشخیص نامعلوم به آزمایشگاه ارسال می شود. از طرفی دوز عفونی کننده این باکتری پائین است و به راحتی بیماری ایجاد می کند، و این موضوع در کنار قابلیت ایجاد ریزذرّات (آئروسول)، ریسک ابتلا به این بیماری را در آزمایشگاه افزایش می دهد. از راه های معمول که باعث انتقال این باکتری به کارمندان آزمایشگاه می شود، به استنشاق کشت های باکتریولوژیک، تماس مستقیم پوستی، تلقیح تصادفی به بدن، تماس دهان با پیپت (mouth pipetting) و پاشیده شدن مواد آلوده به چشم، دهان و بینی کارمند آزمایشگاه، می توان اشاره نمود.

معمولاً کار با محیط کشت بروسلا بدون وسائل محافظتی، می تواند باعث بیمار شدن کارمند آزمایشگاه و آفرادیکه در فاصله یک و نیم متری از او هستند، گردد. اگر به طریقی ایجاد آئروسول گردد (سانتریفوژ کردن نمونه آلوده، هنگام تست کاتالاز،

...)، تمام افراد حاضر در آزمایشگاه در معرض آلوده شدن قرار می گیرند و ممکن است به بروسلوز دچار شوند. این افراد گروه پرخطر (High risk) را تشکیل می دهند. سایر افراد یکه در آزمایشگاه حضور دارند اما در گروه پرخطر قرار نمی گیرند را ، کم خطر یا Low risk می گویند.



بروسلا در محیط آزمایشگاه به راحتی منتقل می شود و باید اقدامات تشخیصی باکتریولوژیک تحت هودهای امنیتی مناسب و با پوشیدن وسائل محافظتی انجام شود

اقدامات پیشگیرانه بعد از برخورد تصادفی در آزمایشگاه :

مراقبت از زخم و تجویز توکسوئید کزاز در صورت نیاز

پروفیلاکسی بعد از برخورد (post-exposure prophylaxis) با باکتری بروسلا، تجویز ۶ هفته داکسی سیکلین به تنهایی است.

در موارد آلوده شدن ملتحمه، ۶ هفته رژیم خوراکی ترکیبی داکسی سایکلین (۱۰۰ میلیگرم هر ۱۲ ساعت) به همراه ریفامپین (۶۰۰ میلیگرم یکبار در روز) لازم است.

بعد از یک تماس تصادفی آزمایشگاهی تمام افراد که در گروه پرخطر قرار می گیرند باید درمان پیشگیرانه (PEP) ۶ هفته ای قرار بگیرند. برای افراد low risk بهتر است قبل از تجویز داروی پیشگیری کننده، فواید و عوارض درمان توضیح داده شود و از رژیم درمانی ۳ تا ۶ هفته استفاده نمود. در مورد زنان باردار بهتراست با پزشک متخصص زنان در مورد لزوم شروع رژیم پیشگیرانه مشاوره انجام شود.

بعد از تماس آزمایشگاهی با بروسلا، توصیه می شود هرچه زودتر یک نمونه اولیه (نمونه پایه) سرم فرد آسیب دیده تهیه گردد. نمونه های متعدد سرم به طور سریالی باید در هفته های ۲، ۴، ۶ و ۲۴ بعد از برخورد تهیه و بررسی شوند.

پیگیری افراد آسیب دیده

تمام افراد آسیب دیده (بدون توجه به وضعیت گروه خطر) باید از نظر پیدایش علائم بیماری تحت مراقبت فعال قرار گیرند. توصیه می شود درجه حرارت بدن این افراد بطور هفتگی (تا ۴ هفته) چک گردد. تا ۶ ماه بعد از برخورد، این بیماران تحت مراقبت غیر فعال قرار میگیرند و توصیه می شود که در صورت بروز علائم مختلف قابل ارتباط با این بیماری، به مرکز درمانی مراجعه نمایند. این علائم بدین شرح می باشند:

دوره حاد: تب، لرز،سردرد،کمردرد، دردمفاصل، ناخوشی

دوره تحت حاد: ناخوشی،درد عضلات، سردرد، تب و تعریق

دوره مزمن: بی اشتهایی، کاهش وزن، درد شکم، درد مفاصل، سردرد، کمردرد، ضعف عضلانی، تحریک پذیری، بی خوابی، افسردگی و یبوست

آلودگی اتفاقی در اثر واکسن دامی :

در افرادی که واکسن بروسلا ابورتوس **RB-51 (واکسن ضعیف شده دامی)** به طور تصادفی وارد بدن آنها شده یا به مخاط چشم، دهان و یا بینی آنها پاشیده شده است، رژیم دارویی پیشگیرانه (PEP) با رژیم فوق متفاوت است.

از آنجا که RB-51 در محیط غنی از **ریفامپین** به دست آمده و به ریفامپین مقاوم است، تجویز ریفامپین در رژیم درمانی و یا پیشگیری از این بیماران منطقی به نظر نمی رسد. در این افراد داکسی سایکلین به مدت ۶ هفته (۱۰۰ میلیگرم هر ۱۲ ساعت خوراکی) تجویز میشود و در صورتیکه منع مصرفی برای تجویز داکسی

سایکلین وجود داشته باشد می توان از کوتریموکسازول به عنوان درمان جایگزین استفاده نمود.

باید به خاطر داشت که RB-51 تیتر آنتی بادی قابل توجهی را ایجاد **نمی نماید** و نیاز است که برای تشخیص این موارد، تست های تشخیصی در آزمایشگاهی با دقت مناسب انجام شده و هنگام تفسیر آن نیز دقت کافی به عمل بیاید.

پیشگیری از تب مالت

پیشگیری می تواند اولیه، ثانویه و یا ثالثیه باشد. انتقال از انسان بیمار به سایر افراد بسیار به ندرت گزارش شده است. وقتی حیوانی دچار عفونت بروسلوزیس است، باکتری بروسلا به میزان فراوان در ادرار و خون و سایر ترشحات مخصوصاً در ترشحات زایمانی و دستگاه تناسلی اش (و جنین سقط شده) و همچنین شیر دام وجود دارد. باکتری از راه پوست آسیب دیده انسان (زخم و یا هرگونه برش در پوست) می تواند وارد بدن شده و بیماری ایجاد کند.

کار کردن در محل های آلوده شده نیز با استنشاق گرد و غبار آلوده میتواند باعث بیماری گردد. مصرف شیر غیرپاستوریزه و آلوده به باکتری بروسلا و محصولات لبنی تهیه شده از آن نیز می تواند باعث بیماری تب مالت شود.

ازآنجایی که تا کنون واکسن مناسب برای پیشگیری از تب مالت ساخته نشده است، مهمترین راه پیشگیری از ابتلا به بروسلوزیس (علاوه بر واکسیناسیون دام ها)، انجام اقدامات احتیاطی هنگام تماس با دامها ، محصولات و فرآورده های دامی، محل زندگی آنها و هنگام تماس با هرگونه ماده آلوده به این باکتری بیماریزا است.

پیشگیری اولیه به منظور حفظ سلامتی افراد سالم شامل موارد ذیل است:

۱. شناسایی حیوانات آلوده با استفاده از آزمایش های سرمی و جداسازی آنها از سایر حیوانات

۲. واکسیناسیون حیوانات واجد شرایط و سخت گیری مسئولین دامپزشکی در حذف این بیماری از دام ها



۳. آموزش کلیاتی درباره بیماری و راه های پیشگیری از آن به افراد در معرض خطر و در مناطق بومی، به عامه مردم

۴. پاستوریزه کردن لبنیات و تصحیح عادات نادرست غذایی مردم (از جمله مصرف بیضه گوسفند به منظور خواص درمانی و یا مصرف پنیر تازه که از شیر آلوده تهیه شده و به مدت مناسب در آب نمک نگهداری نشده باشد)



۵. خودداری کردن از مصرف محصولات دامی خام، دست زدن به لاشه های آلوده، استفاده از وسایلی نظیر دستکش و عینک حفاظتی در تماس های شغلی



۶. آموزش روحانیون و معلمین محلی و اخذ کمک از آنها به منظور ارتقا آگاهی های افراد بومی نسبت به بیماری، و راه های پیشگیری آن

۷. بیمه کردن دام های روستائیان و دامداران و تحویل دام های سالم در مقابل اخذ دام های آلوده آنها یا پرداخت غرامت مناسب به آنان





تب مالت و کودکان در ایران:

اینکه بعضی از پژوهشگران غربی گزارش نموده اند بروسلوز در اطفال شایع نمی باشد به علت شرایط بررسی آنها است زیرا مثلاً کل بیماران مبتلا به بروسلوز کشور آمریکا در طول سال به ۱۰۰ مورد هم نمی رسد. آنهم بیشتر در کارگران کشتارگاه ها و کشاورزان ، یعنی مستقیماً در رابطه با مشاغل کارگری ، عارض می گردد ومسلما اگر کودکان ، خیلی کمتر از بزرگسالان گرفتار می شوند به خاطر این است که به اقتضای سن و شرایط اجتماعی شان ، کارگر کشتارگاه ، دامدار و... نمی باشند، ولی بر عکس، در روستاها و ایلات و عشایر ما کودکان ، از بدو تولد و بلکه از ابتدای حیات جنینی خود در تماس با ، دام های آلوده ، محصولات دامی خام و وسایل کشاورزی می باشند. در ایران و بسیاری کشورهای منطقه، بروسلوز از طرق مختلفی به کودکان ، سرایت می کند ولذا اگر چه میزان بروز آن در مجموع به اندازه بزرگسالان نیست ولی چندان هم کمتر از آنان نمی باشد.





اگر چادر نشین باشند فاصله زیادی بین چادر خود و آغل گوسفندان شان وجود ندارد واگر روستائی باشند در همان خانه ای که خودشان زندگی

می کنند اصطبلی را هم به حیوانات شان اختصاص داده اند و کودکان ، علاوه بر اینکه در دوران شیرخوارگی ، ممکن است از شیر وسایر لبنیات خام ، تغذیه شوند پس از اینکه به راه افتادند نیز به عنوان تفریح وسرگرمی، شیر دام ها را کف دست خود و یا داخل ظرفی دوشیده و می آشامند.



علاوه بر آن در موقع زایمان دام ها نوزاد آنها را آغوش ، گرفته می بوسند و لذا در تماس نزدیکی با ترشحات رحمی آلوده می باشند ومثانه دام های ذبح شده ، گاهی بهترین اسباب بازی آن ها را تشکیل می دهد ، به این ترتیب که پس از خارج کردن مثانه از شکم حیوان ذبح شده ، یکی از حالب ها و دهانه خروجی مثانه را می بندند و از حالب دیگر با دهان به داخل آن می دمند وبه عنوان بادکنک، از آن استفاده می نمایند.

علیرغم منع مذهبی خوردن بیضه حیوانات (دنبلان)، روستائیان وحتی بسیاری از ساکنین شهرها دنبلان را کباب نموده و به کودکانی که دچار شب ادراری هستند می خورانند و طبیعی است که در صورت آلوده بودن دنبلان و عدم طبخ کامل آن ، هم در اثر تماس وهم بعد از خوردن ، می تواند آلوده کننده باشد.

اغلب روستائیان ، شیر خام را از شب تا صبح در ظرفی که قطر آن تقریباً به اندازه یک قرص نان روستائی است نگه می دارند تا خامه آن کاملاً در سطح ظرف قرار گیرد و سپس صبح روز بعد یک قرص نان را طوری در سطح ظرف قرار می دهند که با خامه موجود در آن کاملاً در تماس باشد و به این ترتیب پس از ساعتی، قسمت اعظم خامه ها جذب نان می شود و یا در سطح نان قرار می گیرد و لذیذترین صبحانه کودکان و بزرگسالان را تشکیل می دهد.

نا گفته نماند که بازی با وسایل کشاورزی برای اطفال ، یک امر عادی است و از آنجا که بروسلوز از طریق وسایل کشاورزی نیز می تواند منتقل شود، این راه اخیر نیز به راه های قبلی، اضافه می گردد و همچنین در بعضی از مناطق از طحال به عنوان داروی شب ادراری ، استفاده می شود وبا توجه به احتمال آلودگی شدید سیستم

رتیکولوآندوتلیال حیوانات مبتلا و منجمله ، طحال ، مصرف این بافت آلوده نیز مزید برعلّت می گردد.

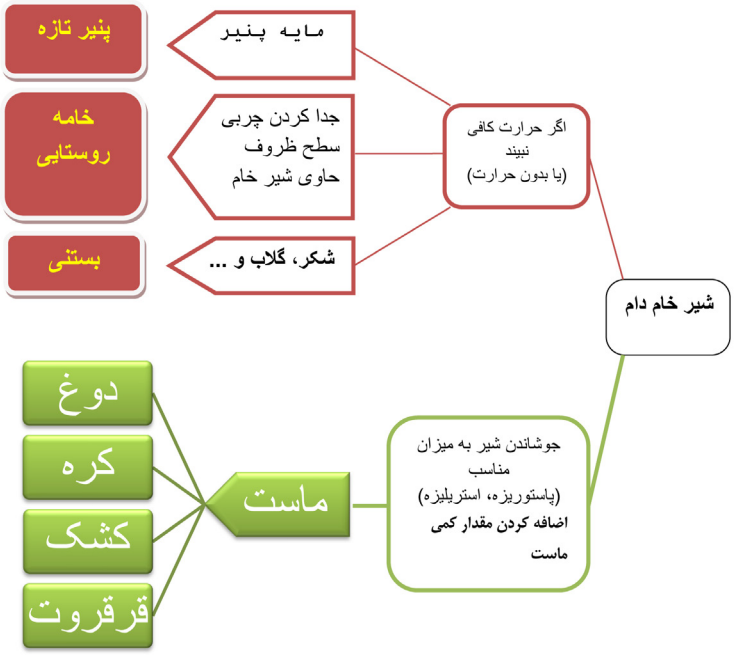
راه های انتقال بروسلوز در اطفال:

کودکان از راه های گوناگونی که اغلب آنها از راه دستگاه گوارش و بلع باکتری بروسلا است به تب مالت مبتلا می شوند. بطور خلاصه این راه ها را می توان اینگونه جمع بندی نمود:

۱- تغذیه با شیر خام در دوران شیرخوارگی و بعد از آن .
۲- مصرف لبنیات خام ، نظیر پنیر و خامه روستائی .
۳- خوردن دنبلان آلوده ای که خوب پخته نشده باشد .
۴- تماس مستقیم با نوزادان تازه متولد شده حیوانات (گوساله ، بزغاله ، بره)
۵- تماس مستقیم با نسوج حیوانی آلوده ، نظیر مثانه حیوانات ذبح شده.
۶- از طریق افشانه های (آئروسول) موجود در هوای آغل و اصطبل.
۷- به هنگام بازی با وسایل کشاورزی، از طریق پوست آسیب دیده.
۸- تغذیه با شیر آلوده مادر و انتقال داخل رحمی را نیز در بروسلوز مادربه کودک (congenital) ، دخیل دانسته اند.

روش تهیه لبنیات سنتی در ایران:

{لبنیاتی که برای تهیه آنها باید شیر را حرارت مناسب (نقطه جوش) داد، معمولاً راه انتقال تب مالت به صورت خوراکی نیستند؛ ماست، دوغ، کره، کشک، قرقروت}



نکات مهم هنگام برخورد با دام یا لاشه دام

هنگام برخورد با دام و یا لاشه دامی که احتمال آلودگی با باکتری بروسلا را دارد این نکات را باید رعایت نمود:

۱- باید تمام زخم ها و سائیدگی ها (و هرگونه آسیب پوستی دیگر که سد دفاعی پوستی را ازبین برده است) را با پانسمان مناسب که مانع ورود آب شود، پوشانید.
۲- موقع ذبح و کشتار دامها و یا جابجایی لاشه های حیوانات از دستکش، ماسک محافظ صورت و لباس بلند پوشاننده پلاستیکی (گان) استفاده کرد.
۳- بعد از هرگونه دست زدن به لاشه ها و یا حیوانات دستها را تا آرنج با آب و صابون بطور کامل بشویند.
۴- هنگام دست زدن و یا جابجا نمودن دامی که سقط کرده است و یا محصولات زایمانی از جمله جفت و ترشحات واژینال و جنین سقط شده، باید بسیار احتیاط نمود.
۵- تمام سطوح آلوده شده را بطور کامل پاک و تمیز نمود و ادرار، فضولات، خون و تمام ترشحات دیگر را باید با احتیاط و دقت فراوان شستشو داد.

پیشگیری ثانویه به منظور بازگرداندن سلامتی افراد بیمار و جلوگیری از بروز عوارض بروسلوزیس

هرچند تشخیص و درمان تب مالت تاثیر چندانی در کنترل بیماری ندارد ولی از آنجا که درمان زودرس باعث کاهش مزمن شدن و بروز عوارض می شود، بایستی در تشخیص زودرس و درمان مناسب و به موقع بیماران دقت نمود.

در صورت بروز عوارض خطیری مانند گرفتاری مهره ای، استخوان ها، قلب، مغز و ... بایستی هرچه سریعتر با درمان دارویی و مداخله جراحی، از پیشرفت بیماری و عوارض زمین گیر کننده جلوگیری نمود.

پیشگیری ثالثیه به منظور جلوگیری از پیشرفت عوارض و زمینگیر شدن بیمار

در صورت بروز عوارض خطیری مانند گرفتاری مهره ای، استخوان ها، قلب، مغز و ... بایستی هرچه سریعتر با درمان دارویی و مداخله جراحی، از پیشرفت بیماری و عوارض زمین گیر کننده جلوگیری نمود.

از سایر اقداماتی که در پیشگیری میتواند نقش بسزایی داشته باشند میتوان بدین موارد اشاره نمود:

۱- در محل نگهداری و مکان ذبح دام ها تا حدامکان گرد و غبار را کاهش داده و با جوندگان مبارزه گردد.

۲- اگر به هر دلیلی لازم شد حیوانی که احتمال آلودگی به باکتری تب مالت دارد را ذبح کنند و یا لاشه دام تلف شده را قطعه قطعه کنند، باید اینکار در محلی که گوشت های سالم تهیه میشود انجام نشود.

۳- ازگوشت خام و بقایای حیوانات ذبح شده و یا لاشه هایی که احتمال آلودگی دارند، به هیچ عنوان برای تغذیه سگ ها استفاده نگردد، چرا که بدین طریق آنها نیز به چرخه انتقال باکتری بروسلا وارد میشوند.

۴- از مصرف شیر غیرپاستوریزه و محصولات لبنی که از شیر غیر پاستوریزه بدست می آیند خودداری شود. اگر امکانات پاستوریزاسیون دردسترس نیست میتوان از جوشاندن شیر تازه برای از بین بردن باکتری های مضر استفاده نمود (حدود ۵ دقیقه).

سایر اقدامات کنترلی:

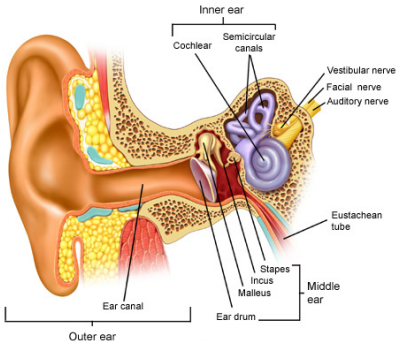
اقداماتی که طی طغیان ها و همه گیری های بیماری باید انجام داد:

به منظور یافتن منبع اصلی عفونت که معمولاً شیر و فرآورده های غیرپاستوریزه از گله های آلوده است باید به جستجو پرداخت. فراورده های لبنی آلوده را باید از فروشگاه ها جمع آوری نمود و از تولید مجدد آنها نیز ممانعت به عمل آورد مگر اینکه از روشهای قابل قبول بهداشتی نظیر پاستوریزه کردن استفاده نمایند.

آمینوگلیکوزید ها و آسیب به سیستم شنوایی Ototoxicity

Ototoxicity به آسیب در هر کجای گوش داخلی از جمله حلزون (cochlea)، دهلیز (vestibule)، مجاری نیم دایره ای (semicircular canals)، و اتولیتها (otoliths) گفته می شود. با کشف استرپتومایسین و استفاده در جهت درمان بیماران سل عوارض شنوایی ناشی از درمان به یک نگرانی کلینیکی مهم تبدیل شد. بعد از ورود سایر آمینوگلیکوزیدها به دنیای پزشکی و مشاهده عوارض گوشی تحقیقات زیادی در جهت کشف مکانیسم ototoxicity و راههای کاهش آن انجام گرفته است. البته تنها آمینوگلیکوزیدها باعث اتوتوکسیسیته نمی شوند و حدود ۱۰۰ کلاس دارویی وجود دارد که به سیستم شنوایی آسیب می زند.

آسیب شنوایی معمولا دوطرفه بوده و کاهش حسی عصبی (sensori-neural) فرکانس بالا رخ می دهد. هرچند معمولا این آسیب دو طرفه و قرینه است اما ممکن است بطور غیر قرینه نیز رخ بدهد.



زمان شروع عارضه معلوم نیست و حتی ممکن است بعد از یک دوز دارو هم آغاز شود. گاهی اختلال شنوایی ممکن است هفته ها و شاید ماهها بعد از پایان دوره درمان، پدیدار گردد. عوارض شنوایی ممکن است برگشت پذیر باشند اما معمولا غیرقابل برگشت هستند. از آنجا که برای این عوارض شنوایی هنوز درمانی وجود ندارد بهتر است بعد از مقایسه فواید و عوارض دارو، از اینگونه داروها استفاده نمود و جوانب احتیاط را هنگام تجویز آنها در نظر داشت.

از بین تمام داروهای دارای عوارض شنوایی آمینوگلیکوزیدها بیش از بقیه بر سیستم vestibular اثر مخرب دارند. آمیکاسین و کانامایسین و نئومایسین بیشتر به بخش cochlear آسیب می زنند ولی جنتامایسین هم بر vestibular و هم بر روی cochlear دارای عوارض جانبی می باشد (البته بیشتر صاحب نظران اثرات vestibulotoxic آنرا غالب می دانند). استرپتومایسین و توبرامایسین و netilmicin نیز بیشتر vestibulotoxic هستند.

هرچند آمینوگلیکوزیدها اثرات مخرب هم بر روی سیستم شنوایی و هم بر روی کلیه ها دارند اما هنوز رابطه ای بین شدت این دو آسیب دیده نشده است. آسیب شنوایی در cochlear که بیشتر در امواج با فرکانس بالا دیده می شود ناشی از تخریب برگشت ناپذیر سلولهای مویی در اندام کورتی (و غالبا در قاعده حلزون) هستند.

استرپتومایسین اولین آمینوگلیکوزیدی بود که برای درمان بیماران مورد استفاده قرار گرفت و سیستم تعادلی را بیش از حلزون آسیب می زند. آسیب سیستم تعادلی در بیمارانی که برای مدت طولانی از استرپتومایسین استفاده میکنند و همچنین دربیمارانی که دچار اختلال عملکرد کلیوی هستند بیشتر رخ می دهد. امروزه به دلیل مقاومت دارویی و عوارض شنوایی، استفاده چندانی از این آنتی بیوتیک (بجز در درمان سل و تب مالت) نمی شود. جنتامایسین هم مانند استرپتومایسین بیشتر به سیستم تعادلی آسیب می زند. هرچند سطح خونی ۱۰ تا ۱۲ میکروگرم در هر میلی لیتر برای جنتامایسین سطح امن و بی خطری محسوب می شود اما برای برخی بیماران این سطح خونی ممکن است موجب آسیب گردد.

از آنجا که آمینوگلیکوزیدها از جریان گوش داخلی آهسته تر از سرم پاک می شوند عوارض شنوایی-تعادلی آنها ممکن است با تاخیر رخ دهد و حتی بعد از قطع دارو و پایان درمان نیز کاهش شنوایی بیمار آغاز شود.

علل متعددی می تواند باعث بروز اختلال در سیستم شنوایی و تعادلی ناشی از مصرف آمینوکلیکوزید ها گردد و تحقیقات گسترده ای در این زمینه در جریان است.

مطالعاتی در جهت بررسی اثر پیشگیری کننده شلاتورهای آهن و آنتی اکسیدانها بر کاهش عوارض شنوایی تعادلی این داروها در حال انجام است. امروزه به جز پیوند حلزون درمان دیگری وجود ندارد.

" توصیه می شود بیمار را تا ۶ ماه بعد از قطع آمینوگلیکوزید، از نظر عوارض تعادلی و شنوایی دارو تحت نظر قرار دهند. "

اپیدمیولوژی آسیب شنوایی بعد از درمان

آسیب شنوایی گاه تا ۳۰ درصد و عوارض تعادلی آنها در تقریبا ۴ درصد بیماران مصرف کننده ی این دارو ها دیده می شود. آسیب حلزون در کودکان و نوزادان کمتر از بالغین دیده می شود. در نوزادان، آسیب به حلزون را در تقریباً ۲ درصد موارد گزارش کرده اند.

ریسک فاکتورهای بروز عوارض شنوایی:

هرچه دوز مصرفی بیشتر، سطح خونی بالاتر و دوره درمان طولانی تر باشد، احتمال بروز عوارض دارویی در سیستم شنوایی بیشتر می شود.

سالمندان، کسانی که نارسایی کلیوی دارند، کسانی که از قبل اختلالات شنوایی دارند، بیمارانی که سابقه خانوادگی ototoxicity دارند و کسانی که از سایر داروهای نفروتوکسیک یا اتوتوکسیک و یا از خانواده دیورتیک های لوپ مصرف می کنند در خطر بالاتری از بروز عوارض شنوایی-تعادلی آمینوگلیکوزیدها هستند. در یک بررسی بر روی بیماران چینی مشخص شد که به علت وجود استعداد ژنتیکی حاصل از موتاسیون و نقص در RNA میتوکندری برخی بیماران، عوارض ototoxicity آمینوگلیکوزیدها می تواند زودتر و شدیدتر دیده شود. پرسیدن شرح

حال دقیق خانوادگی از بیماران می تواند از بروز بسیاری موارد پیشگیری نماید. برخی از محققان توصیه نموده اند که در بیماران پر خطری مانند مبتلایان سیستیک فیبروزیس، کسانی که نقص ایمنی دارند و بیمارانی که سابقه خانوادگی اختلالات اتوتوکسیک دارند، بهتر است از نظر موتاسیون ژنتیکی میتوکندری بررسی گردند.

علائم و نشانه های آسیب شنوایی بعد از درمان :

آسیب حاد به حلزون می تواند به صورت وزوز گوش (tinnitus) تظاهر نماید. در ابتدا آستانه شنوایی در فرکانس های بالا (بیشتر از ۴۰۰۰ هرتز) رخ داده و ممکن است کاهش شنوایی در ابتدا جلب توجه نکند. با ادامه مصرف دارو به تدریج شنوایی در فرکانسهای پائینتر هم آسیب می بیند و اگر مصرف دارو ادامه یابد ممکن است بیمار شدیداً ناشنوا گردد. اگر تجویز دارو به محض پیدایش عارضه شنوایی قطع شود، از آسیب های بیشتر ممکن است پیشگیری گردد و تا حدی در استانه شنوایی بهبود حاصل شود، اما معمولا آسیب ها پایدار و غیرقابل برگشت هستند.

آسیب به سیستم vestibular به صورت عدم تعادل و نشانه های بینایی بروز می کند. بیمار عدم تعادل را در تاریکی بیشتر احساس می کند. سرگیجه چرخشی نادر است. با حرکت سر بیمار احساس می کند اشیاء در حال حرکت هستند (oscillopsia) و اگر حرکات سر تسریع گردد تاری دید رخ می دهد که می تواند در دیدن تابلوها هنگام رانندگی و یا تشخیص چهره اشخاص هنگام راه رفتن ایجاد اشکال نماید. اگر بیمار در مراحل اول عوارض vestibular معاینه دقیق شود، ممکن است نیستاگموس توسط پزشک مشاهده گردد.

پیشگیری از آسیب شنوایی بعد از درمان

با پایش دقیق سطح دارویی در سرم بیماران و عملکرد کلیوی ایشان و همچنین ارزیابی میزان شنوایی قبل و بعد از درمان می توان از ototoxicity آمینوگلیکوزیدها

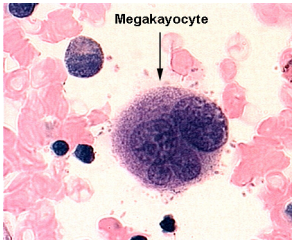
تا حدی پیشگیری نمود. با این حال در شرایطی که درمان فوری لازم است ممکن است نتوان میزان شنوایی بیمار را بررسی نمود. تجویز روزانه دارو بروز آسیب های شنوایی را کاهش داده است و هرجا که ممکن است بهتر است دوز دارو بصورت روزانه تجویز گردد. از آنجا که آمینوگلیکوزیدها تا مدت طولانی ممکن است در حلزون گوش بمانند به بیماران توصیه می شود تا ۶ ماه از رفتن در محیط های پر سرو صدا پرهیز نمایند تا از ایجاد آسیب حلزون ناشی از سروصدای زیاد (noise-induced cochlear damage) پیشگیری گردد. در برخی مطالعات بر روی حیوانات اثر محافظت کننده شلاتور های اهن و آنتی اکسیدان ها از جمله ویتامین E و گیاه ginkgo biloba مشاهده شده است و مطالعات ادامه دارد تا اثرآن بر روی انسان نیز مشخص گردد.

مواردی از
بروسلوزیس

۱.

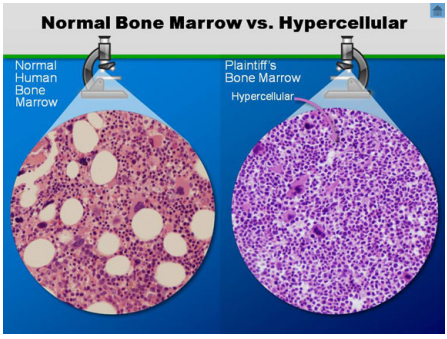
دختربچه ۸ ساله ای را با شکایت تب، ضعف و بیحالی،تهوع و خونریزی از بینی به درمانگاه می آورند. از ۳ روز قبل از مراجعه خونریزی از بینی آغاز شده است. روی اندام های تحتانی بیمار بثورات پوستی ماکولوپاپولر دیده می شود. در بررسی شمارش سلول های خون کاهش شدید پلاکت دیده می شود. آسپیراسیون مغز استخوان از نظر تعداد و بلوغ سلول ها طبیعی است اما مگاکاریوسیتها بزرگتر شده اند. در آزمایش رایت تیتر ۱/۳۲۰ دیده میشود. قبل از شروع درمان آنتی بیوتیکی نمونه های مناسب برای کشت خون و مغزاستخوان گرفته شد که همه آنها منفی گزارش شدند. درمان ضدبروسلایی ریفامپین و کوتریموکسازول برای این کودک شروع شد. بعد از ۳ روز بثورات پوستی رفع شده و طی پنج روز از شروع درمان، ترومبوسیتوپنی بیمار رو به بهبود و افزایش شمارش پلاکت ها نهاد.





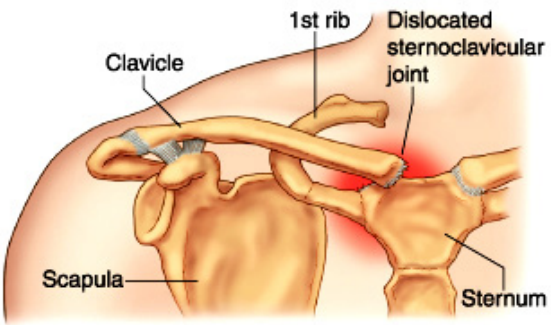
۲.

یک پسر۸ ساله با سابقه ضعف و بیحالی و تب وتعریق یک ماهه به نزد پزشک برده می شود. تاکیکارد است و در بیمارستان بستری می شود. در شمارش سلولهای خونی کاهش شدید پلاکتها و گلبولهای قرمز و سفید دیده می شود (پان سیتوپنی). آسپیراسیون و بیوپسی مغز استخوان افزایش سلولها (Hypercellularity) را نشان می دهد وسپس در کشت مغز استخوان باکتری بروسلا رشد می کند. درمان با کوتریموکسازول و ریفامپین شروع می شود. روز دهم درمان اختلالات آزمایشگاهی (پان سیتوپنی) بیمار کاملا رفع شده و حال بیمار تا حدی بهتر می شود.



۳.

دختر۹ ساله ای با شکایت تب،میالژی درد شانه چپ و قفسه صدری که از دو هفته قبل شروع شده است به نزد پزشک برده می شود. در معاینه مفصل جناغی-ترقوه ای (sternoclavicular joint) در لمس دردناک است اما پوست روی ضایعه طبیعی به نظر می رسد و قرمزی و آثار التهاب وجود ندارد. محدودیت شدیدی در حرکات مفصل شانه وجود دارد. عکس X-ray قفسه صدری طبیعی است و در در مفصل جناغی-ترقوه ای مشکلی مشاهده نمی شود،اما تصاویر CT-Scan تغییرات خوردگی (erosive) در لبه داخلی استخوان ترقوه و بخش غضروفی استخوان دسته جناغ (manibrum) را نشان میدهد. تیتر رایت ۶۴۰/۱ است. با تشخیص آرتریت جناغی-ترقوه ای بروسلایی بیمار تحت درمان خوراکی داکسی سایکلین و ریفامپین قرار میگیرد. بعد از ۳ روز باکتری بروسلا در کشت خون رشد میکند. بعد از ۳ روز تب بیمار فروکش کرده و درد شانه وی به تدریج رو به بهبود می رود. (شایعترین عامل باکتریال عفونت مفصل جناغی-ترقوه ای استافیلوکوک اورئوس است)



۴.

یک خانم ۴۹ ساله بدلیل اختلال در راه رفتن، تغییرات رفتاری و تشنج به نزد پزشک آورده می شود. سابقه بیماری وی بدینگونه بود که ابتدا دچارتهوع و استفراغ و کاهش وزن تدریجی شده و چند ماه بعد دچار تشنجهای تونیک کلونیک میشود. در عرض یکسال به تدریج دچار عارضه Tinnitus شده و سپس شنوایی خود را بطور نسبی (کاهش شنوایی حسی-عصبی دوطرفه) از دست می دهد. به تدریج دچار کاهش پیشرونده عملکرد عصبی-شناختی ازجمله دشواری در راه رفتن و انجام فعالیتهای روزانه خود شده و دو سال در این وضعیت باقی می ماند. به تدریج حافظه اخیر خود را از دست می دهد و در توجه، محاسبات، کپی کردن شکل ترسیم شده و تکلم روان نیز دچار مشکل می شود. جهت تشنج فنی توئین سدیم تجویز می شود. در بررسی ها، شمارش گلبول های سفید کاهش نشان داده و ESR نرمال بود. در بررسی CSF، قند پائین (۳۸ میلی گرم بر دسی لیتر) و پروتئین افزایش یافته (۵۳۰ میلیگرم بر دسی لیتر) و تعداد کمی گلبول سفید وجود داشت. تیتر بروسلوز در خون و در مایع مغزی نخاعی افزایش یافته بود (۲۵۶۰/۱). نوار مغزی امواج آهسته منتشر متوسط را نسان می داد. در MRI مغز بیمار آتروفی کورتکس فرونتوپاریتال و نمای لکوانسفالوپاتی دو طرفه دیده می شد. تحت درمان سفتریاکسون و داکسی سایکلین و کوتری موکسازول قرار می گیرد. بعد از دو هفته سفتریاکسون قطع شده و درمان خوراکی دو داروی دیگر ادامه داده می شود. روند بهبودی مشکلات عصبی در معاینه نورولوژیک بیمار در هفته دوم درمان و بعد از یک ماه دیده شده و به تدریج سایر مشکلات بیمار بهبود می یابد و در پایان دوره ۶ ماهه درمان علائم وی غالباً برطرف میشود.

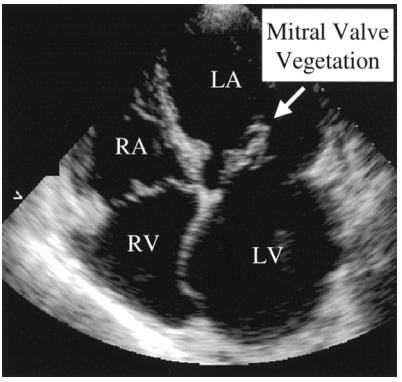
۵.

یک مرد ۴۴ ساله با شکایت سردرد یکساله و ضعف حرکتی در عضلات ساق پا (دوطرفه) به درمانگاه مراجعه می کند. در ۱۵ سال گذشته بدلیل تشخیص سایکوز، تحت درمان اولانزاپین بوده است. اما در طی یک ماه قبل از مراجعه اختلالات رفتاری وی تشدید شده و آگاهی اجتماعی و فردی خود را از دست داده است. در معاینه عصبی رفلکس تاندون عمقی دوطرف هایپراکتیو بوده و علامت بابینسکی دوطرفه نیز مثبت می باشد. آزمایشات شمارش سلولهای خونی و ESR و آزمایشات عملکرد کبد طبیعی بودند. بررسی PPDو HIV و VDRL هم طبیعی بودند. در بررسی مایع مغزی نخاعی فشار افزایش یافته (۱۴۰ میلی متر جیوه) و قند پائین و پروتین بالا (۳۰۶ میلیگرم در دسی لیتر) و تعداد گلبولهای سفید ۶۴ عدد در هر میلی لیتر مکعب بود (غالباً لمفوسیت). تیتر تست رایت در خون و در مایع مغزی نخاعی افزایش یافته و به ترتیب ۲۵۶۰/۱ و ۱/۳۲۰ بود. در MRI آتروفی کورتکس مشاهده میشد. درمان با سفتریاکسون (۲گرم هر ۱۲ ساعت) وریدی و ریفامپین (۹۰۰میلی گرم روزانه) و داکسی سایکلین و کوتریموکسازول خوراکی شروع می شود و تیتر بیمار تا حدی کاهش می یابد. بیمار داروهای خود را به طور منظم مصرف نکرد. در پیگیری های بعدی تیتر بروسلا در خون کماکان بالا بود.



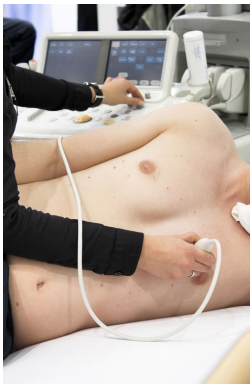
۶.

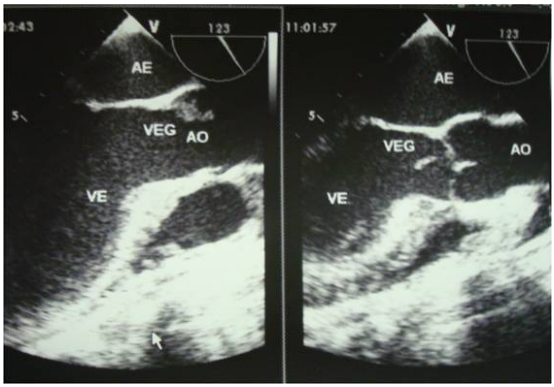
خانم ۵۴ ساله ای به دلیل ابتلای همسرش به اپیدیدیموارکیت ناشی از تب مالت، به بیمارستان مراجعه می نماید و تقاضا می کند تا از نظر نظر احتمال ابتلا به بیماری تب مالت بررسی گردد. این خانم هیچگونه سابقه ای از علائم مرتبط با این بیماری نداشت. در معاینه درجه حرارت بدن وی ۳۶,۸ درجه سانتی گراد بود و ظربان قلب ۸۰ ضربه در دقیقه داشت. فشار خون سیستولی وی ۹۰ میلیمتر جیوه بوده و در معاینه قلب یک سوفل ۶/۲ در کانون میترال شنیده می شد. سایر معاینات نرمال بود. در اکوکاردیوگرافی وژتاسیون به ابعاد ۱ سانتی متر در ۱,۱ سانتی متر بر روی دریچه میترال وجود داشت. علی رغم اینکه ایشان از هیچگونه علامت و نشانه ای شاکی نبود پزشک به درخواست خود بیمار تیتر رایت را چک نمود که ۶۴۰/۱ گزارش شد. کشت خون و مغز استخوان، وجود باکتری بروسلا را اثبات نمود. با تشخیص آندوکاردیت بروسلایی برای بیمار درمان ۳ دارویی با استرپتومایسین تزریقی به همراه داکسی سایکلین و ریفامپین خوراکی شروع شد و بعد از ۳ هفته استرپتومایسین قطع شده و کوتریموکسازول خوراکی به همراه ریفامپین و داکسی سایکلین برای مدت ۹ ماه ادامه داده شد. برای بیمار درمان تعویض دریچه انجام نشد و درمان طبی بدون عارضه خاصی به پایان رسید و در پیگیری بیمار نیز شواهدی از عود و یا تشدید بیماری دیده نشد. {افراد همخانه که احتمال برخورد با بروسلا را دارند بهتر است تحت غربالگری قرار گیرند} {تعداد بیمارانی که فقط با درمان طبی و بودن اقدام جراحی خوب شده باشند بسیار کم هستند و مانند این بیمار کسانی هستند که علائم بسیار خفیف و ناچیزی از اندوکاردیت داشته باشند و از شروع بیماری مدت زیادی نگذشته باشد}



۷.

مردی ۳۵ ساله با شکایت تب و کاهش وزن به بیمارستان مراجعه می کند. سابقه COPD و ناراحتی دریچه قلبی دارد. سوفل ۶/۲ در کانون میترال و سوفل ۶/۳ در کانون آئورت شنیده می شود. در اکوکاردیوگرافی از راه مری (TEE) یک ضایعه وژتاسیون فعال با سایز ۱ سانتی متر در ۱,۵ سانتی متر بر روی دریچه آئورت دارد. تست رزبنگال مثبت و تیتر تست رایت ۱۲۸۰/۱ است. پزشکان تصمیم می گیرند تا با رژیم ۳ تایی داکسی سایکلین و ریفامپین (طولانی مدت، حداقل ۳ ماه) و استرپتومایسین(۳هفته) به علاوه جراحی دریچه قلب او را معالجه نمایند. اما متاسفانه در روز پنجم بستری دچار ایست قلب تنفسی می شود و فوت می گردد. ۲ روز بعد جواب کشت خونی که در روز اول بستری گرفته شده بود، آماده می شود: "بروسلا ملی تنسیس!"





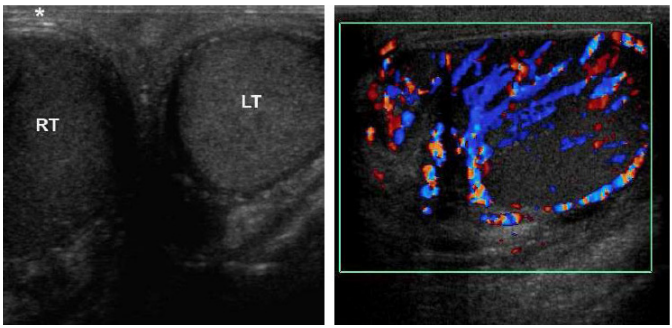
۸.

جوان ۲۳ ساله ای با سابقه درد دوماهه در بیضه سمت چپ و تب و لرز و کمر درد به پزشک مراجعه کرد. در معاینه بیضه سمت چپ متورم (۹*۷ سانتی متر) بوده و گرافی انجام شده مفصل ساکروایلیاک نیز گرفتار بیماری شده بود. در سونوگرافی بیضه، نمای منطبق بر اپیدیدیموارکیت دیده شد و از کشت خون بیمار بروسلا ملی تنسیس جدا گشت. تست رزبنگال مثبت بوده و تیتر رایت بیمار ۶۴۰/۱ بود. بیمار تحت درمان داکسی سایکلین (۲۰۰ میلی گرم روزانه خوراکی) و ریفامپین (۹۰۰ میلی گرم روزانه خوراکی) قرار گرفت و بهبودی حاصل شد. در پیگیری بیمار تا ۶ ماه بعد هیچگونه آثاری از عود بیماری دیده نشد.



۹.

جوان ۲۰ ساله ای (دانشجو) به دلیل تب و لرز و درد و تورم بیضه سمت چپ که از سه روز قبل شروع شد بود به بخش اورولوژی مراجعه کرد. رزبنگال مثبت بوده و تست رایت تیتر معادل ۳۲۰/۱ داشت. در سونوگرافی نمای مشابه اپیدیدیموارکیت دیده شد. درمان بروسلوز با داکسی سایکلین و ریفامپین آغاز شد. در کشت خون بیمار بروسلا ملی تنسیس رشد نمود.



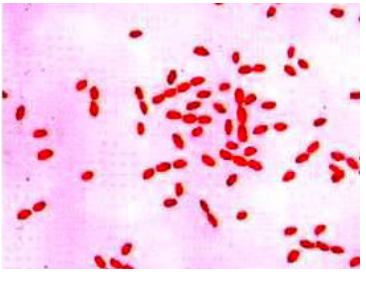
۱۰.

خانم ۴۹ ساله با سابقه ۱۰ ساله دیابت باشکایت تب، تعریق ، ضعف، آرترالژی و تهوع به پزشک مراجعه نمود. مشکلات ایشان از هفته قبل از مراجعه به پزشک آغاز شده بود. علاوه بر انجام کشت خون و سایر اقدامات تشخیصی، تست رایت و رزبنگال هم انجام می شود که نتیجه سرولوژی تب مالت منفی گزارش می گردد. بعد از سه روز کشت خون، کوکوباسیل گرم منفی را مشخص می نماید که کاتالاز و اوره آز و اکسیداز مثبت بوده است. تحت درمان خوراکی بروسلا قرار می گیرد. باکتری جدا شده بررسی بیشتری می شود و مشخص می شود که سروتایپ آن بروسلا ملی تنسیس تایپ ۳ بوده است. بعد از یکهفته از درمان مجددا رایت و کومبس رایت و 2ME و الایزا جهت بررسی بروسلا انجام می گردد که همگی منفی گزارش میشوند. بعد از هفته اول علائم بیمار شروع به بهبود مینماید و درمان تا ۸ هفته ادامه می یابد. در پیگیری بیمار در ۳ و ۶ ماه بعد از درمان کماکان سرولوژی منفی مانده است.

{به مبحث تشخیص بروسلوز در نقص ایمنی مراجعه گردد}







منابع و مآخذ :

1- WHO/CDS/EPR/2006.7. Brucellosis in humans and animals Geneva: World Health Organization, 2006

2- Young EJ. Brucella species. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingston; 2010. pp. 2921-2925

3- Corbel MJ. Brucellosis in humans and animals. WHO, FAO, OIE, Geneva, 2006. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/Brucellosis.pdf Accessed: June 30, 2010

4- Zowghi E, Ebadi A. Typing of Brucella strains isolated in Iran. Archives of Razi Institute 1982;33:109-14

5- Zowghi E, Ebadi A, Vendyousefi DJ. Investigations bacteriologiques sur la brucellose bovine, ovine et caprine en Iran. Rev Sci Tech O.I.E 1984;3(3):583-88

6- Khadjeh G, Zowghi E, Zarif-fard MR. Incidence of brucellosis in one-humped camels of Boshehhr, Iran. Archives of Razi Institute 1999;50:83-86

7- Zowghi E, Hedayeti AH, Ebadi A, Yarahmadi M. Brucella infection causing abortion in human beings. Archives of Razi Institute 1996;46/47:35-39

8- Rezaei-Sadaghiani R, Zowghi E, Marhemati-Khamene B, Mahpeikar HA. Brucella melitensis infection in sheep-dogs in Iran. Archives of Razi Institute 1996;46/47:1-7

9- World Health Organization. Veterinary public health (VPH). Available from: http://www.who.int/zoonoses/vph/en/Accessed: June 30, 2010

10- FAO. Brucella melitensis in Eurasia and the Middle East. FAO Animal Production and Health Proceedings. No. 10.Rome, 2010. Available from: http://www.fao.org/docrep/012/i1402e/i1402e00.htm Accessed: July 5, 2010

11- Clinical manifestations and complications in 1028 cases of brucellosis: a retrospective evaluation and review of the literature. Turan Buzgan, Mustafa Kasim Karahocagil, Hasan Irmak, Ali Irfan Baran, Hasan Karsen, Omer Evirgen, Hayrettin Akdeniz Int J Infect Dis. 2010 June; 14(6): e469–e478. Published online 2009 November 11

12- Pakzad I, Rezaee A, Emaneini M, Hosseini AZ, Tabbaraee B, Taherikalani M. Expression of Human Serum Albumin- L 7/L 12(Brucella abortus Ribosomal Protein) Fusion Protein in Saccharomyces cerevisiae. Polish Journal of Microbiology. 2009; 58(2):99-104

13- Hasanjani Roushan MR, Mohraz M, Hajiahmadi M, et al. Efficacy of gentamicin plus doxycycline versus streptomycin plus doxycycline in the treatment of brucellosis in humans. Clin Infect Dis 2006; 42:1075

14- Yousefi-Nooraie R, Mortaz-Hejri S, Mehrani M, Sadeghipour P. Antibiotics for treating human brucellosis. Cochrane Database Syst Rev 2012; 10:CD007179

15- Skalsky K, Yahav D, Bishara J, et al. Treatment of human brucellosis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2008; 336:701

16- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Laboratory-acquired brucellosis--Indiana and Minnesota, 2006. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008; 57:39