

اپیدمیولوژی بالینی و کنترل بیماری‌های مرتبط با

بیوتروریسم

کتاب اول / گفتار نهم

بیماری تب مالت (Brucellosis)

فهرست مطالب

بخش چهارم و پنجم

۲۳۴.....	بخش چهارم - اقدامات تشخیصی بروسلوز
۲۳۵.....	تشخیص بروسلوز
۲۳۶.....	کشت نمونه‌ها:
۲۳۷.....	تست‌های سرولوژیک
۲۳۷.....	نمودار ۶- سیر تحولات آنتی‌بادی‌های ضد بروسلائی، در طول بیماری و درمان آن
۲۳۷.....	انواع تست‌های سرولوژیک بروسلوز
۲۳۸.....	تست رایت داخل لوله ای
۲۴۲.....	تست ۲ - مرکاپتواتانول
۲۴۵.....	واکنش پروزون
۲۴۶.....	تست کمبس رایت
۲۴۷.....	تست رزبنگال
۲۴۷.....	تست پوستی در بروسلوز
۲۴۸.....	شمای ۳ نحوه تفسیر تست رایت و ۲ - مرکاپتواتانول
۲۴۹.....	بخش پنجم - درمان بروسلوز
۲۴۹.....	درمان بروسلوز
۲۵۰.....	درمان بروسلوز در زنان حامله
۲۵۱.....	درمان بروسلوز در اطفال
۲۵۲.....	آنتی میکروبیال‌هایی که مصرف آن‌ها در درمان بروسلوز، توصیه نشده است
۲۵۲.....	سنجش پاسخ درمانی
۲۵۳.....	منابع

بخش چهارم - اقدامات تشخیصی بروسوز

تشخیص بروسوز

از آنجا که بروسوز، در اغلب موارد با علائم و نشانه‌های غیر اختصاصی نظیر تب، لرز، آرترآلرژی و تعریق شبانه، تظاهر می‌نماید در صورت مواجه شدن با بیمارانی که دچار این علائم هستند باید در مورد احتمال تماس با بروسلا حتماً سؤالاتی بنماییم و در بالین این بیماران باید سؤالاتی در مورد شغل، مصرف لبنیات غیر پاستوریزه، مسافرت اخیر به مناطق آندمیک بروسوز یا تماس با احشام یا سگ، مطرح کنیم. البته تشخیص افتراقی بروسوز حاد در مراحل اولیه بیماری که بیماری‌های دیگر نظیر تیفوئید و سل و سایر امراض مولد تب طولانی هم مطرح می‌باشد قدری مشکل است و از طرفی بروسوز مزمن همراه با تب، اسپلنومگالی و هیپراسپلینسم ممکن است با کالآزار، اشتباه شود و حتی در مناطق آندمیک، گاهی هر دو بیماری بطور همزمان در یک بیمار عارض می‌گردد. همچنین اسپوندیلیت بروسلائی، شباهت زیادی به اسپوندیلیت سلی و استیت تیفوئیدی دارد و تنها گاهی با توجه به یافته‌های رادیوگرافیک، از این بیماری‌ها قابل افتراق می‌باشد.

بطور کلی با توجه به اینکه این بیماری، می‌تواند با چهره اسپوندیلیت، کلاپس مهره‌ای، سایر ضایعات مهره‌ای، آبسه پاراورتبرال، ساکروایلئیت، استئومیلیت، آرتریت، کوندریت، دیسفاژی، مننژیت، مننگوآنسفالیت فلج اسپاستیک و سایر انواع فلج‌ها، اختلال اسفنکتری، نورز، پسیکوز، آندوکاردیت، میوکاردیت، پریکاردیت، پنومونیت، برونکوپنومونی، پلورزی، آمپیم، ترومبوز وریدهای عمقی، کلسیفیکاسیون کلیه، اختلال کلیوی، هیدرونفروز، سیستیت، کولانژیت، هیپراسپلینسم، اووئیت، گلوکوم، هیپراسنسیتیویته، پورپورا و پتشی، آنمی، پان سیتوپنی، پاروتیت و ... تظاهر نماید مخصوصاً در مملکت ایران و بویژه در مناطق هیپراندمیک به هنگام مواجهه با این چهره‌ها باید تشخیص بروسوز را نیز مطرح نماییم.

معیارهای عینی مفید جهت ارزیابی احتمال وجود بروسوز، شامل علائم فیزیکی، کشت و تست‌های سرولوژیک، می‌باشد و آزمایشات خون محیطی، معمولاً کمکی به تشخیص نمی‌کند و حتی گاهی گمراه کننده نیز می‌باشد. مثلاً در بروسوز حاد، وجود لنفوسیت آتیپیک، ممکن است به مونونوکلئوز عفونی نسبت داده شود با اینحال یافته‌های نادر ولی مهم هماتولوژیک بروسوز، شامل آنمی ناشی از هیپراسپلینسم و ترومبوسیتوپنی می‌باشد و در بروسوز خیلی حاد، اریتروفاگوسیتوز با تغییراتی در مغز استخوان که شبیه هیستوسیتوز است نیز گزارش گردیده است. البته آنمی در بیماری بروسوز بدون عارضه، نه اهمیتی دارد و نه شایع است ولی در صورت بروز عوارضی نظیر آندوکاردیت و هیپراسپلینسم بروسلائی، آنمی با شدت متوسطی بروز خواهد کرد. تعداد گلبول‌های سفید خون محیطی، معمولاً کاهش یافته و یا طبیعی بوده معمولاً لنفوسیتوز نسبی، عارض می‌گردد و شواهدی دال بر وجود یک عامل سمی ضد گلبول‌های سفید پلی مرفونوکلئری، موجود می‌باشد و ضمناً علاوه بر لنفوسیتوز نسبی، لنفوسیت آتیپیک نیز در خون محیطی، یافت می‌گردد.

در التهاب‌های حاد و از جمله در بروسلوز، CRP قبل از بالا رفتن ERS مثبت می‌شود و با بهبود بیماری نیز قبل از ESR طبیعی می‌گردد.

سرعت رسوب گلبول‌های قرمز (ESR) در بروسلوز، ممکن است طبیعی یا افزوده شده باشد. هرچند طی مطالعه‌ای مشخص شده است که ارتباطی بین سرعت رسوب گلبول‌های قرمز و دوره بیماری و عوارض بروسلوز، وجود ندارد.

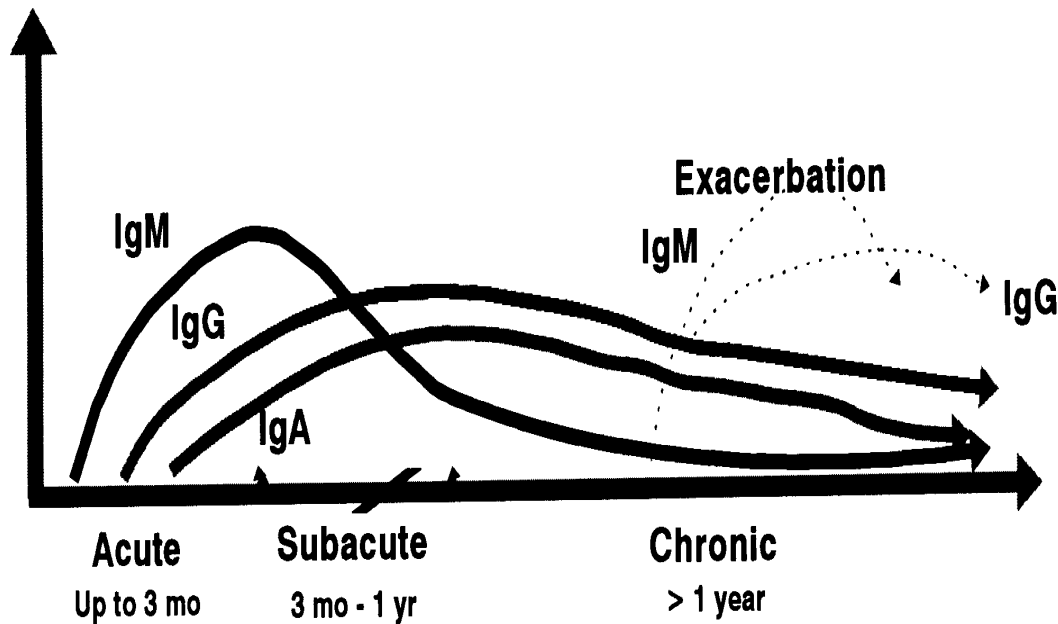
کشت نمونه‌ها:

در صورتی که مشکوک به بروسلوز هستیم باید آزمایشگاه میکروبیولوژی را آگاه نماییم تا جهت اثبات آن از محیط کشت مناسب، استفاده نمایند و احتیاط‌های لازم به هنگام تماس با نمونه‌هایی که احتمالاً حاوی بروسلا هستند را بعمل آورند.

تشخیص قطعی بروسلوز، با یافتن ارگانیسیم‌ها در نمونه خون، مایعات بدن و نمونه‌های بافت، حاصل می‌شود. به طوری که در مبتلایان به بروسلوز حاد ناشی از گونه ملیتسنسیس کشت خون در ۷۰٪ موارد و کشت مغز استخوان در ۹۰٪ موارد، مثبت می‌گردد. البته کشت خون در مبتلایان به بروسلوز تحت حاد ناشی از گونه ملیتسنسیس، با شیوع چندانی مثبت نمی‌شود ولی انجام آن قابل توصیه است. ضمناً در عفونت ناشی از بروسلا آبورتوس، کشت خون حتی در بهترین شرایط، در اغلب موارد منفی می‌شود. در صورت امکان باید از محیط کشت Castanedae که نوعی محیط Biphasic است استفاده، نماییم. شایان ذکر است که کشت مغز استخوان، حتی در صورت منفی بودن کشت خون، ممکن است مثبت باشد و تا مدتی پس از دریافت آنتی میکروبیال نیز مثبت باقی بماند و در مجموع، با پیشرفت بیماری از شیوع باکتری می‌کاسته می‌شود و لذا ممکن است ارگانیسیم‌ها را تنها بتوان از عقده‌های لنفاوی آلوده یا گرانولوم‌های موجود در کبد و طحال و استخوان یافت نمود و در مجموع، فقط ۲۰ - ۱۵٪ موارد بروسلوز را می‌توان بوسیله کشت نمونه‌ها به اثبات رساند و اغلب موارد بیماری بوسیله تست‌های سرولوژیک، تشخیص داده می‌شود. در صورتی که محیط کشت کاستانیدا در دسترس نباشد می‌توان از محیط کشت معمولی حاوی بروس سرم دکستروز، استفاده نمود و از آزمایشگاه، خواست هفته‌ای دو مرتبه از این محیط، به محیط آگار SD کشت دهند و از آنجا که بروسلا به کندی در محیط کشت، رشد می‌کند باید نمونه را به مدت حداقل ۶-۸ هفته انکوبه کنیم، هر چند با بهره‌گیری از سیستم رادیومتریک، (نظیر BACTEC و ایزولاتور Dupont) میتوان ارگانیسیم‌های کشت داده شده را در عرض کمتر از ۱۰ روز، جدا نمود. تشخیص فرضی گونه‌های مختلف بروسلا براساس ویژگی‌های مرفولوژیک و سرولوژیک، ممکن می‌باشد ولی تشخیص قطعی آن‌ها نیازمند شیوه‌هایی نظیر متابولیسم اکسیداتیو، فازتایپینگ و ژنوتایپینگ، می‌باشد. ضمناً باید توجه داشت که گاهی بروسلاها در آزمایشگاه با ارگانیسیم‌هایی نظیر *Moraxella phenylpyruvica* (پیروویکا) ممکن است اشتباه شوند.

تست‌های سرولوژیک

در بروسلوز حاد انسانی، ابتدا IgM افزایش می‌یابد و گاهی IgM تنها ایمونوگلوبولینی است که در هفته‌های اول بیماری یافت می‌شود و میزان آن در عرض سه ماه پس از شروع عفونت افت میکند. در حالیکه آنتی‌بادی IgG از هفته دوم به بعد شروع به افزایش میکند و در موارد درمان نشده، به مدت حداقل یک سال در حد بالایی باقی میماند ولی در بیمارانی که بنحو کاملی درمان شده‌اند میزان آن در عرض شش ماه تا یک سال پس از شروع بیماری به حداقل رسیده و یا کاملاً محو می‌گردد و لذا تداوم افزایش این آنتی‌بادی، ممکن است ناشی از تداوم ارگانسیم‌های زنده داخل سلولی در نسوج رتیکولوآندوتلیال یا سایر کانون‌های عفونت، باشد. همچنین آنتی‌بادی IgA هفته‌ها بعد از ظاهر شدن IgG قابل بررسی است و فاقد ارزش تشخیصی، می‌باشد.



نمودار ۶- سیر تحولات آنتی‌بادی‌های ضد بروسلائی، در طول بیماری و درمان آن

طی عفونت مجدد یا تشدید (Exacerbation) عفونت قبلی عیار آنتی‌بادی IgG و احتمالاً آنتی‌بادی IgM ضد بروسلائی، افزایش می‌یابد ولی میزان افزایش IgM در عود بروسلوز، مورد بحث صاحب‌نظران می‌باشد و مطالعات اخیر، حاکی از آنست که طی عود بروسلوز، فقط IgG افزایش می‌یابد.

انواع تست‌های سرولوژیک بروسلوز

۱) تست آگلوتیناسیون داخل لوله‌ای استاندارد (STA) یا تست رایت که IgM و IgG را مورد ارزیابی، قرار می‌دهد.

۲) تست آگلوتیناسیون rME که IgG را بررسی می‌نماید.

۳) تست کمبس رایت (Coombs Test) که عمدتاً نشان دهنده آنتی‌بادی‌های کلاس IgG است. هرچند در صورتی که در زمینه تست رایت مثبت، اشتباهاً کمبس رایت نیز انجام شود همه آنتی‌بادی‌های شرکت کننده در تست رایت، بنحو اولی، در این تست نیز شرکت خواهند نمود.

۴) تست فیکس‌اسیون کمپلمان که نشان دهنده آنتی‌بادی‌های کلاس IgG می‌باشد.

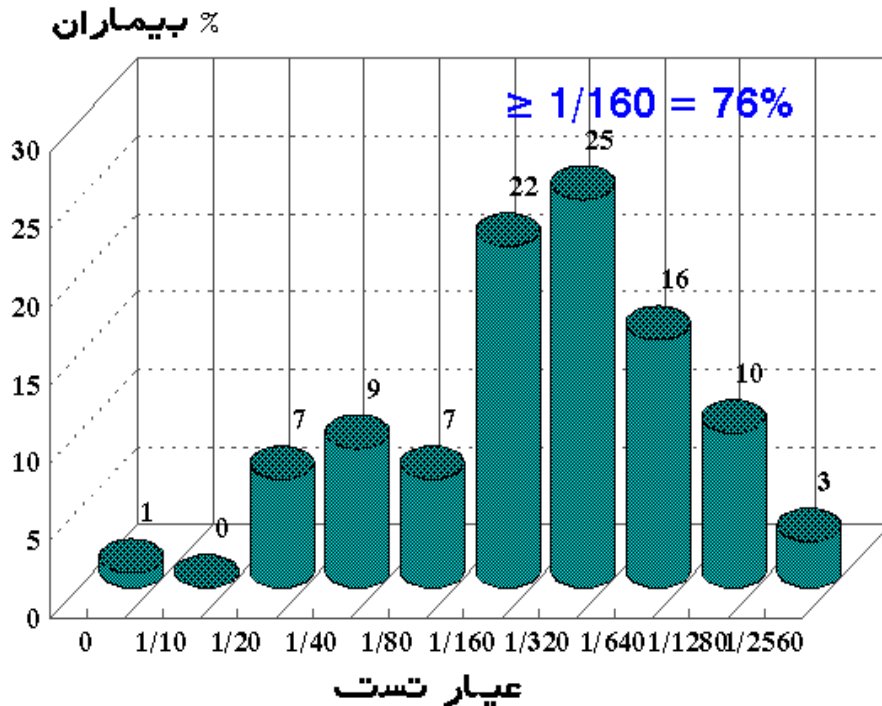
۵ و ۶) تست‌های رادیوایمونواسی و ELISA که حساسیت و ویژگی آن‌ها نسبت به تست استاندارد و فیکس‌اسیون کمپلمان بیشتر است و نشان دهنده هر دو ایمونوگلوبولین M و G می‌باشند. ولی جهت بررسی یک کلاس بخصوص ایمونوگلوبولین هم قابل تنظیمند و لذا با این تست‌ها می‌توان به آسانی بروسلوز حاد را از مزمن و نیز حمله حاد در زمینه مزمن را باز شناخت. به عبارت دیگر آنتی‌بادی‌های اختصاصی ضد بروسلائی نوع IgM، IgG و IgA را می‌توان به روش رادیوایمونواسی، مورد بررسی قرارداد. البته مشکلات مربوط به آنتی‌بادی‌های بلوکان و غیر آگلوتینه کننده (Nonagglutinating) در این تست‌ها وجود ندارد و در مرحله حاد یا مزمن بیماری می‌توان آنتی‌بادی‌های اختصاصی را بطور جداگانه، بررسی کرد و زمانی که تفسیر تست‌های آگلوتیناسیونی، با ابهاماتی مواجه شود می‌توان پاسخ را با انجام تست الیزا قطعی نمود. بوسیله تست ELISA نیز می‌توان با بررسی IgM یا IgG حالت حاد و مزمن بروسلوز را تفکیک نمود ولی این تست با یرسینیوز نیز واکنش متقاطع، نشان می‌دهد.

۷) تست رزینگال، رینگ تست و آگلوتیناسیون روی لام که روش‌های آگلوتیناسیون سریع (Rapid) می‌باشند.

تست رایت (Standard Tube Agglutination Test)

گرچه روش‌های چندی برای اندازه گیری آنتی‌بادی‌های ضد بروسلائی، ابداع شده است ولی تست استاندارد آگلوتیناسیونی داخل لوله‌ای STA (یا تست رایت) متداولترین تستی است که مورد استفاده قرار می‌گیرد و حدود ۹۷٪ موارد بروسلوزی که از طریق کشت، به اثبات رسیده است به وسیله این تست، عیار افزایشده چهار برابر یا بیشتر را نشان می‌دهد.

آنتی‌ژنی که در این آزمون، استفاده می‌شود از بروسلا آبورتوس تهیه می‌گردد. زیرا این آنتی‌ژن با آنتی‌بادی‌های ضد بروسلا آبورتوس، ملیتسیس و سوئیس، واکنش نشان می‌دهد ولی قادر به ایجاد واکنش با آنتی‌بادی‌های ضد بروسلا کنیس نمیباشد و لذا در صورت ظن وجود بروسلا کنیس، باید از تست‌های سرولوژیک ویژه این بروسلا که بعداً ذکر خواهد شد استفاده گردد.



نمودار ۷- وضعیت تست رایت داخل لوله ای در بروسلوز کشت مثبت انسانی در انستیتو رازی حصارک

بسیاری از منابع معتبر طب عفونی و گرمسیری که در کشورهای خارج، تالیف گردیده است عیار ۱:۱۶۰ یا بیشتر در تست رایت یا افزایش چهار برابر عیار آنتی‌بادی در افرادی که بیماری آن‌ها اخیراً حادث شده است را نشان دهنده عفونت قبلی یا فعلی بروسلائی، دانسته‌اند. هرچند در بیماران مبتلا به بروسلوزی که مدتی پس از شروع بیماری مراجعه نموده‌اند عیار آنتی‌بادی‌ها در حد بالایی قرار داشته و در تست رایت و ۲ME عیار ۶۴۰: ۱ یا بالاتر مشاهده شده است و بنابراین در اغلب بیماران، عیار آنتی‌بادی‌ها در حدی است که بحثی از حداقل عیار با ارزش و افزایش چهار برابر عیار اولیه، پیش نخواهد آمد. با این وجود به دلایلی که بعداً ذکر خواهد شد، حداقل عیار بالارزش تست رایت در ایران، قدری پایینتر از ۱:۱۶۰ در نظر، گرفته می‌شود.

زمان مثبت شدن تست رایت :

در اکثر بیماران مبتلا به بروسلوز، طی هفته‌های اول تا دوم بیماری، عیار تست رایت، افزایش می‌یابد و تقریباً در ۸۰٪ موارد، عیار آگلوتینین‌های سرم، در مرحله حاد بیماری به هشت برابر یا بیشتر افزوده می‌شود و بطور

کلی تست رایت، در ۹۷٪ این بیماران در عرض سه هفته پس از آغاز بیماری، تنها با آزمایش یک نمونه سرم، نتیجه مثبتی را نشان خواهد داد و با انجام تست‌های مکرر، در کمتر از ۷٪ موارد، به نحو کاذبی منفی خواهد بود.

تغییر در عیار تست رایت :

تغییر در عیار تست رایت، زمانی با ارزش و مهم تلقی می‌شود که افزایشی به میزان چهار برابر یا بیشتر، مشاهده شود و عیار اولیه حداقل ۴۰ : ۱ یا بیشتر، به ۱۶۰ : ۱ یا بیشتر، افزایش یابد. به عبارت دیگر، هرچند عیار ۱۶۰ : ۱ یا بیشتر، این تست در منابع خارجی، مثبت تلقی می‌شود و نشان دهنده تماس فعلی یا قبلی با ارگانسیم‌های بروسلائی یا آنتی‌ژن‌هایی که با این ارگانسیم‌ها واکنش متقاطع دارند، می‌باشد ولی افزایش چهار برابر یا بیشتر در عیار آنتی‌بادی‌های ضد بروسلائی در نمونه سرمی که ۴-۱ هفته بعد بررسی شود حاکی از تماس اخیر با بروسلا یا آنتی‌ژن‌های شبه بروسلائی، خواهد بود. البته نمونه‌های سرمی باید طی یک روز و در یک آزمایشگاه، مورد بررسی قرار گیرد و در مجموع، عیار تست رایت، در اغلب مبتلایان به بروسلوز حاد در عرض ۲-۱ هفته افزایش می‌یابد و تقریباً در کلیه مبتلایان به این بیماری در عرض سه هفته پس از شروع بیماری، تغییرات سرمی (Seroconversion) حاصل خواهد شد.

مثبت‌های کاذب تست رایت :

- ۱) ابتلاء به وبا
- ۲) ابتلاء به تولارمی
- ۳) ابتلاء به عفونت ناشی از یرسینیا آنتروکولیتیکا
- ۴) تماس با واکسن‌های حاوی ویبریو کلرا، فرانسیسلا و یرسینیا
- ۵) عفونت‌های ناشی از گونه‌های سالمونلا، استنوتروفومونا مالتوفیلا و اش‌ریشبای O۱۵۷
- ۶) تست بروسلین.

در صورتی که مثبت شدن تست رایت، ناشی از وجود آنتی‌بادی‌های غیر بروسلائی باشد عیار این آنتی‌بادی‌ها در تست‌های آگلوتیناسیونی مربوطه، بالاتر از عیار است که در تست رایت، مشاهده می‌شود و مثلاً در مبتلایان به تولارمی، عیار تست رایت، پایین تر از عیار تست آگلوتیناسیونی تولارمی، خواهد بود، زیرا مثبت‌های کاذب، در اثر مداخله آنتی‌بادی‌های هترولوگ و مثبت‌های واقعی، ناشی از آنتی‌بادی‌های همولوگ بوده، عیار نوع هترولوگ، هرگز به اندازه نوع همولوگ، افزایش نمی‌یابد و لذا انتظار می‌رود مثبت‌های کاذب، همواره از عیار پایین تری برخوردار باشند.

منفی‌های کاذب تست رایت :

۱) سرم مبتلایان به بروسلوز ناشی از گونه کنیس، معمولاً آنتی‌ژن استاندارد بروسلا را آگلوتینه نمی‌کند زیرا با یکدیگر، تشابه آنتی‌ژنی ندارند و لذا یکی از مواردی که موجب بروز پاسخ منفی کاذب، می‌شود ابتلاء به بروسلوز

ناشی از گونه کنیس می‌باشد و همان طور که قبلا نیز ذکر شد جهت تشخیص این نوع، بیماری، باید از تست‌های اختصاصی، استفاده نمود.

۲) زمانی که سرم بیمار، تا بیش از ۳۲۰ : ۱ و به قولی ۱۲۸۰ : ۱ در آزمایشگاه، رقیق نشود به علت احتمال بروز واکنش پرورون، نتیجه آزمایش، ممکن است به نحو کاذبی منفی، گزارش شود.

۳) در موارد مزمن بیماری به علت پایین، بودن میزان IgM یا عدم وجود آن و دخالت ایمونوگلوبولین‌های ناقص در واکنش و اشغال گیرنده‌های آنتی‌ژنی بوسیله آن‌ها واکنش آگلوتیناسیون ممکن است صورت نگیرد و سومین مورد منفی کاذب را تشکیل دهد. هرچند در چنین مواردی با توسل به آزمایش کمبس رایت و استفاده از آنتی هیومن گلوبولین، می‌توان از بروز چنین واکنشی جلوگیری کرد.

۴) در موارد نقص سیستم آنتی‌کر سازی و کمبود گاماگلوبولین‌ها نیز منفی کاذب به بار می‌آید.

۵) در صورتی که قبل از تشکیل آنتی‌بادی کافی (مثلا اوایل بیماری حاد) تست رایت، انجام شود به دلیل عدم تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی، نتیجه منفی به بار خواهد آمد.

جدول ۸- رابطه کشت‌های مثبت خون و عیار تست رایت طی سه فقره مطالعه در ایران

عیار تست رایت	بیمارستان لقمان	انستیتو رازی	بیمارستان امام
۰	۰	۱٪	۷٪
۱:۱۰	۰	۰٪	۰٪
۱:۲۰	۰	۷٪	۰٪
۱:۴۰	۱۷٪	۹٪	۰٪
۱:۸۰	۸٪	۷٪	۶٪
۱:۱۶۰	۱۷٪	۲۲٪	۱۲٪
۱:۳۲۰	۲۴٪	۲۵٪	۳۰٪
۱:۶۴۰	۳۴٪	۱۶٪	۱۸٪
۱:۱۲۸۰	۰٪	۱۰٪	۲۳٪
۱:۲۵۶۰	۰٪	۳٪	۵٪

همانطوری که در جدول ۸- ملاحظه می‌شود طی این مطالعات بالغ بر ۲۵ - ۱۳٪ موارد کشت‌های مثبت خون در رابطه با تست رایت کمتر از ۱: ۱۶۰ یعنی در محدوده پایینتر از حداقل عیار با ارزش، قرار دارد که یکی از علل آن‌را می‌توان به انجام آزمایش رایت، با آنتی‌ژن بروسلا آبورتوس، نسبت داد که در شرح آزمایش ۲ME به آن اشاره خواهد شد.

رابطه عیار تست راییت با شدت بیماری :

ارتباطی بین عیار تست راییت و شدت بیماری وجود ندارد و حتی در مبتلایان بدون علائم بالینی هم ممکن است عیار آن به حد اکثر برسد.

تست ۲ - مرکاپتواتانول (۲ME) :

تست ۲ME نوعی آزمایش آگلوتیناسیونی است که در حضور ۲ - مرکاپتواتانول، صورت می‌گیرد. این ماده باعث غیر فعال شدن مولکول‌های IgM می‌شود و تاثیر خود را از طریق متلاشی کردن پیوندهای دی سولفیدی مولکول IgM اعمال می‌نماید و لذا پس از حذف IgM در صورت وجود IgG در واکنش، شرکت می‌کند و با این روش، مورد سنجش قرار می‌گیرد.

همانطور که قبلا نیز اشاره شد در تست آگلوتیناسیون راییت، هر دو ایمونوگلوبولین G و M شرکت می‌کنند و لذا به منظور مشخص کردن اجزاء شرکت کننده در این تست، می‌توان از آزمون ۲ME استفاده نمود. به این ترتیب که اگر قبل از اضافه کردن ۲ME عیار تست راییت، بالغ بر ۸۰ : ۱ و بعد از افزودن ۲ME کاهش یافته و به ۱۰ : ۱ برسد به این معنی است که تقریباً همه ایمونوگلوبولین موجود در لوله آزمایش، از نوع IgM است ولی اگر بعد از اضافه کردن ۲ME عیار ۸۰ : ۱ کاهش نیابد، دلیل بر اینست که همه ایمونوگلوبولین شرکت کننده در واکنش از نوع IgG می‌باشد.

موارد کاربرد تست ۲ - مرکاپتواتانول :

۱) بعنوان یک آزمایش تکمیلی برای تفکیک بروسلوز حاد از مزمن و یا تماس قبلی با آنتی‌ژن بروسلا به کار می‌رود. چرا که در موارد درمان شده بیماری، مقدار آن در عرض شش ماه به حداقل می‌رسد و یا کاملاً محو می‌گردد. عیار ۱۶۰ : ۱ یا بالاتر این تست که به مدت بیش از یک‌سال پس از شروع بیماری ادامه یابد حاکی از عدم بهبود بروسلوز می‌باشد و از طرفی عیار کمتر از ۱۶۰ : ۱ در تست ۲ME که به فاصله بیش از یک سال پس از شروع بیماری انجام شده باشد قویاً بر علیه تشخیص بروسلوز مزمن، می‌باشد.

۲) در بروسلوز مزمن، در صورت عدم تغییر در عیار تست راییت و ثابت ماندن عیار قبلی، عینی‌ترین دلیل وجود عفونت فعلی یا اخیر شامل بالا بودن عیار آگلوتیناسیون ۲ME می‌باشد و در مجموع، گرچه عیار ۱۶۰ : ۱ یا بالاتر تست راییت، حاکی از تماس قبلی با بروسلا یا آنتی‌ژن‌هایی که با بروسلاها واکنش متقاطع دارند می‌باشد یک عیار واحد ۱۶۰ : ۱ یا بالاتر در تست ۲ME حاکی از وجود عفونت فعلی یا اخیر، می‌باشد.

۳) سودمندترین آزمون بررسی پاسخ درمانی بروسلوز، به حساب می‌آید و لذا به این منظور نیز به کار برده می‌شود.

زمان مثبت شدن تست ۲ME :

در طول هفته‌های اول تا دوم بیماری، ایمونوگلوبولین M افزایش می‌یابد و ۳-۲ هفته پس از شروع بیماری مقدار IgG نیز افزوده می‌شود. از طرفی با تشخیص به موقع و درمان سریع و کافی بروسلوز، آنتی‌کرهای

IgG در عرض ۱۲ - ۶ ماه از سرم، محو می‌گردند ولی در صورتی که بیماری تشخیص داده نشود و تحت درمان، قرار نگیرد در بالغ بر ۱۵٪ موارد، سیر آن ادامه یافته آگلوتینین‌های نوع IgG در سطح بالایی باقی خواهد ماند. در حالیکه بالا بودن مقدار IgM ممکن است امری عادی باشد به طوری که در عده زیادی از مبتلایان به بروسلوز، حتی پس از درمان کامل بیماری عیار آگلوتینین‌های IgM و در نتیجه عیار تست رایت به مدت چندین سال، مثبت باقی می‌ماند و عیار ۱۶۰ : ۱ یا کمتر در کارگران کشتارگاه‌ها شایع می‌باشد و با اضافه کردن ماده ۲ME می‌توان به این موضوع پی برد.

عیار با ارزش تست ۲ME :

عیار ۱۶۰ : ۱ یا بیشتر در تست ۲ME نمایانگر عفونت بدون علامت فعلی و در صورت وجود علائم بالینی، نشان دهنده عفونت فعال فعلی می‌باشد ولی عیارهای ۸۰ : ۱ و ۴۰ : ۱ ندرتا ممکن است نشان دهنده عفونت‌های مهم اخیر باشد و بالاخره در بیمارانی که پس از گذشت سه هفته هنوز ۲ME آن‌ها بالغ بر ۲۰ : ۱ یا کمتر باشد احتمال دخالت بروسلا بعنوان عامل مولد، بیماری تا حدود زیادی نفی می‌گردد. این تفاسیر، ممکن است در مورد بیماران مبتلا به بروسلوز ناشی از گونه آبورتوس، صدق کند ولی در مبتلایان به بروسلوز ناشی از گونه ملیتنسیس به علت کثرت آنتی‌ژن M و قلت آنتی‌ژن A (بر خلاف آبورتوس) و استفاده از آنتی‌ژن بروسلا آبورتوس در آزمایش‌های سرولوژیک، بنظر می‌رسد در صورت وجود علائم بالینی منطبق بر بروسلوز، عیارهای پایینتر نیز، با ارزش باشد زیرا هیچگاه نمی‌توان انتظار داشت با آنتی‌ژن بروسلا آبورتوس، عیار واقعی آنتی‌کرهای ضد بروسلا ملیتنسیس، سنجیده شود. از طرفی اگر بتوان در کشورهایی مثل ایران که همه موارد بروسلوز انسانی، ناشی از گونه ملیتنسیس است جهت سنجش عیارها از آنتی‌ژن ملیتنسیس، استفاده کنیم در اینصورت تفسیرهای فوق، در مملکت ما نیز ممکن است صحیح باشد. البته نظر به اینکه تماس با این آنتی‌ژن به هنگام تهیه آن خطراتی را بدنبال خواهد داشت از ساختن آن حتی در ایران که در اغلب موارد با بروسلوز انسانی ناشی از گونه ملیتنسیس، مواجه هستیم اجتناب می‌شود.

توضیح اینکه آنتی‌ژنهای A و M در سه گونه اصلی بروسلا مشترک است به طوری که در بروسلا آبورتوس، آنتی‌ژن A بیشتر از M و در بروسلا ملیتنسیس، آنتی‌ژن M بیشتر از A می‌باشد و بروسلا سوئیس، از نظر آنتی‌ژنی، نظیر بروسلا آبورتوس است. از طرفی در حال حاضر بطور کلی از آنتی‌ژن بروسلا آبورتوس برای تشخیص انواع بروسلوز، استفاده می‌شود ولی غیر از بروسلوز ناشی از گونه آبورتوس، در انواع دیگر بروسلوز، عیار کمتری را نشان میدهد و در صورتی که از آنتی‌ژن‌های اختصاصی، استفاده شود عیار آگلوتینین بالاتری را نشان خواهد داد و این واقعیت در جدول ۹- مشخص شده است.

همانطور که در جدول ۹- ملاحظه می‌گردد هرگاه عیار آنتی‌بادی‌های آگلوتینه کننده ناشی از گونه ملیتنسیس را با آنتی‌ژن آبورتوس بسنجیم تقریباً نصف رقم حقیقی را نشان خواهد داد و این موضوع، در مورد عیار آنتی‌بادی‌های بروسلا آبورتوس به هنگام سنجش آن‌ها با آنتی‌ژن ملیتنسیس نیز صدق میکند.

جدول ۹- مقایسه نتایج تست‌های سرولوژیک در رابطه با استفاده از آنتی‌ژن بروسلا آبورتوس (A) و بروسلا ملیتینسیس (M) در دو گروه بیمار

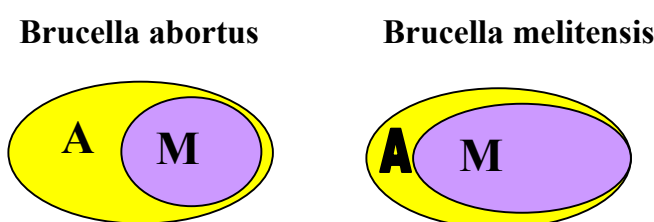
بیماران گروه دوم		بیماران گروه اول		بیماران
آنتی‌ژن M	آنتی‌ژن A	آنتی‌ژن M	آنتی‌ژن A	تست‌ها
۱:۳۲۰	۱:۱۶۰	۱:۳۲۰	۱:۶۴۰	تست رایت
۱:۱۲۸۰	۱:۶۴۰	۱:۶۴۰	۱:۱۲۸۰	تست کمبس رایت
۱:۱۶	۱:۱۶	۰	۱:۱۶	فیکساسیون کمپلمان
بروسلا ملیتینسیس تیپ ۱		بروسلا آبورتوس تیپ ۱		باکتریولوژی

در جدول ۱۰ مقایسه‌ای بین کشت‌های مثبت خون، بعنوان شاخص وقوع حتمی بروسلوز و عیارهای مختلف تست ۲ME بعمل آمده است و همانطور که از متن آن استنباط می‌گردد بیش از ۵۸٪ موارد کشت خون مثبت در بیمارانی که در بیمارستان لقمان حکیم مطالعه نموده‌ایم در رابطه با عیارهای ۲ME مساوی یا کمتر از ۸۰ : ۱ بوده و این رقم در سوابق کشت‌های مثبت چهار ساله انسیتیتو رازی حتی به ۷۵٪ هم میرسد و بنابراین ملاحظه، می‌شود که عبارت "عیارهای ۴۰ : ۱ تا ۸۰ : ۱ ندرتا ممکن است نشان دهنده عفونت‌های مهم اخیر

جدول ۱۰ - عیار تست ۲ME در ۸۴ نمونه مثبت از نظر بروسلا ملیتینسیس در بخش بروسلوز انسیتیتو رازی و بخش عفونی لقمان حکیم تهران

کشت نمونه‌ها	کشت خون مثبت
عیار تست ۲ME	انسیتیتو رازی
۰	بیمارستان لقمان
۱:۱۰	۱۹٪
۱:۲۰	۵٪
۱:۴۰	۱۲٪
۱:۸۰	۱۷٪
۱:۱۶۰	۲۲٪
۱:۳۲۰	۱۴٪
۱:۶۴۰	۹٪
۱:۱۲۸۰	۰٪
۱:۲۵۶۰	۱٪
جمع	۱۰۰٪

باشد" در بیماران ایرانی، به هیچ وجه صدق نمی‌کند و اگر بخواهیم بر این باور باشیم و براساس این ضابطه عمل کنیم در واقع باید حدود ۷۵٪ کشت‌های مثبت را نادیده گرفته و از درمان این بیماران خودداری کنیم، از طرفی اگر بگوییم از آنجا که بسیاری از بیماران مبتلا به بروسلوز ناشی از گونه ملیتنسیس در این مملکت، واجد عیار $2ME$ کمتر از ۱ : ۱۶۰ هستند، نباید بر عیار ۱ : ۱۶۰ و بالاتر، تاکید کنیم بلکه در صورت وجود علائم بالینی و سوابق اپیدمیولوژیک منطبق بر بروسلوز، عبارهای پایتتر از ۱ : ۱۶۰ را نیز با ارزش، تلقی نماییم با بینش واقع گرایانه، راه صحیح تری را طی کرده‌ایم و با سرعت بیشتری به تشخیص بیماری و شروع درمان این بیماران نائل می‌گردیم.



نمودار ۸ - وضعیت آنتی‌ژن‌های A و M و حداقل عیار قابل قبول تست رایت در ایران

واکنش پروزون (Prozone) :

یکی از موارد منفی کاذب تست‌هایی که بر اساس فعل و انفعالات آنتی‌ژن - آنتی‌بادی، انجام می‌شود واکنش‌های منطقه‌ای (Zonal Reaction) است. به این ترتیب که در اینگونه آزمون‌ها بایستی مقادیر متناسبی از آنتی‌ژن و آنتی‌بادی، وجود داشته باشد تا واکنش کاملی صورت گیرد و لذا در صورت وجود مقادیر زیادی آنتی‌ژن و یا آنتی‌بادی، نتایج حاصله می‌تواند به صورت واکنش ضعیف یا منفی، جلوه گر شده و در واقع پاسخ کاذبی به بار آورد و بر اساس این حقایق، در صورتی که طی انجام چنین آزمایشاتی نمونه مورد بررسی به اندازه کافی رقیق نشود مقادیر زیادی آنتی‌بادی در آن وجود خواهد داشت و با آنتی‌ژنی که جهت تشخیص آن به کار برده می‌شود

جدول ۱۱ - واکنش‌های منطقه‌ای (Zonal Reactions)

مقدار آنتی‌ژن	مقدار آنتی‌بادی	واکنش حاصله
متناسب	متناسب	صورت می‌گیرد
متناسب	زیاد	واکنش پروزون با رقیق کردن آنتی‌بادی، اصلاح می‌شود
زیاد	متناسب	واکنش (پست زون) با رقیق کردن آنتی‌ژن، رفع می‌گردد

واکنش قابل رویتی ایجاد نخواهد کرد و تنها در صورت رقیق کردن نمونه سرمی مورد بحث، این نقیصه برطرف و جواب واقعی، دریافت خواهد شد و این حالت را واکنش، یا پدیده پروزون مینامند. از طرفی در صورت زیاد بودن مقدار آنتیژن مصرفی (در اثر اشتباه آزمایشگاهی) نیز این حالت ایجاد می‌گردد و طبعاً با رقیق نمودن آنتیژن، برطرف می‌شود و به واکنش پست زون (Postzone) موسوم می‌باشد. قابل تاکید است که به منظور حذف واکنش پروزون، لازم است سرم بیماران تا عیار ۱:۱۲۸۰ رقیق شود.

تست کمبس راییت:

بعضی از سرم‌ها حاوی آنتی‌بادی‌های اختصاصی هستند که قادر به آگلوتینه کردن آنتیژن نمی‌باشند و با اشغال گیرنده‌های آنتیژن از اتصال آگلوتینین‌ها به آنتیژن‌ها و ایجاد آگلوتیناسیون، جلوگیری می‌نمایند. این آنتی‌بادی‌ها را آنتی‌کرهای ناقص، می‌نامند.

طی این واکنش‌ها با اضافه کردن گلوبولین آنتی هیومن (AHG) مجموعه آنتی‌کرها و آنتیژن‌هایی که بهم متصل شده ولی واکنش قابل رویتی ایجاد نکرده‌اند در کنار هم قرار می‌گیرند و واکنش آگلوتیناسیون، به وقوع می‌پیوندد.

شمای ۲ - واکنش راییت منفی و کمبس راییت مثبت در بروسلوز مزمن:

۱) آنتی‌بادی ناقص + آنتیژن — < عدم آگلوتیناسیون (= تست راییت منفی)

۲) آنتی‌بادی ناقص + آنتیژن AHG + — < آگلوتیناسیون (= تست کمبس راییت مثبت)

طبق مطالعاتی که در دانشگاه مینه سوتا انجام گرفته است مشخص شده که در سرم افراد مبتلا به بروسلوز حاد، پدیده مزبور، اهمیتی نخواهد داشت ولی در سرم افرادی که به مدت چندین سال مبتلا به بروسلوز فعال بوده‌اند مقادیر زیادی از این آنتی‌بادی‌ها یافت خواهد شد، زیرا طی بروسلوز مزمن، بر خلاف بروسلوز حاد، عمدتاً ایمونوگلوبولین G افزایش می‌یابد و مقدار ایمونوگلوبولین M یا در حد پایینی قرار دارد و یا اصلاً وجود ندارد. ضمناً در این تست، واکنش پروزون نیز بروز نمی‌کند و در رابطه با عود بروسلوز، دارای همان ویژگی‌های تست ۲ME می‌باشد.

موارد استعمال تست کمبس راییت:

۱) مطالعات اپیدمیولوژیک.

۲) تشخیص بروسلوز مزمن.

عیار بارزش تست کمبس راییت:

در این آزمایش، عیار ۱:۴۰ بعنوان حداقل عیار بارزش، تلقی می‌شود.

تست فیکساسیون کمپلمان:

این تست نیز نظیر تست کمبس رایت، عمدتاً نشان دهنده آنتی‌بادی‌های کلاس IgG است و عیار ۱:۱۶ یا بیشتر آن با ارزش، تلقی می‌شود. ولی در هفته‌های اول بیماری، مثبت نمی‌گردد.

تست رزبنگال:

اساس این آزمایش عبارتست از مخلوط کردن حجم‌های مساوی آنتی‌ژن و سرم و مشاهده آگلوتیناسیون حاصله بعد از زمان معین و نتیجه این آزمایش، رابطه مستقیمی با نتیجه فیکساسیون کمپلمان دارد. آنتی‌ژن مورد نظر، شامل آنتی‌ژن بروسلا آبورتوس تیپ ۱۹ است که با قرمز بنگال (رزبنگال)، رنگ گرفته است. این تست یکی از آزمایشات مقدماتی خیلی با ارزش است که قبل از انجام سایر آزمایشات سرولوژیک، قابل اجرا می‌باشد.

نحوه قرائت نتیجه آزمایش رزبنگال:

منفی	عدم وقوع آگلوتیناسیون
+	آگلوتیناسیون پس از ۴ دقیقه
++	آگلوتیناسیون بلافاصله پس از مخلوط نمودن سرم و آنتی‌ژن
•	

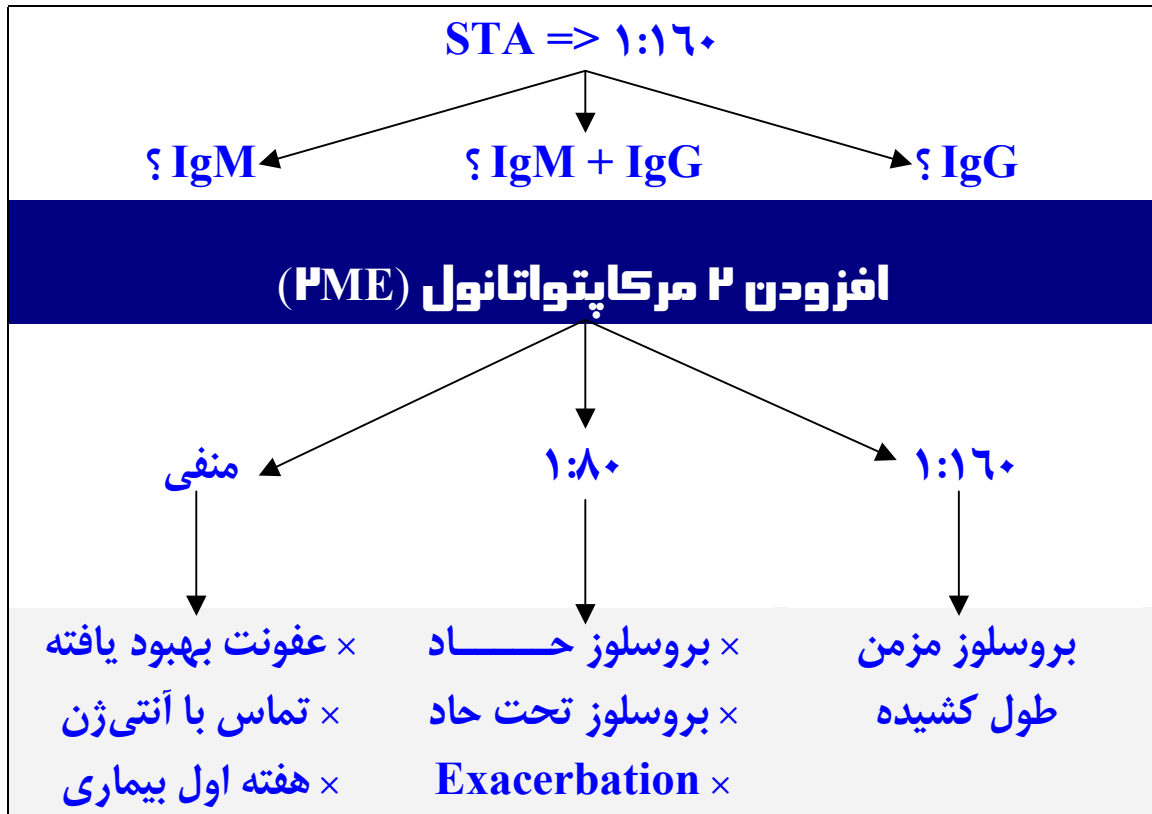
تست پوستی در بروسلوز:

"بروسلرژن" نوعی نوکلئوپروتئین و / یا ماده پروتئینی مشتق شده از گونه‌های بروسلا می‌باشد که تزریق داخل پوستی آن موجب برانگیختن پاسخ حساسیت تاخیری می‌گردد و در عرض ۴۸-۲۴ ساعت به حد اکثر شدت خود میرسد ولی در موارد نادری ممکن است تا ۶-۵ روز بعد، واکنشی ملاحظه نگردد. جهت انجام تست مذکور، مقدار ۰/۱ میلی لیتر از محلول را به صورت داخل پوستی، تزریق نموده حدود ۲۴ ساعت بعد، نتیجه آنرا ملاحظه و به نحو زیر، قرائت می‌نماییم:

این تست، در مطالعات اپیدمیولوژیک، مورد استفاده قرار می‌گرفته و منفی شدن آن موجب حذف بروسلوز از تعداد کثیری احتمالات مختلف، می‌گردیده ولی با اینحال ارزش تشخیصی محدودی داشته است. گاهی علیرغم وجود بروسلوز، تست جلدی، منفی می‌باشد و این حالت بیشتر در موارد شدید بیماری و نیز طی آندوکاردیت بروسلائی، مشاهده می‌شود.

در صورت عدم بروز واکنش	- (واکنش منفی)
در صورتی که قطر ادم، کمتر از ۲ سانتیمتر باشد	+ (واکنش خفیف)
در صورتی که قطر ادم ۶-۲ سانتیمتر باشد	++ (واکنش متوسط)
در صورتی که قطر ادم به بیش از ۶ سانتیمتر برسد	+++ (واکنش شدید)

شمای ۳ نحوه تفسیر تست راییت و ۲ME :



تست مورد بحث، موجب افزایش عیار آگلوتینین‌های بروسلائی می‌گردد و بررسی بعدی آن‌ها را بی اعتبار میکند. گرچه گونه‌های بروسلا با فرانسیسلا تولارنسیس، آنتی‌ژن‌های مشترکی دارند و این آنتی‌ژن‌ها در آزمایشات سرمی آگلوتیناسیونی، با یکدیگر واکنش متقاطع نشان میدهند ولی در پاسخ تست جلدی، مداخله‌ای نمیکنند.

بطور کلی به دلایل زیر انجام تست جلدی بروسلین، جهت تشخیص بروسلوز، توصیه نمی‌شود :

- ۱) ممکن است تا چندین سال پس از ابتلاء به بیماری، مثبت باقی بماند.
- ۲) باعث افزایش عیار آگلوتینین‌ها و اغتشاش در تفسیر نتیجه تست‌های سرولوژیک، می‌شود.

چند نکته:

- تست ۲ME برای تفکیک بروسلوز حاد از مزمن و یا تماس قبلی با آنتی‌ژن بروسلا به کار می‌رود و سودمندترین آزمون بررسی پاسخ درمانی بروسلوز، به حساب می‌آید.
- با منفی شدن تست راییتی که تا عیار ۱۲۸۰ : ۱ رقیق شده باشد. باید به انجام آزمون ۲ME اقدام نکنیم، زیرا در صورت منفی بودن تست راییت، ۲ME نیز منفی خواهد بود.

بخش پنجم - درمان بروسلوز

درمان بروسلوز

بیماران مبتلا به بروسلوز، تا زمانی که تب دارند باید در بستر، استراحت کنند و در صورت وخامت بیماری لازم است در بیمارستان بستری گردند ولی در غیر این صورت می‌توان آن‌ها را بطور سرپایی، تحت درمان قرار داد. در صورت وجود سوء تغذیه، بایستی کاربوهیدرات و ویتامین‌های بیشتری در رژیم غذایی آن‌ها گنجانده شود ولی به طور کلی، رژیم غذایی در این بیماران، آزاد می‌باشد.

در صورت وجود دزهیدراتاسیون باید از مایعات و الکترولیت‌های وریدی، مناسبی استفاده نمود و ضمناً باید به بیماران و خانواده آن‌ها اطمینان داد که بروسلوز، بیماری قابل درمانی است و بهبودی بالینی و باکتریولوژیک، حاصل خواهد شد.

به منظور تسکین سردرد، کمردرد و دردهای عمومی ناشی از بروسلوز، مصرف داروهای مسکن، بلامانع است و تجویز ملین در موارد وجود یبوست شدید و داروهای آرامبخش، در موارد بی‌خوابی و بی‌قراری و امثال آن منع نشده است (برخلاف تیفوئید) *

بروسلاها پاتوژن‌های داخل سلولی هستند و داروهایی که در خارج بدن به خوبی بر آن‌ها موثر واقع می‌شود ممکن است در بدن بنحو مطلوبی با آن‌ها تماس پیدا نکند و بنابراین جهت ریشه کن نمودن این ارگانسیم‌ها باید به درمان درازمدت، اقدام نمود.

بیمارانی که بوسیله یک دارو به تنهایی نظیر تتراسیکلین، استرپتومایسین، ریفامپیسین یا کوتریموکسازول درمان شده‌اند در ۴۰ - ۱۰٪ موارد دچار عود بروسلوز، گردیده‌اند و لذا بسیاری از مولفین را نظر بر اینست که بروسلوز را باید با ترکیبی از چند آنتی میکروبیال، درمان نمود. در مبتلایان به بروسلوزی که دچار گرفتاری CNS یا آندوکاردیت نمی‌باشند رژیم‌های درمانی حاوی استرپتومایسین، در بعضی از مطالعات نسبت به رژیم‌های درمانی فاقد این دارو با عود کمتری مواجه شده است.

قبلاً سازمان جهانی بهداشت، تتراسیکلین ۲ گرم / روز / ۶ هفته + استرپتومایسین ۱ گرم در روز به مدت ۳ هفته را توصیه می‌نمود و هنوز بعضی از منابع، آن‌را رژیم انتخابی، معرفی نموده تاثیر داکسی سیکلین به مقدار ۱۰۰ میلی گرم / ۱۲ ساعت را همانند تتراسیکلین، دانسته‌اند. این داروها در سطح وسیعی مورد استفاده، قرار گرفته و میزان عود ناشی از آن‌ها در سطح پایینی قرار دارد ولی تزریق عضلانی استرپتومایسین، استفاده از این رژیم درمانی را در بعضی از موارد مشکل می‌نماید و لذا در حال حاضر Doxycycline به مقدار ۲۰۰ میلی گرم / روز + ریفامپیسین ۶۰۰ میلی گرم / روز به مدت شش هفته بوسیله WHO به عنوان رژیم انتخابی،

معرفی شده است و بعضی از محققین را نظر بر اینست که در صورت وجود عوارض چرکی کانونی، به مدت بیش از شش هفته تجویز گردد. از طرفی تجویز یک‌ماهه داکسی‌سیکلین + ریفامپین، با میزان عود حدود ۴۰٪ مواجه شده است. پس از شروع درمان باید بیماران از نظر بروز واکنش شبه هرگزهایمر، تحت نظر قرار گیرند. این واکنش ممکن است طی ۲۴ ساعت اول شروع درمان، بروسلوز، با تب شدید، هذیان و یا شوک، عارض شود که در اینصورت از داروهایی نظیر پردنیزولون، به مقدار ۱ میلی گرم / کیلوگرم / روز / ۳-۴ روز یا هیدروکورتیزون، به مقدار ۵ میلی گرم / کیلوگرم در روز، استفاده می‌شود.

رژیم‌هایی که بمنظور درمان بروسلوز حاد 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 سفالوسپورین‌های نسل سوم را می‌توان در این بیماران تجویز نمود. زیرا این داروها در مایع نخاع از سطح خوبی برخوردار می‌باشند. همچنین برخی از مولفین، ترکیب تتراسیکلین یا داکسی‌سیکلین به اضافه ریفامپیسین را مناسب دانسته‌اند ولی تجارب بسیار اندکی در رابطه با مصرف این داروها وجود دارد و اینکه آیا مصرف آن‌ها در مبتلایان به نروبروسلوز، موارد عود کمتری به بار می‌آورد یا نه نیاز به بررسی بیشتری را می‌طلبد. همانطور که در مبحث عوارض بیماری نیز یادآور شدیم، مننژیت بروسلائی به رژیم درمانی کوتریموکسازول به اضافه ریفامپین، به خوبی پاسخ می‌دهد و بدون هیچگونه عارضه پایداری، بهبود می‌یابد و در بیماران بسیار بدحال می‌توان به جای قرص کوتریموکسازول، از ویال آن با همان دوز متعارف، استفاده نمود.

آندوکاردیت بروسلائی را می‌توان با سه داروی باکتریسید نظیر استرپتومایسین، کوتریموکسازول و ریفامپیسین بنحوی که در مورد مننژیت بروسلائی ذکر شد درمان نمود.

البته مبتلایان به آندوکاردیت بروسلائی تقریباً همیشه نیاز به درمان آنتی‌میکروبیال همراه با تعویض دریچه دارند و در مورد تاثیر درمان آنتی‌میکروبیال به تنهایی و دوره درمانی، نظر واحدی وجود ندارد ولی درمان با ترکیب تتراسیکلین، استرپتومایسین و کوتریموکسازول، به مدت شش هفته یا ریفامپیسین + کوتریموکسازول به مدت ۶-۹ ماه، با موفقیت، مورد استفاده قرار گرفته است.

درمان بروسلوز در زنان حامله:

با توجه به اینکه طی بیماری بروسلوز، ممکن است سقط یا زایمان زودرس ناشی از شدت بیماری یا هر علت دیگری عارض شود حتی هنگامی که بیماری با علایم مختصری تظاهر نموده است باید به سرعت و بنحو موثری آن‌را تحت کنترل در آورد. البته گرچه اثرات سوء تتراسیکلین بر حاملگی به اثبات رسیده است و مصرف استرپتومایسین نیز ممنوع می‌باشد ولی شواهدی دال بر اثرات سوء کوتریموکسازول و ریفامپیسین، در جنین انسان، موجود نمی‌باشد، این داروها را می‌توان در دوره حاملگی، مصرف نمود. قابل تاکید است که با توجه به اثرات

ثابت شده سولفامیدها طی چند روز آخر بارداری که بر خطر بروز Kernicterus می‌افزاید صلاح است در ۲-۳ هفته آخر حاملگی از مصرف این دارو نیز خودداری شود و تاختم حاملگی از ترکیب ریفامپیسین + جنتامایسین با مقادیر ذکر شده قبلی، استفاده گردد و سپس رژیم مناسبی نظیر کوتریموکسازول + ریفامپیسین، جایگزین آن شود.

درمان بروسلوز در اطفال :

در درمان بروسلوز اطفال، تتراسیکلین به مقدار ۲۰-۴۰ میلی گرم / کیلوگرم / روز و داکسی سیکلین به مقدار ۲-۴ میلیگرم و به مدت شش هفته موثر واقع می‌شود ولی در کودکان کمتر از ۹ ساله به دلیل رنگی شدن غیر قابل برگشت دندان‌های شیری، نباید از این داروها استفاده شود. ضمناً طی مطالعه‌ای مشخص شده است که ترکیب تتراسیکلین + استرپتومایسین، بر بروسلها خاصیت باکتریسید، داشته در حالیکه هریک از آنها به تنهایی دارای خاصیت باکتریوستاتیک بوده است و جنتامایسین یا توبرامایسین، موثر تر از استرپتومایسین، ذکر شده است.

جدول ۱۲ - درمان بروسلوز اطفال

<p>الف - اطفال کوچک‌تر از ۸ ساله (کوتریموکسازول + ریفامپیسین) * کوتریموکسازول (۱۰ میلی گرم / کیلوگرم / روز / ۴۵ روز / برحسب تریمتوپریم) * ریفامپیسین (۱۵-۲۰ میلی گرم / کیلوگرم / روز / ۴۵ روز) *</p>
<p>ب - اطفال بزرگتر از ۸ ساله (داکسی سیکلین + استرپتومایسین یا جنتامایسین یا ریفامپیسین) داکسی سیکلین (۲۰۰ میلی گرم / روز / ۴۵ روز) * استرپتومایسین (۱ گرم / روز / ۲ هفته) * جنتامایسین (۳ میلی گرم / کیلوگرم / روز / ۲ هفته) * ریفامپیسین (۶۰۰-۹۰۰ میلی گرم / روز / ۴۵ روز) *</p>
<p>ج - درمان مننژیت، استنومیلیت یا آندوکاردیت بروسلای اطفال داکسی سیکلین + استرپتومایسین یا جنتامایسین به اضافه / منهای ریفامپیسین (به مدت ۴-۶ ماه) *</p>

کوتریموکسازول را می‌توان در کودکان به مقدار ۱۰ - ۸ میلی گرم / کیلوگرم برحسب تریمتوپریم، تجویز نمود و به مدت شش هفته ادامه داد و از ریفامپیسین + سایر آنتی میکروبیال‌های موثر بر بروسلها نیز با موفقیت، استفاده شده و توصیه گردیده است در صورتی که با تجویز استرپتومایسین به اضافه تتراسیکلین یا کوتریموکسازول، پاسخ ضعیفی دریافت شود و همچنین در مننژیت و آندوکاردیت بروسلای، ریفامپیسین نیز به داروهای مزبور، افزوده گردد (جدول ۱۲) .

به منظور جلوگیری از عود بروسلوز ناشی از گونه ملیتنسیس، پیشنهاد می‌شود در کودکان ایرانی، از ترکیب ریفامپیسین + کوتریموکسازول و در سنین بالاتر از ۹ سالگی از همان رژیم‌های درمانی بزرگسالان با دوز اطفال، استفاده نماییم.

آنتی‌میکروبیال‌هایی که مصرف آن‌ها در درمان بروسلوز، توصیه نشده است:

بررسی‌های آزمایشگاهی، حاکی از آنست که بروسلاها معمولاً نسبت به مواد دیگری نظیر Imipenem و Ciprofloxacin نیز حساسند ولی مصرف داروهایی نظیر پنی‌سیلین، سفالوسپورین‌ها، کلرامفنیکل، نوویوسین، سیکلوسپورین، اریترومايسين، پلی‌میگزین‌ها و سولفانامیدها توصیه نشده است و درمان با ترانسفوزیون خون، سرم ایمن، واکسن‌های بروسلا و فاژهای بروسلا و لوامیزول و سایر موادی که ادعا شده است باعث افزایش پاسخ ایمنی، می‌گردد، قابل توصیه، نمی‌باشد و از آنجا که تجویز سیپروفلوکساسین، بنحو شایعی منجر به عود، شده است مصرف این دارو نیز توصیه، نمی‌گردد.

سنجش پاسخ درمانی:

طی درمان با تتراسیکلین + استرپتومایسین در صورتی که در عرض ۱۰ روز پاسخ بالینی، حاصل نشود و یا بیماری، پیشرفت نماید باید کوتریموکسازول یا ریفامپیسین را نیز به رژیم درمانی، بیفزاییم. ضمناً بیمارانی که با رژیم درمانی تتراسیکلین + استرپتومایسین (یا سایر آمینوگلیکوزیدها) درمان شوند گاهی لازم است به رژیم درمانی مجدد آن‌ها ریفامپیسین نیز افزوده گردد.

درمان شش هفته‌ای ممکن است در همه موارد بروسلوز، مفید واقع نشود به طوری که گاهی لازم است بروسلوز مزمن همراه با آبسه را به مدت ۶-۴ ماه درمان نماییم. علیرغم وجود گزارش‌هایی مبنی بر نفوذ سریع داکسی‌سیکلین به داخل سلول‌ها بر اساس مطالعه‌ای که در سال ۱۹۷۳ بوسیله پژوهشگران اصفهان و دانشکده بهداشت دانشگاه تهران صورت گرفته است رژیم درمانی اکسی‌تتراسیکلین + استرپتومایسین، برتر از داکسی‌سیکلین یا اکسی‌تتراسیکلین تنها در مبتلایان به بروسلوز ناشی از گونه ملیتسیس، تشخیص داده شده است.

موارد لزوم مصرف استروئیدها:

- ۱) بمنظور پیشگیری از بروز واکنش شبه هرگزهایمر در ۳-۴ روز اول درمان (برخی از منابع، تجویز استروئیدها را تنها زمانی توصیه کرده‌اند که با واکنش هرگزهایمر شدیدی مواجه شده باشیم).
- ۲) در صورت وجود توکسمی شدید.
- ۳) در صورت وجود ترمبوسیتوپنی شدیدی که منجر به خونریزی شده باشد.
- ۴) در صورت وجود ضعف و ناتوانی شدید. در اینگونه موارد از پردنیزولون به مقدار ۶۰ میلی‌گرم / روز استفاده می‌شود و سپس در عرض ۷-۵ روز تدریجاً از مقدار آن کاسته می‌گردد.

موارد لزوم عمل جراحی در درمان بروسلوز:

- ۱) استئومیلیت (البته اسپوندیلیت، معمولاً بدون دخالت جراحی بهبود می‌یابد) *
- ۲) آبسه پاراورتبرال.

- ۳) بسیاری از ضایعات چرکی ناشی از بروسلا سوئیس.
- ۴) گرفتاری‌های طحال نظیر وجود کلسیفیکاسیون طحالی یا هیپراسپلینسم شدید.
- ۵) آندوکاردیت بروسلائی.
- ۶) آئورتیت آنوریسمال بروسلائی.
- ۷) در مواردی که در زمینه اسپلنومگالی با عودهای مکرری مواجه شویم ممکن است اسپلنکتومی، مفید واقع شود و از عودهای بعدی جلوگیری نماید.
- ۸) در موارد تلقیح اتفاقی واکسن‌های زنده بروسلا آبورتوس یا بروسلا ملیتنسیس، که در حیوانات به مصرف می‌رسد، ممکن است انگشت آسیب دیده، دچار تورم و درد خیلی شدیدی بشود و ایجاد برش (انسیزیون) به منظور کاهش درد و فشار و جلوگیری از نکروز ناشی از ایسکمی، لازم گردد. در عده کمی از این بیماران علیرغم مصرف آنتی میکروبیال‌ها ممکن است قطع عضو نیز لازم شود.

منابع :

- 1) Mandell, Douglas, Bennett: Principles and Practice of Infectious Diseases, 5th edition, 2000.
- 2) Bennett and Plum: Cecil Textbook of Medicine 21st edition, Saunders Publisher, 2000.
- 3) Behrman, Kliegman, Jenson: Nelson Textbook of Pediatrics, 16th edition, 2000.
- 4) Suspected brucellosis case prompts investigation of possible bioterrorism-related activity, MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2000 Jun 16;49(23):509-12
- 5) Odeh M; Pick N; Oliven A; Deep venous thrombosis associated with acute brucellosis, Angiology 2000 Mar;51(3):253-6
- 6) Eduardo Gtuzzo, Carlos Carrillo: brucella; Infectious Diseases edited by Gorbach, Bartlett and Blachlow, second edition, 1999 pp. 1838-1844.
- 7) Fauce, Braunwald, Isselbacher: Harrison's Principles of Internal Medicine; 14th Edition, 1998.
- 8) Edward L. Kaplan and Michael: Feigin & Cherry Textbook of Pediatric Infectious Diseases 4TH EDITION, VOLUME, 1, 1998.
- 9) Weatherall, Ledingham, Warrell; Oxford Textbook of Medicine; Oxford Publications third edition, 1996.

- 10) Abram S. Benenson (edit.) Control of Communicable Diseases Manual An Official report of the American Public Health Association; sixteenth edition, 1995.
- 11) Paul D. Hoeplich, M. Golin Jordan, Infectious Diseases, fifth edition , Lippencott Company, 1994.
- 12) Bernard D. Davis; Microbiology, fourth edition, 1990.
- 13) Sanchez - Sousa; Serological Diagnosis of Neurobrucellosis J-Clin-Pathol. 1990.
- 14) Mousa-AM; Neurological Complications of Brucellar Spondylitis; Actaneural - Scand. 1990 (Medline 1990)
- 15) Mousa-AM, Bahar-RH; Neurological Complications of Brucella Spondylitis; Acta-Neuroscand. 1990 Jan 81(1): 16-23
- 16) Mackie & MC Cartney; Practical Medical Microbiology, Thirteenth edition, 1989.
- 17) Alfred P. Fishman (edit.); Pulmonary Diseases and Disorders, Second edition, 1988.
- 18) E. Zowghi and A. Ebadi; Brucellosis in Camels in IRAN; Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz., 1988
- 19) A.B Christie, Infectious Diseases Epidemiology and Clinical Practice, Fourth edition, 1987
- 20) Abdoul Rahman M. Mousa, Saeed A Muhtaseb; Osteoarticular Complications of Brucellosis; a study of 169 cases; Reviews of Infectious Diseases Fol. 9 No.3 May-June 1987.
- 21) Manson's Tropical Diseases; PEC. Manson Bahr and D.R. Bell 19th edition, 1987.
- 22) Emilio Bouza, Manuel Garcia, Dela Torre; Brucellar Meningitis, Reviews of Infectious Diseases, Vol, 9 No. 4. July 1987.
- 23) Emilio Bouza; Brucella Meningitis; Review of Infectious Diseases Vol.9 No. 4, 1987.
- 24) Raad A. Shakir; Clinical Category of Neurobrucellosis; A Report of Brain (1987).

- 25) G. G. Strickland (editor); Clinics in Tropical Medicine and Communicable Diseases; Volume 1 NO, 1, 1986
- 26) Sir John Walton; Brain's Diseases of Nervous System; Oxford University Press; ninth edition, 1985.
- 27) Goodman and Gilman; The Pharmacological Basic of Therapeutics; seventh edition, 1985
- 28) E. Zowgi and A. Ebadi; Naturally Occurring Brucella Melitensis Infection in Cattle in IRAN Rev. Sci. Off. Int Epiz., 4(4), 811 - 814, 1985
- :29) J. Ariza, F. Gudiol, J. Valverde, R. Pallares; Brucellar Spondylitis a detailed analysis based on current findings; Rev. of Infectious Diseases, Vol. 7, no 5, September - October, 1985
- 30) Derek Robinson; Epidemiology and Community Control of Disease in Warm Climate Countries, second edition, Churchill Livingston, 1985.
- 31) S. D. Nosov; Infectious Diseases of Children; Mir Publishers, Moscow 1984.
- 32) Kenneth S. Warren and Adel A.F Mahmoud; Tropical and Geographical Medicine, 1984
- 33) A. Lysenko, Zoonoses Control: Colle Ction of Teaching Aids for International Training Course; Center of International Projects; Moscow 1982.
- 34) E. Zowghi and A. Ebadi; Typing of Brucella Strains Isolated in IRAN; Arch. Inst. Razi; 33, 109 - 114, 1982
- 35) S. S. Elberg; A Guide to the Diagnosis, Treatment ant Prevention of Human Brucellosis; WHO, VPH, 81.31 REV. 1981
- 36) Robert A Fishman, W. B.; Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System; Sanders, 1980
- 37) Wesley W. Spink; The Nature of Brucellosis; the University of Minnesota, 1976
- 38) G. G. Alton, Tois M. Jones and D. C. Pietz; Laboratory Techniques in Brucellosis; WHO, 1975.
- 39) Sarram, M., Feiz. J., Fruzandeh, and Gazanfarpour, P. Intrauterine Fetal Infection With Brucella Melitensis as a Possible Cause of Secpmd-Trimester Abortion, Am. J. Obstet. Gynecol., 119, 657-660 1974.

40) J. M. Feiz, H. Sabbaghian, F. Sohrabi; A Comparative Study of Therapy Aents Used for Treatment of Acute Brucellosis; The British JOUR- NAL of Clinical Practice , Vol. 27 No.11 1973.

41) Technical Report Series; Joint FAO/WHO Expert Committee on Brucellosis; fifth report, No. 464, 1971.

42) Samuel Baron, Medical Microbiology, third edition, 1991.

43) Vincent T. Devita; Helley Internal Medicine; Lip. Co. 1990.

۴۴ - اورنگ، احمد ؛ ندیم، ابوالحسن ؛ آتش، امیرهوشنگ : بررسی همه گیری شناسی موارد بروسلوز انسانی در اصفهان، سومین کنگره دامپزشکی ایران، نشریه الف، ۱۶۸۷ انستیتو تحقیقات بهداشتی، سال ۱۳۴۸ .

۴۵ - اعتمادی، مهدی ؛ پناهی، محمود ؛ اشرفی، حمید : تظاهرات عصبی تب مالت و گزارش یک مورد آن، مجله دانشکده پزشکی دانشگاه مشهد، شماره ۷ و ۸ صفحات ۵۱-۴۷ سال ۱۳۶۲ .

۴۶ - آقامحمدی، مصطفی : بررسی اپیدمیولوژی بیماران مبتلا به تب مالت بستری در بخش عفونی بیمارستان امام خمینی در سال‌های ۱۳۶۰-۱۳۵۵، پایان نامه جهت دریافت درجه MPH از دانشکده بهداشت دانشگاه تهران، سال ۱۳۶۰-۶۱ .

۴۷ - آقامحمدی، مصطفی : ارزیابی یافته‌های آزمایشگاهی یکصد و یازده بیمار بستری شده به علت بروسلوز در بخش عفونی بیمارستان امام خمینی تهران، پایان نامه جهت دریافت درجه تخصصی در رشته آزمایشگاه بالینی، دانشکده بهداشت دانشگاه تهران، سال تحصیلی ۱۳۶۲-۶۳

۴۸ - سهرابی، فریدون : بررسی اپیدمیولوژی تب مالت در اصفهان، پایان نامه جهت دریافت MPH از دانشکده بهداشت دانشگاه تهران، سال تحصیلی ۱۳۴۸-۴۹

۴۹ - هوشمند، بدخشان : وضعیت فعلی تب مالت در ایران، کتاب کنگره بروسلوز، دانشگاه علوم پزشکی شهر کرد ۱۳۷۱ .

۵۰ - حاتمی، حسین : موقعیت فعلی بروسلوز، در جهان و ایران، پایان نامه با همکاری استاد ارجمند جناب آقای دکتر هوشنگ ساغری، جهت دریافت دکترای تخصصی در رشته بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشگاه شهید بهشتی، سال ۱۳۶۶ .

- ۵۱ - حاتمی، حسین ؛ اعوانی، مهرداد ؛ رضایی، سیروس : گزارش مواردی از بروسلوز در استان کرمانشاه، در سال ۱۳۶۷، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه ۱۳۶۸.
- ۵۲ - فیض، جواد : بیماری بروسلوز، مجموعه کنفرانس‌های کنگره بیماری‌های عفونی کودکان، سال ۱۳۶۲، ضمیمه مجله دانشکده پزشکی مشهد .
- ۵۳ - رضایی، حمیدرضا ؛ اردهالی، صدرالدین ؛ خوارزمی، ارسلان ؛ معتمدی، سیده ؛ واردی، معصومه : اصول و تفسیر آزمایشات ایمونولوژی و سرولوژی، انتشارات دانشگاه شیراز، سال ۱۳۶۳ .
- ۵۴ - عبادی، عبدالله ؛ ذوقی، اسماعیل : روش‌های آزمایشگاهی استاندارد، برای تشخیص بروسلوز و سویه‌های بروسلائی، بخش بروسلوز انستیتو رازی، از انتشارات سازمان دامپزشکی کشور، شماره ۲۳ سال ۱۳۶۱ .
- ۵۵ - فیض، جواد : ابتلاء جنین به بروسلا ملیتنسیس و امکان سقط جنین و اختصاات بروسلوز، در کودکان، بروسلاوبروسلوزیس در انسان و حیوان، کتاب اولین کنگره بروسلوز در ایران، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، سال ۱۳۷۱ .
- ۵۶ - اورنگ، احمد ؛ نامجو، جلال ؛ سیدی رشتی، علی محمد : بررسی پراکندگی و میزان آلودگی بروسلوز انسان، در چند شهرستان استان خراسان، مجله طب عمومی سال هشتم.
- ۵۷ - لشگری زاده، رُزا : بررسی ویژگی‌های بالینی و اپیدمیولوژیک مبتلایان به بروسلوز بستری در بخش عفونی سینای کرمانشاه در سال ۱۳۶۸، پایان نامه با همکاری دکتر حسین حاتمی، مهر ماه ۱۳۶۹ .
- ۵۸ - صباغیان، حسین : بررسی اپیدمیولوژی بروسلوز در قم، مجله بهداشت ایران، سال دوم، شماره ۲ تابستان ۱۳۵۲ .
- ۵۹ - صباغیان، حسین ؛ غیاث‌الدین، حسین ؛ ابوالحسنی، محمود : انتشار جغرافیایی و بعضی از خصوصیات اپیدمیولوژیک بروسلوز در روستاهای اطراف اصفهان، مجله بهداشت ایران سال اول، شماره ۳ سال ۱۳۵۱ .
- ۶۰ - مقصودی، همت : بررسی بیماران مبتلا به آرتریت عفونی بستری در بیمارستان سینای کرمانشاه در سال ۱۳۶۹ با همکاری دکتر حسین حاتمی، پایان نامه جهت دریافت درجه دکترا، سال ۱۳۶۹ .
- ۶۱ - منیر، مادکور : بروسلوز، ترجمه دکتر دسته‌علی و دکتر منیری، با همکاری استاد بزرگوار، دکتر علیرضا یلدا، تهران ۱۳۷۱ .

۶۲ - منتظری، عباس ؛ پهلوان زاده، حسین ؛ مقدس پور، سید ابراهیم: گرفتاری سیستم اعصاب مرکزی در بیماران بروسلائی و بررسی ۱۲ مورد، مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، سال بیست و پنجم، شماره ۱۳ و ۱۴ .

۶۳ - نجفی، محمدرضا: بررسی عوارض عصبی ناشی از بروسلوز در ۲۵۳ مورد بیمار بستری در بیمارستان‌های تابعه دانشکده پزشکی اصفهان، شماره ۲۴۲۰

۶۴ - اعتمادی، مهدی ؛ پناهی، محمود ؛ اشرفی، حمید: تظاهرات عصبی تب مالت، مجله دانشگاه علوم پزشکی مشهد سال ۱۳۶۲ .

۶۵ - حاتمی، حسین ؛ آرودرا، گیند ؛ منصور، فیض الله: گزارش ۲۰ مورد مننژیت بروسلائی از غرب ایران و مقایسه آن با مواردی از مننژیت سلی و ویروسی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه سال ۱۳۷۱ .

۶۶ - حاتمی، حسین: مقالات اپیدمیولوژی بروسلوز، مننژیت بروسلائی، گزارش یک مورد کوری ناگهانی، گزارش یک مورد پنومونی و تفسیر تست‌های سرولوژیک بروسلوز، کتاب اولین کنگره بروسلوز در شهرکرد سال ۱۳۷۱ .

۶۷ - آزموده، محمد: گزارش آمار بیماری‌ها در ایران، اداره کل مبارزه با بیماری‌ها، سال ۱۳۷۱ .

۶۸ - شیخ ال‌رییس ابوعلی سینا: قانون در طب، کتاب اول، ترجمه عبدالرحمن شرفکندی، چاپ سروش، تهران ۱۳۶۲ .

۶۹ - ذوقی، اسماعیل ؛ عبادی، عبدالله: ارزشیابی واکسن S.۱۹- Reduce dose در گاوهای بالغ، مجله پژوهش و سازندگی، شماره ۱۵، سال چهارم ۱۳۷۱ .

۷۰ - حاتمی، حسین ؛ نامداری، هنگامه ؛ چشم براه، آذر: گزارش ۵۸ مورد بروسلوز در زنان حامله بستری در بخش عفونی سینای کرمانشاه، طی سال‌های ۱۳۷۳-۱۳۶۷، مجله بیماری‌های عفونی و گرمسیری، شماره دوم، سال اول، ۱۳۷۵ صفحات ۲۲-۳۰ ز

۷۱ - ذوقی، اسماعیل: سقط جنین ناشی از بروسلوز، کتاب چهارمین کنگره سراسری بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی تهران، سال ۱۳۷۲ .

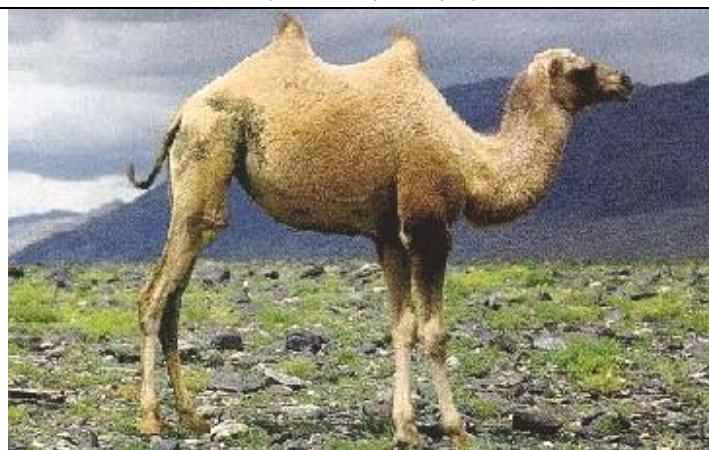
۷۲ - حاتمی، حسین: کتاب زایانه‌ای بروسلوز، حوزه معاونت پژوهشی وزارت بهداشت، ویرایش چهارم، سال ۱۳۷۸

آدرس کتاب زایانه‌ای بروسلوز در سایت اینترنت معاونت تحقیقات و فناوری وزارت بهداشت:

<http://www.elib.hbi.ir/persian/library.htm>



گاو: یکی از مخازن طبیعی بروسلاها



شتر: یکی از مخازن طبیعی بروسلاها