

اپیدمیولوژی بالینی و کنترل بیماری‌های مرتبط با

# بیوتروریسم

کتاب اول / گفتار نهم

بیماری تب مالت (Brucellosis)

بخش دوم و سوم

فهرست مطالب

۲۱۵	پاتوژنز و پاتولوژی.....
۲۱۷	ایمونولوژی.....
۲۱۹	اشکال بالینی بروسلوز انسانی.....
۲۱۹	ناخوشی تحت بالینی (ساب کلینیکال).....
۲۱۹	بروسلوز حاد و تحت حاد.....
۲۲۰	بروسلوز موضعی ( لوکالیزه).....
۲۲۲	عود بروسلوز.....
۲۲۲	بروسلوز مزمن.....
۲۲۳	بیماری شبه بروسلوز.....
۲۲۳	بروسلوز ناشی از تلقیح واکسن حیوانی.....
۲۲۴	عوارض بروسلوز.....
۲۲۵	عوارض مفصلی - استخوانی.....
۲۲۷	عوارض ادراری تناسلی بروسلوز.....
۲۲۸	عوارض قلبی عروقی بروسلوز.....
۲۲۹	عوارض هماتولوژیک بروسلوز.....
۲۲۹	عوارض ریوی بروسلوز.....
۲۳۰	عوارض طحالی بروسلوز.....
۲۳۰	عوارض کبدی بروسلوز.....
۲۳۱	عوارض چشمی بروسلوز.....
۲۳۱	عوارض پوستی بروسلوز.....
۲۳۲	عوارض نروولوژیک بروسلوز.....

## بخش دوم: پاتوژن و پاتولوژی بروسلا

### پاتوژن و پاتولوژی

بروسلاها ارگانیسیم‌های داخل سلولی اختیاری (Facultative) هستند که قادر به گریز از تعدادی از مکانیسم‌های دفاعی میزبان، بوده به مدت زیادی داخل سلول‌های بیگانه خوار، زنده می‌مانند. بروسلا ملیتنسیس، ویرولان‌ترین گونه بروسلا به حساب می‌آید و پس از آن به ترتیب، گونه‌های سوئیس و آبورتوس، قرار دارند.

بروسلا قادر به ورود به بدن از طریق غشاهای مخاطی، پوست آسیب دیده و استنشاق می‌باشند و گلبول‌های سفید PMN، اولین سد دفاعی میزبان در مقابل این ارگانیسیم‌ها محسوب می‌گردند. البته هم بروسلا ملیتنسیس و هم بروسلا آبورتوس بوسیله سرم طبیعی انسان که زمینه فاگوسیتوز بوسیله PMN ها را فراهم می‌کند اپسونیزه می‌شوند. پلی مرفونوکلئرها قادر به کشتن بروسلا آبورتوس می‌باشند ولی قدرت کشندگی آنها در مقابل بروسلا ملیتنسیس، ناچیز است. مطالعاتی که بر روی PMN‌های گاوی، انجام شده است حاکی از آنست که تداوم بروسلاها داخل PMN‌ها می‌تواند ناشی از تولید ۵ - گوانوزین مونوفسفات و آدنوزین که باعث منع دگرانولاسیون گرانول‌های پراکسیداز مثبت در PMN‌ها می‌شود، باشد.

سرم طبیعی انسان دارای فعالیت باکتری‌سیدال خوبی علیه بروسلا آبورتوس است. ولی این موضوع در مورد بروسلا ملیتنسیس، صدق نمی‌کند و مقاومت این میکروارگانیسیم، در مقابل اثرهای باکتری‌سیدال سرم و خاصیت کشندگی داخل سلولی PMN‌ها می‌تواند توجیه کننده بالا بودن ویرولان‌س آن باشد.

ارگانیسیم‌هایی که بوسیله PMN‌ها کشته نمی‌شوند به عقده‌های لنفاوی ناحیه‌ای، مهاجرت می‌نمایند و سپس خود را به جریان خون می‌رسانند و پس از رسیدن به سیستم رتیکولوآندوتلیال، در آنجا موضع گیری می‌نمایند. البته سلول‌های فاگوسیتیک سیستم RE قادر به بلع بروسلاها هستند ولی بعضی از ارگانیسیم‌های موجود در این سلول‌ها مخصوصاً وقتی داخل طحال قرار داشته باشند زنده مانده و به تکثیر داخل سلولی، می‌پردازند اما در صورت فعال شدن ماکروفاژها ارگانیسیم‌های داخل سلولی، کشته می‌شوند و از دیواره سلولی باکتری‌ها آندوتوکسین، آزاد می‌گردد و منجر به بروز بعضی از علائم و نشانه‌های مشخصه بروسلاز حاد، می‌شود.

وقتی بروسلاها به سلول‌های اپی‌تلیال پوست، ملتحمه، حلق یا ریه انسان نفوذ، کردند بدوا باعث القاء پاسخ پلی مرفونوکلئری در ناحیه تحت مخاطی (Submucosa) می‌گردند و پس از بلع ارگانیسیم‌ها بوسیله نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای بافتی، بروسلاها به عقده‌های لنفاوی ناحیه‌ای می‌رسند و در صورتی که بر فعالیت، دفاعی میزبان در عقده‌های لنفاوی، غلبه کنند در عرض چند ساعت در خون محیطی ظاهر می‌گردند و به وسیله گلبول‌های پلی مرفونوکلئری و مونوسیت‌ها بلعیده می‌شوند و در سینوزوئیدهای عقده‌های لنفاوی کبد، طحال و مغز

استخوان مجتمع می‌گردند. این باسیل‌ها در واکوئول‌های فاگوسیتیک گلبول‌های سفید (فاگوزوم‌ها) قرار می‌گیرند و سریعاً تکثیر می‌یابند و سپس لکوسیت‌ها در عرض مدت کمی متلاشی می‌شوند و سلول‌های فاگوسیتیک سیستم رتیکولوآندوتلیال موجود در سینوزوئیدها بروسلاها را می‌بلعند. این ارگانیسیم‌ها در ماکروفاژهای ذکر شده برای مدت چند هفته تا چند ماه، باقی میمانند و تکثیر داخل سلولی باکتری‌ها ممکن است منجر به انهدام بعضی از سلول‌های فاگوسیتیک سیستم رتیکولوآندوتلیال گردد.

سرنوشت بافت مورد حمله، در گرو نتیجه کشمکش بین بروسلاها و دفاع سلول‌های آلوده، می‌باشد به طوری که در فاگوسیت‌های حیوان‌های ایمن، بروسلاها معمولاً به سرعت منهدم می‌گردند و از طرفی باکتری‌ها داخل سلول‌های فاگوسیتیک، از تاثیر آنتی‌بادی‌های سرم و تاثیر بسیاری از آنتی‌میکروبیال‌ها در امان می‌مانند.

عفونت ناشی از گونه آبورتوس، گرانولوم‌هایی تشکیل می‌دهد که شامل دسته‌هایی از هیستوسیت‌های اپی‌تلیوئید، لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها و پلاسموسیت‌ها و تعداد کمی نوتروفیل، می‌باشند و ممکن است مناطقی از نکروز هیالین مرکزی وجود داشته، باشد ولی کارئیفیکاسیون وجود نخواهد داشت لذا گرانولوم‌ها شباهت زیادی به گرانولوم‌های ناشی از سارکوئیدوز دارند و سلول‌های لانگهانس و سلول‌های غول پیکر نیز به فراوانی یافت می‌شود. لازم به ذکر است که گونه آبورتوس، معمولاً باعث ایجاد بیماری خفیفی می‌شود و عوارض چرکی و ناتوان کننده ناشی از آن نادر است.

بروسلا سوئیس، گرانولوم‌های چرکی و آبسه، تشکیل می‌دهد و فیروز محیطی، کارئیفیکاسیون مرکزی و کلسیفیکاسیون، در آبسه‌های ناشی از آن شایع می‌باشد. این آبسه‌ها اغلب برای چندین سال باقی می‌مانند، در حالیکه گرانولوم‌های کوچک، طی چند ماه بهبود می‌یابند و تنها فیروز مختصری از خود به جا می‌گذارند.

در بروسلا مزمن، آبسه‌ها ممکن است در اعضا ذکر شده و بافت‌های زیر پوستی، بیضه، مغز، اپیدیدیم، تخمدان و کلیه‌ها ظاهر شوند. ضمناً آندوفلیت گرانولوماتو در کبد، طحال و ساق پاها گاهی بروز نموده عارضه اخیر، می‌تواند به آمبولی ریوی، منجر شود. طی ابتلاء به بروسلا ناشی از گونه ملیتنسیس، بیوپسی کبد ممکن است فقط هیپاتیت غیر اختصاصی را نشان دهد و گرانولومی دیده نشود ولی هیپاتیت تحت حاد و سیروز نیز گاهی عارض می‌شود. پلورزی و آبسه‌های گرانولوماتوز ریوی، ندرتاً دیده می‌شود و در انواع، کشنده بیماری اغلب، کانون‌های لنفوسیتی در اطراف عروق مغز، میوکارد، بیضه‌ها و کیسه صفرا یافت می‌گردد. بروسلا ملیتنسیس، ممکن است باعث ایجاد بیماری حاد و شدید و عوارض ناتوان کننده‌ای بشود.

به طور کلی واکنش نسجی ناشی از عفونت بروسلائی، برحسب گونه بروسلا و حیوانی که آلوده می‌شود متفاوت می‌باشد مثلاً وقتی موش بوسیله بروسلا آبورتوس، آلوده می‌شود دچار گرانولوم‌های واضحی در کبد می‌گردد و این گرانولوم‌ها به مدت بیش از یکماه باقی میمانند. در حالیکه وقتی این حیوان بوسیله بروسلا

ملیتنسیس، آلوده گردد دچار میکرو آبه‌هایی در کبد می‌شود که در عرض حدود ۳۰ روز ناپدید می‌گردد. همچنین بروسلا آبورتوس، در خوچه هندی باعث ایجاد واکنش نسجی مختصری می‌گردد در حالیکه بروسلا ملیتنسیس، منجر به بروز آبه‌های متوسط و بروسلا سوئیس، باعث ایجاد آبه در کبد، طحال و بیضه می‌شود.

بروسلوز حاد، به نحو شایعی به عفونت ناشی از خود میکروارگانسیم، نسبت داده می‌شود، هرچند کمپلکس ایمنی را نیز در ایجاد آن دخیل دانسته‌اند. ضمناً بعضی از پژوهشگران، فاکتور روماتوئید و ANA را در مبتلایان به بروسلوز حاد، یافته و اظهار نموده‌اند این آنتی بادی‌ها ممکن است نقشی در پاتوژنز بروسلوز حاد، ایفاء نمایند.

## ایمونولوژی

حدود ۷-۱۰ روز پس از شروع عفونت تجربی در حیوان‌های آزمایشگاهی، سیتوکین‌های تولید شده بوسیله سلول‌های حساس شده، ماکروفاژها را فعال می‌نمایند و بدین ترتیب ماکروفاژها کفایت بیشتری را به منظور کشتن ارگانسیم‌های داخل سلولی، کسب می‌نمایند و در همین موقع گرانولوم‌هایی در کبد و طحال حیوان آلوده، تشکیل می‌شود و واکنش حساسیت تاخیری علیه آنتی ژن‌های بروسلا تکامل می‌یابد.

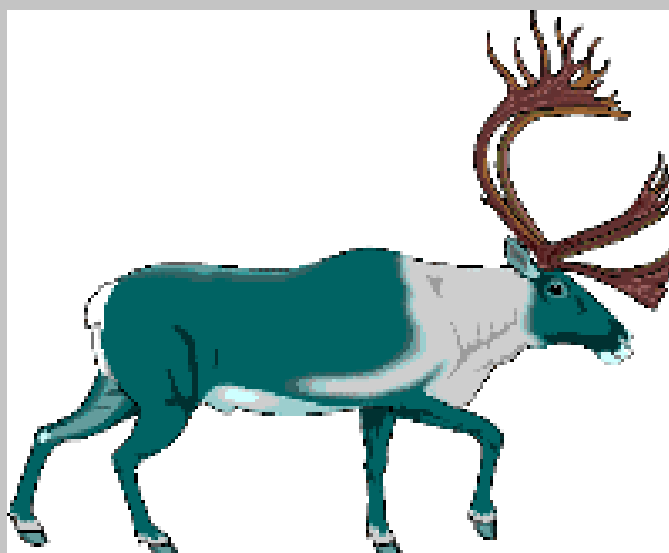
به طور کلی عوامل هومورال، ممکن است در دفاع میزبان در مقابل بروسلاها اهمیت داشته باشد، به طوری که حتی در غیاب آنتی بادی‌های آگلوتینه کننده اختصاصی، سرم طبیعی انسان برای ارگانسیم‌های بروسلائی، دارای خاصیت باکتری‌سیدال است. البته بروسلا آبورتوس، در مقایسه با گونه ملیتنسیس، در مقابل لیز سرمی، حساستر می‌باشد و ضمناً ممکن است ارگانسیم‌های داخل سلولی، از اثرهای کشنده سرم، در امان بمانند و همچنین آنتی بادی‌های آگلوتینه کننده اختصاصی موجود در سرم، دارای خاصیت اپسونیزه کننده هستند ولی در ارتباط با بروز ایمنی محافظت کننده نمی‌باشند.

فاگوسیت‌های مونونوکلئر و ایمنی سلولر در مبتلایان به بروسلوز، دارای نقش حیاتی می‌باشند و حتی ابتلاء به عفونت ناشی از لیستریا مونوسیتوژنز و مایکوباکتریوم تورکولوزیس، در حیوانات، با تحریک ایمنی سلولر، باعث مقاومت در مقابل بروسلوز، می‌گردد و از طرفی حساسیت مبتلایان به هوجکین و سایر لنفوم‌ها نسبت به بروسلوز، بیشتر است و میزان بروز بروسلوز در این بیماران، افزونتر می‌باشد. گرچه گاهی بروسلوز، عود می‌نماید و یا باعث ایجاد ضایعات چرکی مزمن می‌گردد، ولی ابتلاء به این بیماری، معمولاً باعث ایجاد مصونیت در مقابل عفونت مجدد، می‌شود. بطور خلاصه ابتلاء به بروسلوز حاد و تلقیح واکسن زنده ضعیف شده بروسلا باعث بروز، پاسخ ایمنی هومورال و سلولی می‌شود و در حیوانات آزمایشگاهی، پاسخ آنتی کری اختصاصی، زمینه برداشت سریع بروسلاها بوسیله سلول‌های فاگوسیتیک را فراهم می‌نماید و منجر به کاهش تعداد ارگانسیم‌های، زنده در کبد و طحال می‌گردد ولی جهت ریشه کنی ارگانسیم‌های داخل سلولی، نیاز به ایمنی سلولر، می‌باشد و پاسخ ایمنی، تحت تاثیر عواملی نظیر ویرولانسی سوپه‌های عفونترا، تعداد باکتری‌هایی که وارد بدن می‌شوند، سن، جنس، حاملگی، مصرف آنتی میکروبیال‌ها و وضعیت ایمنی میزبان، واقع می‌شود.

## جدول ۵ - مقایسه بیماریزایی گونه‌های مهم بروسلا

گونه	بیماریزایی
آبورتوس	عوارض چرکی و ناتوان کننده ناشی از آن غیر معمول است
سوئیس	به نحو شایعی باعث ایجاد ضایعات چرکی و انهدامی می‌شود و گرانولوم‌های کازئیفیه غیرقابل افتراق از گرانولوم‌های سلی هم تولید می‌کند
ملیتنسیس	به صورت خیلی حادی بروز نموده در مقایسه با بروسلا سوئیس، عوارض ناتوان کننده بیشتری به بار می‌آورد
کنیس	شباهت زیادی به بروسلا آبورتوس، دارد. البته تشابهی بین آنتی ژنهای آن‌ها موجود نبوده، واکنش متقاطع با هم نشان نمیدهند

بطور کلی در بسیاری از موارد، تعداد ارگانیسیم‌های مهاجم بروسلائی، زیاد نبوده، دفاع بدن، قوی است گرانولوم هم تشکیل نمی‌شود و بهبودی، حاصل می‌گردد. ضمناً حتی زمانی که تعداد ارگانیسیم‌ها زیاد باشد با درمان سریعی که طی ۳-۴ هفته پس از شروع عفونت، آغاز گردیده و به مدت ۸-۴ هفته ادامه یابد گرانولوم‌های کوچک، سریعا از بین می‌روند و بهبودی کاملی حاصل می‌شود ولی در صورتی که تعداد ارگانیسیم‌ها زیاد باشد و تحت درمان، قرار نگیرد گرانولوم‌های کوچک، به یکدیگر پیوسته گرانولوم‌های بزرگتری را تشکیل می‌دهند که سرانجام، چرکی شده به صورت منبعی برای باکتری‌های مکرر بعدی در می‌آیند.



گوزن : یکی از مخازن طبیعی بروسلاها

## بخش سوم - علایم بالینی و عوارض بروسلوز

### اشکال بالینی بروسلوز انسانی:

- ۱) ناخوشی ساب کلینیکال (Subclinical illness)
- ۲) بروسلوز حاد و تحت حاد (Acute & subacute disease)
- ۳) بیماری موضعی (Localized disease)
- ۴) بروسلوز عود کننده (Relapsing disease)
- ۵) بروسلوز مزمن (Chronic disease)
- ۶) بیماری شبه بروسلوز (Brucellosis like reaction)
- ۷) بروسلوز ناشی از تلقیح واکسن حیوانی (Due to vaccination)

### ناخوشی تحت بالینی (ساب کلینیکال)

ناخوشی تحت بالینی، بوسیله آزمون‌های سرمی، تشخیص داده می‌شود. البته بروسلوز بدون علامت یا بروسلوزی که از نظر بالینی تشخیص داده نمی‌شود در اغلب موارد در افراد در معرض خطر، نظیر کارکنان کشتارگاه‌ها، کشاورزان و دامپزشکان، رخ میدهد. به طوری که بیش از ۵۰٪ کارکنان کشتارگاه‌ها و حدود ۳۳٪ دامپزشکان بررسی شده، واجد عیار بالایی از آنتی بادی‌های ضد بروسلاتی، بوده‌اند بدون اینکه سابقه‌ای از علایم بالینی بروسلوز را ذکر نمایند. ضمناً کودکان ساکن مناطق آندمیک، نیز بنحو شایعی دچار ناخوشی ساب کلینیکال می‌شوند و در مجموع، موارد بدون علامت بروسلوز، حدود ۱۲ برابر موارد با علامت آن برآورد شده است.

### بروسلوز حاد و تحت حاد

بروسلوز حاد، پس از پشت سر گذاشتن یک دوره کمون چند هفته‌ای تا چند ماهه و به طور متوسط ۲-۳ هفته‌ای، ممکن است به صورت ناخوشی خفیف (در رابطه با گونه‌های آبورتوس یا کنیس) یا به صورت برق آسا و توکسیک و عوارض بالقوه بعدی (در رابطه با گونه ملیتنسیس) تظاهر نماید.

حدود یک سوم بیماران، دارای شروع ناگهانی چند روزه می‌باشند در حالیکه بقیه بیماران دارای شروع کندی هستند و بیماری آن‌ها در عرض چند هفته تظاهر می‌نماید.

علایم بروسلوز، غیر اختصاصی و گوناگون می‌باشد. حدود ۹۰٪ بیماران از علایمی نظیر حالت کسالت، لرز، تعریق شدید، خستگی و ضعف، شکایت دارند، بیش از ۵۰٪ بیماران دچار میالژی، بی اشتها و کاهش وزن هستند، عده کمتری از بیماران مبتلا به آرترآلرژی، سرفه، درد بیضه، سوزش ادرار، درد چشم‌ها و یا تاری دید می‌باشند و گرچه زمانی تصور می‌شد تب مواج، مشخصه بروسلوز است عده کثیری، از بیماران مبتلا به بروسلوز،

واجد چنین تبی نیستند و حتی بنحو شایعی دمای بدن مبتلایان به این بیماری به هنگام صبح، طبیعی بوده و یا مختصری افزایش یافته و به هنگام عصر بر میزان آن افزوده می‌گردد و تب مداوم در ۱۵٪ بیماران یافت شده و حداکثر دامنه تغییرات روزانه دمای بدن آن‌ها در حدود ۳۸/۴ تا ۴۰ درجه سانتیگراد، می‌باشد. از آنجا که ارگانیسیم‌های بروسلائی، پاتوژن‌های داخل سلولی هستند در این بیماران عدم تطابق نبض و تب ممکن است یافت شود.

اسپلنومگالی، در منابع مختلف، از ۱۰ تا ۷۰ درصد، گزارش شده است و آدنوپاتی، در ۲۱-۱۲ درصد موارد، عارض می‌شود و اغلب، در ناحیه گردن، زیر بغل و فوق کلاویکول، یافت می‌گردد که خود نشان دهنده ورود بروسلاها به بدن از طریق زخم‌های پوستی یا ناحیه اوروفارنکس می‌باشد. هپاتومگالی نیز از شیوع کمی برخوردار است و در کمتر از ۱۰٪ موارد، یافت می‌شود. در موارد حاد و تحت حاد بروسلوز، تست رایت، مثبت می‌باشد و سایر یافته‌های آزمایشگاهی، شامل آنمی خفیف، لنفوپنی، لنفوسیتوز، ترومبوسیتوپنی و ندرتا پان سیتوپنی، می‌باشد.

در صورتی که بیماری به موقع تشخیص داده و تحت درمان موثری قرار گیرد عده کثیری از این بیماران، بدون هیچگونه عارضه پایداری، کاملاً بهبود می‌یابند.

سایر علایم بروسلوز حاد، عبارتند از سردرد، درد ناحیه پیشانی یا پس سری، درد کمر و مفاصل، درد بازوها و ساق پاها، بی حالی شدید و رخوت و سستی مفرط که حتی اگر تعریق هم وجود نداشته باشد علامت بارزی خواهد بود. درد قفسه صدری که با تنفس، تشدید می‌شود تپش قلب ناشی از آریتمی، درد شکم همراه با یبوست، کنفوزیون، کابوس، راه رفتن در خواب و بثورات اریتماتوز سرخکی شکل نادر و گذرا و اریتم ندوزوم نیز ممکن است حادث گردد.

یافته‌های بالینی در بروسلوز ناشی از گونه کنیس، شبیه بروسلوز ناشی از سایر گونه‌ها است ولی شروع بیماری، معمولاً تدریجی است و کشت خون در اغلب موارد، منفی بوده علایم عمومی، خفیف تر از سایر انواع بروسلوز، می‌باشد و بارزترین تفاوت بین بروسلوز ناشی از گونه کنیس و سایر گونه‌ها نادر بودن آندوکاردیت و عوارض چرکی کانونی نظیر اسپوندیلیت است و تشخیص سرولوژیک آن از طریق آنتی ژن استاندارد، ممکن نمی‌باشد و نتیجه منفی کاذب به بار می‌آورد و لازم است از آنتی ژن "کنیس" یا "اویس" استفاده شود.

### بروسلوز موضعی (لوکالیزه):

بروسلاها در هر ارگانی ممکن است موضع گیری نمایند ولی به نحو شایعی در استخوان‌ها، قلب، ریه، طحال، بیضه، کبد، کیسه صفرا یا پروستات، یافت می‌گردند و گاهی این ارگانیسیم‌ها بطور همزمان در چند ارگان، موضع می‌گیرند. عوارض لوکالیزه بروسلوز، در اغلب موارد در ارتباط با بروسلوز خیلی مزمن می‌باشد ولی در رابطه با بیماری حاد ناشی از گونه ملیتنسیس و سوئیس نیز عارض می‌شود.

**جدول ۶ - فراوانی شکایات بیماران مبتلا به بروسلوز بستری در بخش عفونی لقمان حکیم تهران**

درصد موارد	شکایت بیماران
٪۹۱	تعریق شدید به هنگام خواب
٪۸۲	سستی و بی حالی شدید
٪۷۹	درد مفاصل - یبوست - کاهش اشتها
٪۷۶	بی خوابی
٪۷۳	تعریق سر و گردن
٪۷۰	سردرد - دردهای مبهم
٪۶۷	کمر درد - درد بازوها و ساق پا
٪۵۸	سرگیجه
٪۵۵	لرز شدید
٪۴۵	درد شکم
٪۴۲	احساس لرز
٪۳۶	علائم ادراری، تپش قلب، اضطراب
٪۲۷	سرفه، درد قفسه صدی
٪۲۱	تنگی نفس، تاری دید
٪۹	اسهال
٪۳	وزوز گوش، احساس سنگینی گوش

**جدول ۷ - فراوانی بعضی از یافته‌های بالینی بروسلوز، طی چند فقره مطالعه**

یافته‌های بالینی	ب - لقمان	سسپیل	مینه سوتا	WHO	ب - امام
تعریق	٪۹۱	٪۹۰	٪۷۷	٪۹۹	٪۴۵
اسپلنومگالی	٪۷۹	٪۴۰	٪۴۰	---	٪۷۲
تب	٪۷۶	٪۹۰	٪۹۷	٪۶۱	٪۹۵
تندرنس اعضاء مختلف	٪۶۴	---	---	---	---
لرز	٪۵۵	٪۹۰	٪۷۹	٪۷۵	٪۶۰
هیپاتومگالی	٪۵۵	٪۸	٪۲۱	---	٪۶۳
آدنوپاتی	٪۳۶	٪۴۰	٪۳۹	---	٪۵۴
حساسیت مفاصل	٪۵۷	---	---	---	٪۶۹
آرتريت	٪۲۴	---	---	---	٪۳۳
ارکیت	٪۱۲	۵ - ۲۰	٪۱/۶	---	٪۷/۲
بثورات پوستی	٪۹	---	٪۳/۳	---	٪۴/۵

## عود بروسلوز:

حدود ۱۰٪ موارد بروسلوز، پس از درمان با آنتی میکروبیال‌ها عود می‌کند و این خود ممکن است ناشی از داخل سلولی بودن ارگانیزم‌ها و قرار نگرفتن در معرض آنتی میکروبیال تجویزی و مکانیسم‌های دفاعی میزبان باشد. عود بروسلوز، در اغلب موارد طی چند ماه اول پس از عفونت اولیه، حاصل می‌شود، ولی تا دو سال پس از درمان ظاهراً موفقیت آمیز هم ممکن است عارض گردد.

لازم به ذکر است که گرچه اغلب بیمارانی که دچار بروسلوز حاد می‌گردند در مقابل این بیماری مصون می‌شوند ولی عفونت مجدد در افرادی نظیر کارگران کشتارگاه و دامپزشکانی که تماس ممتدی با بروسلها دارند ممکن است عارض شود و به طور کلی عود بروسلوز و ابتلاء مجدد به این بیماری، خفیف‌تر از حمله اولیه آن است. البته تشخیص عود بروسلوز از عفونت مجدد، در افراد در معرض خطری که تماس مداومی با بروسلها دارند مشکل می‌باشد.

یادآور می‌شود که عود بروسلوز، می‌تواند به وسیله عفونت‌های دیگر و ضربه ناشی از حوادث یا جراحی، تسریع شود و در صورتی که مدت زیادی، از بهبودی بیماری اولیه گذشته باشد ممکن است با عفونت مجدد، اشتباه شود.

## بروسلوز مزمن:

بروسلوز مزمن، عبارتست از بروسلوزی که بیش از یک‌سال به طول انجامیده باشد. بسیاری از این بیماران به علت عدم درمان کامل، ممکن است علایم مداومی داشته باشند و یا ضایعات کانونی چرکی در استخوان، کبد یا طحال آن‌ها یافت گردد. حدود ۲۰٪ این بیماران دچار خستگی مداوم، کسالت و افسردگی بوده که با هیچیک از یافته‌های بالینی، میکروبیولوژیک یا روماتولوژیک، بروسلوز حاد، همراه نبوده و به **سندروم خستگی مزمن**، موسوم است.

## بروسلوز مزمن به چهار طریق ممکن است تظاهر نماید

- ۱) بیماری با سیر تدریجی.
- ۲) بیماری حادی که عودهای مکرری را به دنبال خواهد داشت.
- ۳) بیماری لوکالیزه.
- ۴) خستگی و ضعف مداومی که به دوره‌های درمانی مکرر، جواب نمی‌دهد و همراه با علایم موضعی نیز نمی‌باشد.

بروسلوز مزمن، ممکن است با علایمی نظیر کسالت، سردرد، تعریق، افسردگی، بیحالی دردهای مبهم، ناتوانی جنسی، بی‌خوابی، آبسه‌های کبدی، طحالی، ژنیتال‌ها و مهره‌ها و استخوان‌های طولی، ظاهر شود. حالت رخوت و سستی، خفیف است و بیماران را از فعالیت باز نمی‌دارد ولی می‌تواند شدیداً ناتوان کننده باشد. بیمار،

گاهی مجبور است از ساعتی به ساعت دیگر و در فواصل کم قدری استراحت کند و گاهی پس از انجام کارهای سنگین و یا به هنگام عصر، ممکن است در حالت نشسته به خواب برود و در بعضی از بیماران، خواب آلودگی شدید بعد از صرف غذا علامت بارزی می‌باشد. سردرد به صورت درد جلو پیشانی یا اطراف حدقه چشم، تظاهر می‌نماید و ممکن است اشتباها به سینوزیت، نسبت داده شود.

درد قسمت تحتانی کمر، شایع است و ارتباطی با شواهد رادیولوژیک اسپوندیلیت، ندارد. در این بیماران درد و سختی اندام‌ها بیش از آنکه مربوط به مفاصل باشد در رابطه با عضلات است و ریشه اندام‌ها را بیشتر از انتهای آن‌ها گرفتار می‌کند. تعریق، مخصوصا به هنگام شب عارض می‌شود و پس از یک عرق ریزی شدید، بی حالی شدیدی عارض می‌گردد. خودکشی ناشی از افسردگی، نادر می‌باشد و با اینکه عنوان تب مواج به این بیماری داده شده است ولی معمولا دمای بدن بیماران در موقع معاینه، طبیعی است. لازم به ذکر است که در صورتی که طحال، خیلی بزرگ و بیش از چهار عرض انگشت در زیر دنده، لمس شود باید به فکر تشخیص بیماری دیگری غیر از بروسلوز باشیم. در مجموع تب در کمتر از ۵۰٪ موارد بروسلوز مزمن و هپاتومگالی و گرفتاری مفصلی در ۱۵٪ بیمارانی که بیماری به صورت موضعی، ظاهر می‌شود یافت می‌گردد. همچنین در این بیماران تست رایت ممکن است مثبت یا منفی و کشت خون، معمولا منفی است.

ممکن است بروسلوز مزمن، از نظر سیر بالینی با بروسلوز درمان شده‌ای که دوره نقاهت آن به طول انجامیده و باعث سندروم خستگی مزمن، شده است، اشتباه شود. در اینگونه موارد، علاوه بر عدم وجود تب، با عیار نسبتا بالایی از IgG نیز مواجه نمی‌شویم و این آنتی بادی که در بروسلوز مزمن، ممکن است از عیار بالایی برخوردار باشد در دوره نقاهت بیماری، عیار پایینی را نشان خواهد داد. ضمنا افرادی که از تداوم برخی از علائم بیماری، در دوره نقاهت طولانی، رنج می‌برند برخلاف مبتلایان به بروسلوز مزمن، به ادامه داروهای ضد بروسلا نیز پاسخ بیشتری نخواهند داد.

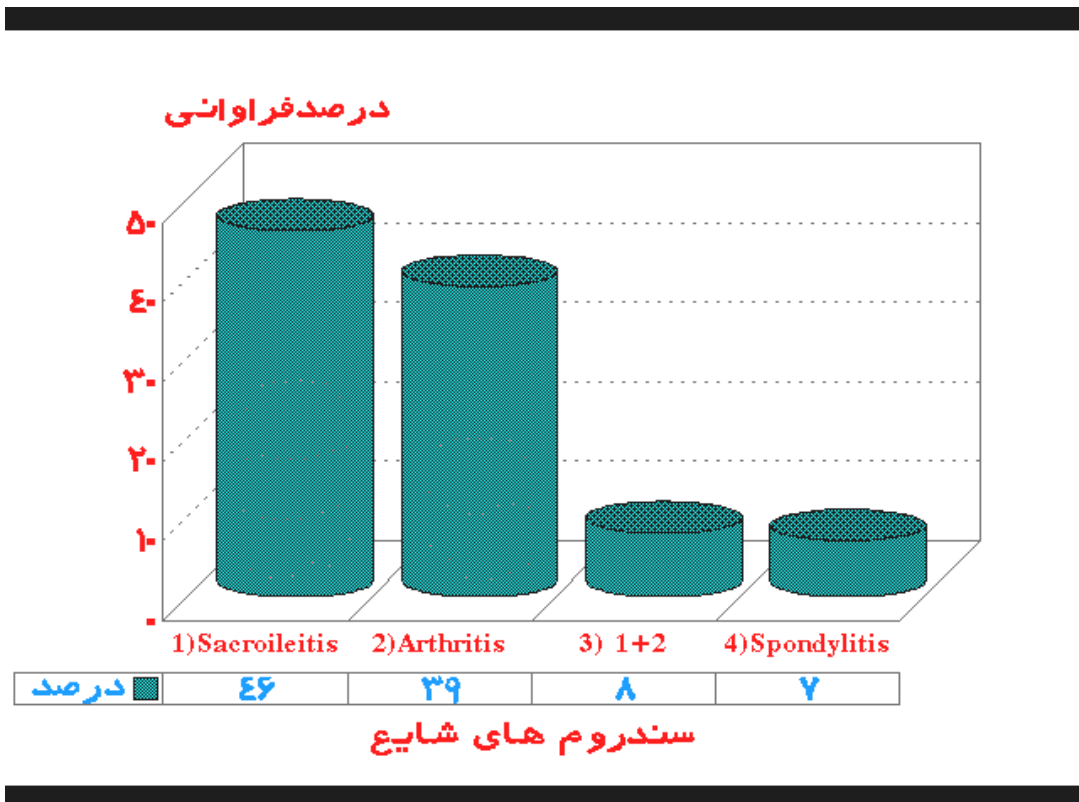
### بیماری شبه بروسلوز

تماس مکرر با بروسلا در افرادی که از نظر سرولوژیک، مثبت هستند ممکن است باعث ایجاد واکنش‌های هیپرسانسیتیویته‌ای که شبیه به بروسلوز است گردد. اینگونه واکنش‌ها به نحو شایعی در کارکنان آزمایشگاه‌ها که تماس زیادی با آنتی ژن بروسلا دارند و در دامپزشکانی که واکسن بروسلا آبورتوس سویه ۱۹ به کرات به بدن آن‌ها تلقیح می‌شود گزارش گردیده است البته شروع علائم، معمولا در عرض چند دقیقه تا چند ساعت پس از تماس می‌باشد و به مدت ۲۴-۴۸ ساعت ادامه می‌یابد.

### بروسلوز ناشی از تلقیح واکسن حیوانی

تماس پوست یا ملتحمه با واکسن زنده ضعیف شده حاوی سویه ۱۹ بروسلا در ارتباط با واکنش‌های مختلفی در میزبان بوده است به طوری که بعضی از تماس یافتگان، دچار هیچ گونه ناراحتی موضعی یا سیستمیکی نشده‌اند ولی سایر تماس یافتگان، بنحو شایعی دچار واکنش موضعی فوری یا بیماری سیستمیک شبیه به عفونت ناشی از سویه‌های طبیعی بروسلا آبورتوس، گردیده‌اند.

واکنش‌های موضعی، به نحو شایعی در افرادی ظاهر می‌شود که سابقه بالینی ابتلاء به بروسلوز یا شواهد سرولوژیک دال بر ابتلاء قبلی به این بیماری یا سابقه تماس قبلی با واکسن ساخته شده از سویه ۱۹ را ذکر می‌کنند.



### نمودار ۵. عوارض استخوانی - مفصلی بروسلوز

در عرض چند ساعت پس از تزریق بروسلا علایمی نظیر درد شدید، تورم و ادم، عارض می‌شود که گاهی پیشرفت نموده باعث Sloughing پوست در محل تلقیح می‌گردد. این واکنش‌ها احتمالاً ناشی از هیپرسانسیتیویته تاخیری نسبت به آنتی ژن‌های بروسلا (احتمالاً آندوتوکسین) می‌باشد و گاهی در عرض چند روز تا چند هفته پس از تماس، بیماری سیستمیک تب داری عارض می‌شود ولی معمولاً علایم آن خفیف‌تر از بروسلوز ناشی از سویه‌های طبیعی بروسلا آبورتوس است و ندرتاً باعث ایجاد عوارض چرکزا یا آندوکاردیت، می‌شود. همچنین گاهی تماس یافتگان با واکسن، ممکن است دچار علایم سیستمیک و واکنش سریع موضعی گردند.

### عوارض بروسلوز

عوارض بروسلوز حاد در ۱۰-۳۰ درصد موارد، بروز می‌نماید. البته عوارض ناشی از بروسلا آبورتوس یا

سوئیس در صورت تشخیص و درمان، طی هفته‌های اول بیماری کمتر از ۱٪ می‌باشد ولی در صورتی که تشخیص و درمان بیماری به مدت بیش از دو ماه به تاخیر افتد به شدت بر میزان بروز آن افزوده خواهد شد. این عوارض در هر عضو یا سیستمی و در هر مرحله‌ای از بیماری و حتی در بیمارانی که تحت مراقبت هستند می‌تواند بروز نماید و از طرفی ممکن است این بیماری از ابتدا با بعضی از عوارض خود ظاهر شود.

### عوارض مفصلی - استخوانی

گرفتاری مفاصل و استخوان‌ها شایعترین عارضه بروسلوز می‌باشد و در ۸۵ - ۲۰٪ موارد، عارض می‌شود و در رابطه با گونه ملیتنسیس، از شیوع بیشتری برخوردار است.

یافته‌های گزارش شده، عبارتست از آترالژژی، آتریت، اسپوندیلیت، استئومیلیت، تنوسینویت، بورسیت و ساکروایلئیت و نوع گرفتاری استخوانی مفصلی تا حدودی وابسته به سن میزبان و گونه بروسلا می‌باشد. طی مطالعه‌ای که بر روی ۱۰۳ بیمار مبتلا به گرفتاری مفصلی ناشی از بروسلوز انجام شده است چهار سندروم زیر، گزارش گردیده است (نمودار ۵):

- ۱) ساکروایلئیت، به عنوان شایعترین سندروم (۴۶٪)
- ۲) آتریت مفاصل محیطی (۳۹٪)
- ۳) ساکروایلئیت همراه با آتریت مفاصل محیطی (۸٪)
- ۴) اسپوندیلیت (۷٪)

ضمنا بر اساس مطالعه ده ساله‌ای که توسط محققین دانشگاه بارسلونا به روش آینده نگر، صورت گرفته است در بین ۳۳۱ بیمار مبتلا به بروسلوز، ۲۰ مورد (۶٪) اسپوندیلیت بروسلائی وجود داشته که بخش عمده آن در مهره‌های کمری و بقیه موارد آن در مهره‌های پشتی و گردنی، عارض شده و از نظر سنی، ۱۳ مورد آن در سنین بالا تر از ۵۱ سال و هفت مورد دیگر آن در سنین ۵۰-۳۰ سال، رخ داده و ضمنا ۱۷ مورد آن در مردان و سه مورد آن در زنان، اتفاق افتاده و تقریبا همه موارد آن ناشی از بروسلا ملیتنسیس بوده و در مجموع، این عارضه در سنین بالا از شیوع بیشتری برخوردار است.

اسپوندیلیت بروسلائی، عارضه بسیار دردناکی است که باعث گرفتاری مهره و دیسک بین مهره‌ای می‌شود. طی این عارضه عفونت، از قسمت قدامی دیسک بین مهره‌ای شروع گردیده به جسم مهره‌ای مهره‌های مجاور، کشیده می‌شود. در اسپوندیلیت بروسلائی، استئومیلیت همراه با تخریب استخوان و جایگزین شدن نسج گرانولاسیون، یافت می‌گردد.

علایم آن نظیر علایم فتق دیسک همراه با دردهای ریشه‌ای، تظاهر می‌کند و افتراق آن از اسپوندیلیت سلی، مشکل می‌باشد. هرچند در گرافی مربوط به اسپوندیلیت سلی، فقط تخریب مهره‌ای یافت می‌شود ولی در

اسپوندیلیت بروسلائی، علایم تخریب و ترمیم همزمان به صورت استئوپروز همراه با استئواسکلروز، جلب توجه می‌کند و آبرسه ایی‌دورال نیز گاهی عارض می‌شود. این عارضه که معمولا در سنین بالا بروز می‌کند در اغلب موارد با درد مهره گرفتار تظاهر نموده به شانه یا پهلو منتشر می‌شود و حدود ۲۰-۱۰٪ مبتلایان به آن دچار آبرسه پاراورتبرال نیز می‌گردند و ممکن است به عمل جراحی نیاز داشته باشند. حدود دو سوم بیماران مبتلا به بروسلوز استخوانی - مفصلی، واجد اسکن استخوانی مثبتی بوده‌اند. بنظر می‌رسد اسکن استخوان در تشخیص گرفتاری مهره‌ای ناشی از بروسلوز، حساستر از رادیوگرافی، مهره‌ها باشد.

درمان اسپوندیلیت بروسلائی، شامل تجویز آنتی میکروبیال، داروهای مسکن و بی حرکت نمودن عضو، می‌باشد و در صورت وجود آبرسه‌های پاراورتبرال یا عدم پاسخ به درمان دارویی، باید به عمل جراحی نیز متوسل شد. لازم به ذکر است که استئومیلیت بروسلائی، گاهی در استخوان‌های طویل نیز عارض می‌شود.

آرتریت چرکی بروسلائی معمولا به صورت تک مفصلی عارض می‌گردد و مفصل ران یا یکی دیگر از مفاصلی که وزن بدن را تحمل می‌نمایند و مخصوصا مفصل زانو را گرفتار می‌کند. با اینحال در بروسلوز مزمن، تورم دردناک زانو اغلب ناشی از بورسیت یا سینویت، می‌باشد و بطور کلی طی بروسلوز، ممکن است سه نوع آرتریت، عارض شود:

۱) آرتریت واکنشی در شروع بیماری حاد.

۲) آرتریت واکنشی حین درمان.

۳) آرتریت حاد چرکی.

حدود یک سوم مبتلایان به بروسلوز حاد، دچار دردهای خفیف مفصلی گذرای می‌شوند که اغلب همراه با ترشح داخل مفصلی استریلی می‌باشد. این بیماران در واقع دچار نوعی آرتریت واکنشی غیر مخرب می‌گردند که ممکن است با تجویز آنتی میکروبیال، بهبود یابد و تصور می‌شود ناشی از تشکیل کمپلکس ایمنی باشد ولی هنوز نتوانسته‌اند آنتی ژن بروسلا را از کمپلکس ایمنی نسوج سینویال، جدا نمایند.

هفته‌ها و حتی ماه‌ها بعد از مرحله حاد بروسلوز، ممکن است حدود ۱۰٪ بیماران دچار آرتریت حاد چرکی بشوند که در اینصورت کشت مایع مفصلی آن‌ها نیز بروسلا را نشان خواهد داد.

آرتریت حین درمان نیز نوعی آرتریت مفاصل کوچک است که حوالی روز دهم درمان، عارض می‌شود و علیرغم عدم تغییر داروهای تجویزی، خود به خود در عرض چند روز، بهبود می‌یابد.

نگارندگان، تاکنون در بخش عفونی لقمان حکیم تهران و سینای کرمانشاه، شاهد چند مورد آن بوده و ضمنا مواردی از آن نیز در یکی از بیمارستان‌های کویت، یافت شده است.

شروع آرتریت بروسلائی، ممکن است ناگهانی یا تدریجی باشد و بنحو شایعی باعث گرفتاری مفصل‌هانش یا زانو می‌گردد. سلول‌های مایع مفصلی این بیماران در حدود ۱۹۰۰۰-۲۰۰۰ در هر سانتی متر مکعب، در اغلب موارد با برتری پلی مرفونوکلئرها می‌باشد و کشت مایع مفصلی، غالباً منفی است ولی در صورت استفاده از محیط کشت کاستانیدا در ۵۰٪ موارد، مثبت می‌باشد.

لازم به ذکر است که در مملکت ما بنظر می‌رسد آرتریت گونوکوکی که در کشورهای صنعتی، شایعترین آرتریت عفونی را در جوانان تشکیل می‌دهد از شیوع بسیار کمی برخوردار باشد و آرتریت استافیلوکوکی نیز در مجموع، شایعترین آرتریت، به حساب نمی‌آید و آنچه که بیش از سایر آرتریت‌های عفونی، جلب توجه می‌کند شامل آرتریت بروسلائی است که در سنین مختلف و در هر دو جنس، عارض می‌گردد.

در طی سال‌های ۶۹-۱۳۶۸ آرتریت‌های عفونی بستری در بیمارستان سینای کرمانشاه، ۷۳٪ ناشی از بروسلوز، ۱۸٪ ناشی از استافیلوکوک، ۴/۵٪ ناشی از استرپتوکوک و ۴/۵٪ ناشی از مننگوکوک، بوده است و از آنجا که در بروسلوز مزمن، گاهی تست رایت به دلیل وجود آنتی کرهای ناقص، نتیجه مثبتی به بار نمی‌آورد در صورت ظن بالینی قوی نسبت به تشخیص آرتریت بروسلائی، لازم است تست کُمس رایت نیز انجام شود و نباید صرفاً با یک یا دو آزمایش منفی، تشخیص بروسلوز را کنار بگذاریم.

لکوسیت‌های خون محیطی، در ۲۰٪ این بیماران کمتر از حد طبیعی و در ۱۳٪ آن‌ها بیش از حد طبیعی و در بقیه آنان در حد طبیعی بوده است. ضمناً ERS در ۳۳٪ آن‌ها طبیعی و در بقیه آنان در حدود ۵۲-۳۰ بود. تعداد لکوسیت‌های مایع مفصلی در نیمی از بیماران، بین ۲۰۰۰-۱۰۰۰ و در بقیه آن‌ها بین ۷۰۰۰ - ۵۰۰۰ گزارش شده است. به طوری که در ۷۳٪ بیماران، برتری با سلول‌های پلی مرفونوکلئرها و در ۲۷٪ آن‌ها با سلول‌های لنفوسیت بوده، پروتئین مایع مفصلی در ۸۰٪ موارد بین ۴-۷ گرم / دسی لیتر و در ۲۰٪ موارد کمتر از ۴ بوده است. قند مایع مفصلی در ۲۵٪ موارد کاهش مختصری را نشان داده و تست کُمس رایت مایع مفصلی در ۳۷٪ بیماران، مثبت (۱:۳۲۰ تا ۱:۲۵۶۰) بوده است و بنابراین علیرغم اینکه در بعضی از منابع معتبر طب عفونی و گرمسیری، به برتری لنفوسیتی در مایع مفصلی، اشاره شده است طی چند فقره مطالعه انجام شده در ایران و نیز بر اساس بعضی دیگر از منابع معتبر، در اغلب موارد آرتریت بروسلائی، نظیر آرتریت سلی، بطور غیرمنتظره‌ای با برتری پلی مرفونوکلئری مایع مفصلی، مواجه می‌شویم.

پاسخ درمانی این بیماران اکثراً سریع و قاطع بوده و بدون هیچگونه عارضه‌ای دوره درمانی ۶ هفته‌ای بروسلوز را با موفقیت، پشت سر می‌گذارند.

### عوارض ادراری تناسلی بروسلوز:

گرفتاری ادراری تناسلی که قبلاً در ۴۰-۲ درصد موارد بروسلوز، گزارش می‌شد در مطالعه‌های اخیر در حدود ۱۰-۲ درصد، ذکر شده است. اپیدیموارکیت یکطرفه، یکی از شایعترین عوارض ادراری تناسلی بروسلوز

است که در اغلب موارد، باعث ایجاد درد و تورم موضعی همراه با دیزوری مختصر یا بدون دیزوری می‌گردد. بررسی ادرار این بیماران معمولاً طبیعی است و کشت روتین ادرار، منفی می‌باشد و طی گزارشی بین ۱۰۲ دامپزشک جراح، شش مورد، یافت شده است. این عارضه منجر به آتروفی بیضه نمی‌شود. ضمناً بروسلومای پروستات نیز گزارش گردیده است ولی عفونت بروسلائی لوله‌ها و تخمدان‌ها نادر می‌باشد. مبتلایان به بروسلوز، ممکن است ندرتا دچار نفریت انترسیسیل یا پیلونفریت همراه با پروتئینوری، هماتوری و پیوری شوند. ضمناً گرفتاری کلیوی می‌تواند باعث ایجاد گرانولوم و کلسیفیکاسیون‌هایی شبیه به سل کلیوی بشود و پروستاتیت و سیستیت ناشی از بروسلا نیز گزارش گردیده است. در این بیماران نارسایی کلیوی می‌تواند ناشی از نفریت انترسیسیل یا پیلونفریت و یا جزو عوارض آندوکاردیت بروسلائی باشد. و بطور کلی در مبتلایان به بروسلوز، چند نوع گرفتاری کلیوی، نظیر گلمرولونفریت، پیلونفریت، نفریت انترسیسیل و نفروپاتی IgA ممکن است عارض شود و از اینها گذشته آبسه و کلسیفیکاسیون کلیوی که شبیه به سل کلیه یا پیلونفریت مزمن می‌باشد و ضمناً اولسراسیون لگنچه، حالب و مثانه نیز در آنها ممکن است عارض شود.

بیماری بروسلوز در اغلب موارد، باعث ایجاد سقط در گاو، خوک، بز و گوسفند می‌شود و شیوع سقط در این حیوانات ناشی از موضع گیری بروسلاها در نسج جفت که حاوی مقادیر زیادی اریتریتول است می‌باشد. از آنجا که جفت انسان حاوی مقدار بسیار کمی اریتریتول است بسیاری از محققین، تصور کرده‌اند بروسلوز در انسان باعث ایجاد سقط، نمی‌گردد ولی بر اساس مشاهده‌های عده دیگری از محققین، علیرغم عدم وجود اریتریتول، بروسلاها می‌توانند در انسان نیز باعث آسیب و التهاب جفت، احتباس جفت و سقط گردند و مطالعه بیماری‌های عفونی در زنان باردار بستری در بیمارستان سینای کرمانشاه نیز که در بخش اول مقاله، به آن اشاره شد، موید این باور است. لازم به ذکر است که در بعضی از مطالعات، حتی ارتباط بین بروسلوز انسانی بدون علامت بالینی و سقط جنین هم به اثبات رسیده است و دیگر شکی باقی نمی‌ماند که لازم است این بیماری را در تشخیص افتراقی بیماری‌های منجر به سقط جنین انسانی، مدنظر، داشته باشیم.

یادآور می‌شود که ۳۷٪ بیماران ما در بیمارستان لقمان حکیم تهران از علایمی نظیر سوزش و تکرر ادرار، شکایت داشتند و بیش از ۱۲٪ آنان دچار اریکیت بودند و همگی به درمان‌های رایج بروسلوز، پاسخ دادند.

### عوارض قلبی عروقی بروسلوز:

عوارض قلبی عروقی بروسلوز، عبارتست از ترومبوفلیت که شایع می‌باشد و آندوکاردیت (آندائورتیت) و پریکاردیت و میوکاردیت که نادر هستند. ترومبوفلیت حاصله در مغز یا چشم می‌تواند باعث ناتوانی دائمی بیمار بشود و در صورتی که آندوکاردیت یا آندائورتیت، درمان نگردد ممکن است به مرگ بیماران منجر شود.

آندوکاردیت بروسلائی در کمتر از ۲٪ موارد، عارض می‌شود ولی شایعترین علت مرگ ناشی از بروسلوز، می‌باشد و هرچند این عارضه، کمتر از ۱٪ کل آندوکاردیت‌های عفونی را تشکیل میدهد ولی در مناطق آندمیک بروسلا ملیتسنیس، این رقم به ۱۰ - ۸ نیز می‌رسد. هریک از دریچه‌های آئورت و میترا، می‌تواند گرفتار شود

زیرا میکروآبسه‌های لت‌های دریچه‌ای باعث تخریب دریچه‌ها و دهانه آن‌ها می‌گردد و گرچه جهت ایجاد آندوکاردیت بروسلائی احتیاجی به وجود ضایعات پیشین دریچه‌ای نیست ولی این عارضه، اغلب در ارتباط با دریچه آئورت کلسیفیه ندولر تنگ، می‌باشد و در اغلب موارد، باعث گرفتاری این دریچه و با شیوع کمتری موجب درگیری دریچه میترال یا دریچه مصنوعی می‌شود.

یافته‌های بالینی آندوکاردیت بروسلائی، شامل نارسایی احتقانی قلب در ۹۱٪ موارد، اثرهای محیطی آندوکاردیت در ۷۵٪ و آمبولیزاسیون شرایین بزرگ، در ۸۸٪ موارد می‌باشد و این بیماران در بیش از ۸۰٪ موارد منجر به فوت، دچار نارسایی احتقانی قلب بوده‌اند و اکوکاردیوگرام، معمولا نشان دهنده وژتاسیون‌های توده‌ای (Bulky) است و پدیده‌های آمبولیک، در این بیماران شایع می‌باشد و همانطور که اشاره شد نارسایی احتقانی پیشرونده قلب، شایعترین علت مرگ این بیماران را تشکیل میدهد. پریکاردیت بروسلائی، ممکن است یکی از عوارض آندوکاردیت باشد و یا بطور اولیه، ایجاد شود.

ترومبوز وریدهای عمقی (DVT) نیز یکی از عوارض بروسلوز است و توصیه شده است در صورتی که در مناطق آندمیک با این عارضه مواجه شدیم لازم است بروسلوز را نیز جزو تشخیص‌های افتراقی، قرار دهیم. ضمناً آنوریسم مایکوتیک مغز، آئورت و سایر عروق نیز جزو عوارض بروسلوز، می‌باشد و مخصوصا در ارتباط با عفونت ناشی از بروسلا سوئیس، عارض می‌گردد.

### عوارض هماتولوژیک بروسلوز:

آنمی، لکوپنی، ترومبوسیتوپنی و پان سیتوپنی با شیوع بیشتری در رابطه با بروسلوز ناشی از گونه ملیتسنیس، گزارش شده است ولی شیوع اینگونه تغییرات در گزارش‌های مختلف، متفاوت بوده است. در این بیماران هیپو پروترومینمی و DIC نیز در موارد نادری گزارش شده است و در بعضی از مبتلایان به بروسلوز، هیپراسلینسم، باعث ایجاد آنمی، نوتروپنی و ترومبوسیتوپنی شدیدی می‌شود و پان سیتوپنی ناشی از اریتروفاگوسیتوز، نیز گزارش شده است. کاهش شدید پلاکت همراه با پورپورا و احتمالا مرتبط با آنتی بادی‌های ضدپلاکتی و هیستوسیت‌های هماتوفاگوسیتیک مغز استخوان نیز به اثبات رسیده است.

### عوارض ریوی بروسلوز:

گرفتاری ریوی ناشی از بروسلوز، ممکن است در تعقیب استنشاق افشانه‌های آلوده و همچنین از طریق باکتری‌ها و راه یافتن ارگانسیم‌ها به ریه، حاصل شود. حدود ۲۰-۱۵٪ مبتلایان به بروسلوز، دچار سرفه یا سایر علایم ریوی می‌شوند و حتی گاهی علایم گرفتاری ریوی در کلیشه رادیوگرافی قفسه صدری، قابل مشاهده می‌باشد و طی مطالعه‌ای کلیشه، رادیوگرافی قفسه صدری ۱۶٪ مبتلایان به بروسلوز، غیرطبیعی بوده در بعضی از موارد به سل میلیار، شباهت داشته است. آدنوپاتی ناف ریه، انفیلتراسیون‌های Perihilar، ضایعات ندولر، آبسه ریوی، تجمع مایع در پلور و پنوموتوراکس نیز در رابطه با بروسلوز، گزارش شده است. البته پلورزی یا پنومونی، جزو عوارض غیر شایع عفونت حاد و خیم بروسلائی است و ضمناً به دنبال انفارکتوس ریوی، ممکن است آبسه

بروسلائی، پدید آید و تراکم ریوی در مراحل نهایی آندوکاردیت بروسلائی بعنوان یک عارضه شایع، بچشم می‌خورد. در صورتی که عفونت مزمن ریوی ناشی از بروسلا سوئیس در ریه، لوکالیزه شود ممکن است در کلیشه رادیوگرافی، به صورت تصویر کناری مجزایی دیده شود و لذا با کارسینوم ریه، تشخیص افتراقی داشته باشد.

سرفه غیر اختصاصی در مبتلایان به بروسلوز در ۳۳-۱۰ درصد موارد، یافت شده است. ضمناً ۲۷٪ مبتلایان به بروسلوز بستری در بخش عفونی لقمان حکیم و ۲۰٪ از بیماران مبتلا به بروسلوز بستری در بخش عفونی سینای کرمانشاه، دچار سرفه بوده‌اند. همچنین حدود ۱۰٪ این بیماران از تنگی نفس و درد پلورتیک قفسه صدری، شکایت داشته‌اند و خشونت صدای تنفسی (Hoarseness)، برونشیت و ندرتا خلط چرکی یا خونی هم در کنار آن‌ها گزارش شده است. در مجموع، گرفتاری ریوی ناشی از بروسلوز، بسیار نادر است. لازم به ذکر است که بروسلا را طی گرفتاری ریوی از کشت خلط، مایع پلور و آمپیم، جدا نموده‌اند.

### عوارض طحالی بروسلوز:

بروسلاها بنحو شایعی در سیستم رتیکولوآندوتلیال، نظیر عقده‌های لنفاوی، کبد و طحال، موضع گیری می‌کنند و ممکن است منجر به بروز اسپلنومگالی یا تشکیل آبسه کبدی یا طحالی گردند و کلسیفیکاسیون طحالی با نمای رادیولوژیک غیر قابل افتراق از توبرکولوز و هیستوپلاسموز، نیز گزارش شده است. کانون‌های مجزا یا مرتبط کلسیفیکاسیون ناشی از آبسه‌های بروسلائی را در رادیوگرافی ساده شکم به صورت گلوله برفی یا نمای تارگت مانند، می‌توان در طحال، مشاهده نمود. با اینحال کلسیفیکاسیون، نمایانگر بهبودی این ضایعات نمی‌باشد، زیرا از این ضایعات که قدمت زیادی نیز داشته‌اند بروسلائی زنده را کشف نموده‌اند. البته در بروسلوز ناشی از گونه ملیتسنیس، بروز کلسیفیکاسیون در مناطق نکروزه، غیرعادی است. در صورت بی‌تاثیر بودن درمان آنتی میکروبیال، تخلیه جراحی ضایعات چرکی و اسپلنکتومی در موارد بروسلوز مزمن همراه با هیپراسپلینیسیم ثانویه و ترومبوسیتوپنی ناشی از آن ممکن است مفید واقع شود.

### عوارض کبدی بروسلوز:

بروسلوز در اغلب موارد عفونت تجربی حیوانات آزمایشگاهی و در انسان، باعث گرفتاری کبد گردیده و حدود ۶۰ - ۳۰ درصد مبتلایان به بروسلوز، واجد تست‌های فعالیت کبدی غیرطبیعی، می‌شوند. بروسلا آبورتوس می‌تواند باعث ایجاد هیپاتیت گرانولوماتوز همراه با گرانولوم‌های کازئیفیه یا غیر کازئیفیه بشود و گرچه بروسلا ملیتسنیس نیز قادر به ایجاد هیپاتیت گرانولوماتوز، می‌باشد ولی ضمناً موجب بروز هیپاتیت منتشر بدون گرانولوم نیز می‌گردد. ضایعه مشخص کبدی در بیوپسی، عبارتست از گرانولوم هیستوسیتیک غیر اختصاصی، به طوری که گرانولوم‌های بزرگ کازئیفیه، بنفع تشخیص سل و فیروز وسیع هیالین و گرانولوم‌های رسیده، علامت مشخصه سارکوئیدوز، می‌باشد. سایر تغییرات التهابی کبد در بروسلوز حاد، عبارتست از انفیلتراسیون فضاهای پورت، هیپریلازی سلول‌های کوپفر کبدی و مخصوصاً در عفونت ناشی از بروسلا سوئیس، ممکن است نکروز فوکل

وسیع وجود داشته باشد. لازم به ذکر است که گرانولوم‌های کبدی، اغلب در بروسولوز مزمن، یافت می‌شوند و حتی در موارد بدون علامت بالینی هم ممکن است وجود داشته باشند و تنها براساس یافتن آن‌ها در کبد نمی‌توان بروسولوز را تشخیص داد. در این بیماران فیروز مختصر سیستم پورت، شایع است ولی سیروز کبدی، نادر می‌باشد.

طی یک همه‌گیری بروسولوز ناشی از مصرف پنیر تهیه شده از شیر بز، حدود ۶۰٪ بیماران از ناراحتی‌های گوارشی نظیر تهوع، استفراغ، اسهال، ناراحتی شکمی و بی‌اشتهایی، شکایت داشته‌اند ولی در بیماران مبتلا به بروسولوز، یبوست خیلی شایعتر از اسهال است.

تغییرات پاتولوژیک دستگاه گوارش، شامل پرخونی مخاطی همراه با التهاب پلاک‌های peyer می‌باشد و در بیمارانی که دچار کولیت ناشی از بروسلا ملتینسیس، بوده‌اند تغییرات رادیولوژیک و هیستولوژیک مربوطه را یافته‌اند.

عوارض چرکی داخل شکمی، معمولاً در ارتباط با عفونت ناشی از بروسلا سوئیس است و معمولاً در کبد و طحال، بروز می‌نماید ولی اعضاء دیگر و یا گروهی از عقده‌های لنفاوی نیز می‌تواند محلی برای تشکیل آبسه و انتشار آن به بافت‌های مجاور، به حساب آیند. از سایر عوارض گوارشی بروسولوز، می‌توان کوله سیستیت حاد یا مزمن را نام برد و پریتونیت باکتریال خودبخودی (SBP) نیز در موارد نادری گزارش شده است.

### عوارض چشمی بروسولوز:

این عوارض، معمولاً شامل گرفتاری اعصاب حرکتی چشم یا آسیب عصب بینایی است ولی اختلال بینایی، می‌تواند در اثر گرفتاری مستقیم چشم‌ها نیز عارض گردد. همچنین کراتیت، ترومبوفلیت شبکیه و یوئیت نیز جزو عوارض نادر بروسولوز حاد یا مزمن می‌باشد و این عوارض ممکن است مدت‌ها پس از بهبودی بیماری و در واقع زمانی که آثار کمی از علایم سرولوژیک، باقی مانده یا اصلاً اثری وجود ندارد بروز نماید و لذا در چنین مواقعی باید به فکر سابقه بروسولوز و تشخیص این بیماری نیز باشیم. یوئیت بروسلائی را نوعی عارضه غیر چرکی و ناشی از پاسخ ایمنی، معرفی نموده‌اند که به درمان با استروئیدهای موضعی و سیستمیک، پاسخ می‌دهد و آندوفتالمیت با کشت مثبت زجاجیه (Vitreous humor) از نظر بروسلا نیز گزارش شده است.

### عوارض پوستی بروسولوز:

تظاهرات پوستی ناشی از بروسولوز در ۵٪ بیماران، عارض می‌شود و بثورات پوستی غیر اختصاصی نظیر اریتم ندوزوم، پاپول، بثورات اگزامایی و سرخکی شکل و مخملکی شکل، پتشی، پورپورا و واسکولیت گرانولوماتوز پوستی، گزارش شده است. البته اگزانتهم‌های نادری نیز گاهی بروز می‌نماید. مثلاً ظهور بثورات پاپولر و پوستولر بر روی دست‌ها دامپزشکان جراح، پس از مداخله در زایمان حیوانات یا تلقیح واکسن، ناشی از حساسیت نسب به بروسلا گزارش شده است.

## عوارض نرولوژیک بروسلوز

گرفتاری CNS در بروسلوز سیستمیک، عارضه نادری محسوب می‌شود و بدیهی است که بروسلوز، بدون ایجاد مننژیت نیز می‌تواند با علایم و نشانه‌های غیر اختصاصی نظیر سردرد و سستی و رخوتی که ارتباطی به عفونت مستقیم CNS ندارد، بشود و نباید با نروبروسلوز، اشتباه گردد. میزان بروز این عارضه در مطالعات مختلف، یکسان نبوده و کمتر از ۵٪ کل موارد بروسلوز بستری شده در بیمارستان‌ها را تشکیل می‌دهد.

نروبروسلوز، گاهی بعنوان یک بیماری نرولوژیک، تظاهر نموده به حوادث عروقی مغز یا بیماری‌های نرولوژیک دیگر شباهت دارد. این عارضه با چهره مننژیت، آنسفالیت، میلیت، رادیکولیت، نوریت یا ترکیبی از این‌ها ظاهر شده علایم و نشانه‌های آن به صورت اختلال حسی حرکتی، Mental، صرع یا سندروم مننژ، بروز می‌نماید. البته تظاهرات اختلال حرکتی (Motor) از شیوع بیشتری برخوردار است و معمولاً به صورت Paresis با شدت‌های مختلف عارض می‌شود و اختلال Gait ناشی از آن شایع می‌باشد. ضمناً گرفتاری اعصاب کرانیال و عمدتاً اعصاب ۶، ۷ و ۸ نسبتاً شایع است و گرفتاری اعصاب زوج ۱، ۲ و ۳ نیز گزارش شده است.

نروبروسلوز که چهره نادری از این بیماری شایع را تشکیل می‌دهد تاکنون ده‌ها مورد از سینای کرمانشاه، منتصریه مشهد، آذربایجان، اصفهان، امام خمینی و لقمان حکیم تهران، و ۰۰۰ گزارش شده است و بیشترین موارد ثبت شده آن در سطح کشور، در بیمارستان سینای کرمانشاه رخ داده است به طوری که قریب ۵۰ مورد آن در آن مرکز، بستری و درمان شده‌اند.

## پاتوژنز و پاتولوژی نروبروسلوز:

هنوز مشخص نشده است که نروبروسلوز، ناشی از تاثیر مستقیم ارگانیسیم‌ها یا توکسین آن‌ها است و به عبارت دیگر پاتولوژی آن هنوز شناخته نشده است ولی نحوه تظاهر بیماری و پیشرفت آن، پاسخ یا عدم پاسخ به درمان، گرفتاری قسمت‌های مختلف سیستم اعصاب و ظهور واکنش ایمنی در CSF و گزارش‌های قبلی که حاکی از Demyelination است این تصور را بوجود آورده که شاید سندروم منگوانسفالیت بروسلائی، ناشی از تاثیر مستقیم ارگانیسیم‌ها بر سیستم اعصاب باشد و ضمناً اشکال مزمن بیماری را می‌توان به تداوم اثرهای داخل سلولی میکروارگانیسیم‌ها یا به راه افتادن مکانیسم ایمنی که منجر به تخریب میلین، می‌شوند نسبت داد. البته واسکولیت مغزی نیز در بروسلوز، به اثبات رسیده است و می‌تواند توجه کننده همی پلژی باشد. همچنین بعضی از اتوپسی‌های انجام شده، حاکی از لپتومننژیت، آراکتوئیدیت چسبنده و لکوآنسفالیت است ولی تغییرات هیستولوژیک این ضایعات، غیر اختصاصی بوده و انفیلتراسیون عروقی و اطراف عروقی همراه با گرانولوم‌های غیر کارتیفی را نشان می‌دهد.

گرفتاری اعصاب محیطی، درگیری مستقیم نخاع و گرفتاری اولیه سیاتیک، عوارض نادری محسوب می‌گردد و نوعی مننژیت که باعث گرفتاری Medulla می‌شود و ثانویه به اسپوندیلیت، می‌باشد نیز گزارش شده است که خود در اثر آبه اپیدورال، ایجاد می‌شود. اختلال حسی، معمولاً شامل پارستزی و گاهی اختلال‌های

ادراکی (Cognitive) می‌باشد و اغلب در اثر تحت فشار قرار گرفتن و التهاب نخاع می‌باشد.

هرچند سردرد و علائم منته، طی مطالعه‌ای در ۴۲٪ مبتلایان به نوروبروسوز و در مطالعه دیگری در ۳۳٪ آنان یافت شده است ولی در ۹۵٪ بیماران کرمانشاهی، این علامت همراه با درجاتی از سختی گردن، جلب توجه می‌نموده و اسپلنومگالی، در ۶۵٪ آنان یافت گردیده است.

سایر تظاهرات CNS در بروسوز که تاکنون گزارش شده عبارتست از آراکنوئیدیت، سندروم مخچه‌ای، پارگی آنوریسم بازیلر، همی پارکینسونیسم، کره، میلیت قدامی سندروم گیلن باره و تظاهرات بعضی از بیماری‌های مربوط به جراحی اعصاب. ضمناً گاهی این بیماران به علت پارگی آنوریسم میکوتیک به فضای ساب آراکنوئید، با تشخیص خونریزی ساب آراکنوئید ناشی از ضربه، در بخش‌های نرولوژی یا جراحی اعصاب، بستری می‌گردند و لذا با توجه به شیوع بروسوز در ایران و احتمال مواجه شدن همکاران نرولوژیست و جراح اعصاب، با اینگونه بیماران، و تاثیر تشخیص و درمان زودرس نوروبروسوز، لازم است در تشخیص افتراقی همه موارد خونریزی ساب آراکنوئید، همواره نوروبروسوز را نیز بطور جدی در نظر داشته باشیم.

یافتن بروسلاها در CSF پدیده شایعی نیست ولی تاکنون بروسلا ملیتینسیس، بروسلا آورتوس و بروسلا سوئیس را در این مایع، یافته‌اند و در مجموع، بیشترین موارد مننژیت بروسلائی از منطقه مدیترانه که بروسلا ملیتینسیس، گونه برتر را تشکیل میدهد گزارش شده است.

رژیم‌هایی که بمنظور درمان بروسوز بدون عارضه، مورد استفاده قرار می‌گیرد ممکن است در مبتلایان به گرفتاری CNS به خاطر پایین بودن سطح تتراسیکلین و استرپتومایسین، در مایع نخاع، منجر به عود بیماری گردد و لذا ترکیبی از ریفامپیسین به اضافه یکی از سفالوسپورین‌های نسل سوم را برای درمان نوروبروسوز، پیشنهاد کرده‌اند. همچنین برخی از مولفین، ترکیب تتراسیکلین یا داکسی سیکلین به اضافه ریفامپیسین را مناسب دانسته‌اند ولی با توجه به تاثیر قاطع کوتریموکسازول به اضافه ریفامپین در ۵۰ موردی که در کرمانشاه، تحت درمان قرار گرفته‌اند و عدم شکست درمانی، عود و داغ‌های احتمالی، به نظر می‌رسد رژیم انتخابی، شامل این دو دارو و مدت درمان نیز بر اساس تجربه‌های حاصله از همین مطالعه، معادل مدت درمان بروسوز سیستمیک، در نظر گرفته می‌شود.

دوره درمانی در ۹ موردی که در کویت بررسی شده است ۸ هفته یا بیشتر ذکر شده و یادآور شده‌اند که تمام مبتلایان به منگوآنسفالیت در عرض ۲-۱ هفته به درمان، پاسخ داده‌اند و نقایص نرولوژیک پایداری عارض نشده است و آنهایی که دچار حمله‌های صرعی بوده‌اند تا چند ماه داروی ضد تشنج، دریافت کرده و سرانجام بهبود یافته‌اند ولی کسانی که دچار گرفتاری پریفرال بوده‌اند پاسخ کندی به درمان داده و ضعف خفیفی در اندام مبتلای آنها ادامه یافته است و بالاخره مبتلایان به گرفتاری منتشر CNS پیش آگهی بدتری داشته‌اند به طوری که یکی از آنان که دچار پاراپارزی نخاعی بوده است علیرغم بهبود سایر علائم بیماری، این عارضه در او همچنان

ادامه یافته و یکی دیگر از آنان که دچار کری بوده است از بهبود نسبی برخوردار گردیده و در دو نفر دیگر از این بیماران، بهبود چشم گیری حاصل نشده است و در مطالعه دیگری آتروفی اپتیک و آسیب اعصاب کرانیال، پس از درمان نیز همچنان به قوت خود باقی مانده است. همچنین در مطالعه‌ای که در اسپانیا صورت گرفته است درمان بیماری تا طبیعی شدن قند مایع نخاع و کاهش سلول آن به کمتر از ۱۰۰ و کاهش عیار آنتی بادی، ادامه یافته و براین اساس، دوره متوسط درمانی در هفت بیمار مبتلا به نروبروسلوز، بطور متوسط ۸/۵ ماه ذکر شده و در دو نفر از آنان با عود بیماری، مواجه گردیده‌اند ولی همانطور که قبلا نیز اشاره شد در بیماران کرمانشاهی، هیچیک از این معضلات، وجود نداشته و با همان رژیم انتخابی کشوری یعنی کوتریموکسازول و ریفامپین بهبودی کاملی حاصل گردیده است.

هرچند همه مننژیت‌های مونوکلتری عفونی و غیر عفونی، در تشخیص افتراقی مننژیت بروسلائی، مطرح می‌شوند ولی در مملکت ما شایع ترین آن‌ها را مننژیت‌های ویروسی و مهمترین آنان را مننژیت سلی، تشکیل میدهد و لذا در بالین افراد مشکوک به مننژیت بروسلائی باید مننژیت سلی و ویروسی را نیز در نظر گرفته اقدام‌هایی جهت اثبات یا نفی آن‌ها به عمل آوریم و از نظر بالینی به سن و جنس و طول دوره بیماری و وجود یا عدم وجود تب و اسپلنومگالی و از نظر آزمایشگاهی به لنفوسیتوز نسبی در خون محیطی و میزان تغییرات قند و پروتئین CSF و تست‌های سرولوژیک تشخیصی بروسلوز، توجه بیشتری بنماییم چرا که اغلب مننژیت‌های ویروسی در سنین جوانی و کودکی، عارض شده سیر سریعی دارند و بیمار را در عرض چند روز نزد پزشک می‌کشاند در حالیکه مننژیت‌های سلی و بروسلائی، سیر کند تری داشته در هر سنی ممکن است عارض شوند و از این گذشته شدت و احتمال افزایش پروتئین CSF و احتمال و شدت کاهش قند این مایع در مننژیت سلی و بروسلائی، بیشتر از مننژیت‌های ویروسی است و تست‌های سرولوژیک بروسلوز، در اغلب موارد، به افتراق این سه بیماری، کمک می‌نماید.

\* در کشور ایران شایع ترین مننژیت‌ها را مننژیت‌های ویروسی

و مهمترین آن‌ها را مننژیت سلی، تشکیل میدهد

\* لازم است از نظر بالینی به سن و جنس و طول دوره بیماری و وجود یا

عدم وجود تب و اسپلنومگالی و از نظر آزمایشگاهی به لنفوسیتوز نسبی در خون محیطی و میزان تغییرات قند و پروتئین CSF و تست‌های سرولوژیک تشخیصی بروسلوز، توجه بیشتری بنماییم

\* شدت و احتمال افزایش پروتئین CSF و احتمال و شدت کاهش قند این

مایع در مننژیت سلی و بروسلائی، بیشتر از مننژیت‌های ویروسی است و تست‌های سرولوژیک بروسلوز، در اغلب موارد، به افتراق این سه بیماری، کمک می‌نماید.