

# بررسی اپیدمیولوژیک، بالینی، تشخیصی و درمانی ۵۰۵ بیمار مبتلا به بروسلوزیس

دکتر محبوبه حاجی عبدالباقی، عضو هیأت علمی گروه عفونی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر مهرناز رسولی نژاد، عضو هیأت علمی گروه عفونی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
محمد رضا یعقوب زاده  
بهرام لوطی شاهرخ

## Epidemiological, Clinical, Diagnostic and Therapeutic Survey in 505 Cases With Brucellosis ABSTRACT

Brucellosis is an Endemic disease in IRAN with variety of clinical manifestation. Special characteristics of clinical diagnosis and Treatment Issues may cause some problems in management of patients.

In this descriptive study 505 patients with Brucellosis retrospectively were evaluated from clinical point of view, Lab exams and Therapeutic Issues for 10 years (1990 to 1999).

From 505 patients, 321 cases were male and 184 were female. 42.7 percent of cases were in age group of 10 to 30 years. Ingestion of un-pasteurized dairy products was detected in (66.7 percent) and 31.86 percent of cases were sheep herders. The most common symptoms and signs were fever (65 percent), sweating (61 percent), arthritis (30.09 percent), sacroilitis (21.5 percent), orchitis (8.2 percent), spondylitis (2-3 percent) and Endocarditis (1.18). In this survey Blood culture for Brucella melitensis became positive in 48.5 percent and Bone marrow in 61 percent. Standard tube agglutination was positive in 96 percent ( $\geq 1/80$ ). Doxycyclin plus Rifampin was the most common Regimen we used (37.8 percent). 4 patients died, but just one of those was directly because of Brucella Endocarditis. In this article we have discussed about some interesting cases as well.

**Key Words:** Brucellosis; Neurobrucellosis; Endocarditis; Blood culture; Brucella Melitensis; Agglutination

## چکیده

بروسلوزیس بیماری بومی کشور ماست و تظاهرات بالینی متنوعی دارد که ویژگیهای خاص بالینی، تشخیصی و درمانی آن می تواند مشکلاتی در اداره بیماران برای پزشکان ایجاد نماید. از طرفی شرایط جغرافیایی کشور ما و مسأله نیاز به دامپروری و کشاورزی، کنترل این بیماری در دام را با مشکل مواجه می نماید.

در این بررسی توصیفی، ۵۰۵ بیمار مبتلا به بروسلوزیس به صورت گذشته نگر در طی ۱۰ سال (فروردین ۶۹ لغایت فروردین ۷۸) از نظر علائم بالینی، آزمایشگاهی و ویژگیهای درمانی مورد مطالعه قرار گرفتند.

از بین بیماران مورد بررسی، ۳۲۱ نفر (۶۳/۳ درصد) مرد و ۱۸۴ نفر (۳۶/۷ درصد) زن بودند. حداکثر فراوانی بیماری در دهه دوم و سوم عمر (۴۲/۷ درصد) و دامداری و کشاورزی شغل غالب بیماران بود (۳۱/۸۸ درصد). راه انتقال در اکثر موارد (۶۶/۷ درصد) مصرف لبنیات غیر پاستوریزه بود. تب (۶۵ درصد) و تعریق ۶۱ درصد بیشترین علائم بیماران و آرتریت محیطی (۳۰/۰۹ درصد)، ساکروایلایت (۵/۲۱ درصد)، اپیدیدیموارکیت (۸/۲ درصد)، اسپوندیلیت (۲/۳ درصد) و آندوکاردیت (۱/۱۸ درصد) شایعترین چهره های بالینی بیماران بود. در این بررسی کشت خون مثبت از نظر بروسلا ملی تن سپس در ۴۸/۵ درصد و کشت مغز استخوان مثبت در (۶۱ درصد) بیماران بدست آمد. تست رایب با تیتراژ  $\geq 1/80$  در ۹۶ درصد بیماران مثبت

آلوده به درجات کمتر (۸) و همینطور استنشاق ذرات حاوی ارگانسیم در آزمایشگاه و محل نگهداری حیوانات و بعنوان یک اسلحه جنگی (بیوتروریسم) به انسان منتقل می شود (۹)، پاشیده شدن ترشحات به ملتحمه و فرو رفتن سر سوزن آلوده (در جریان واکسیناسیون حیوانات و یا در آزمایشگاه) نیز موجب آلودگی انسان شده است (۱۰-۷). حداقل دوز آلوده کننده خوراکی ملی تن سیس ۵۰۰۰ و دوز استنشاقی ۱۳۰۰ ارگانسیم می باشد (۱۱).

بروسلا از انسان به انسان نیز بندرت منتقل می شود که این پدیده از راه انتقال خون، پیوند مغز استخوان، سوزن مشترک در معتادان صورت می گیرد، انتقال داخل رحمی از راه جفت نیز وجود دارد و در بررسی دکتر ذوقی و همکاران از ۶۷ جنین سقط شده و جفت، یک مورد بروسلا ملی تن سیس جدا شد که در مادر نیز سرولوژی مثبت (رایت ۱/۳۲۰) و سابقه ۲ بار سقط وجود داشت (۱۳، ۱۲).

انتقال از طریق شیر مادر نیز وجود دارد، در بررسی ۳۰ نمونه شیر مادران مبتلا به بروسلوز، ۷ مورد مثبت وجود داشته است (۱۱) تماس جنسی هم در گزارشات محدودی سبب انتقال بیماری در مرحله حاد عفونت شده است (۱۴).

شرایط جغرافیایی ایران به گونه ای است که دامپروری، دامداری جز لاینفک زندگی روستائیان و عشایر و کشاورزان بوده و بعلت تماس با دام بخصوص گوسفند و بز بعنوان حیوانات غالب روستایی (بیش از ۷۰ میلیون رأس) در خطر ابتلا به بیماری هستند و از طرفی استفاده عموم مردم چه شهری و چه روستایی از فراورده های لبنی غیرپاستوریزه کل جامعه را در معرض خطر قرار می دهد، بعلاوه در کارگران کشتارگاهها، فصابان، دامپزشکان، پرسنل آزمایشگاه و غیره بروسلا بعنوان بیماری شغلی مطرح است (۱۱-۱۵).

بر اساس آمار اداره مبارزه با بیماریهای واگیردار سالیانه حدود ۵۰ هزار مورد بروسلا گزارش می شود و در اکثر استانهای کشور آلودگی به درجات مختلف از ۳/۵ تا ۱۰/۵ در هزار در استانهای مرکزی، لرستان، یزد چهارمحال بختیاری و کمتر از ۰/۵ در هزار (کمترین شیوع) در تهران، کردستان، گیلان و زنجان متغیر می باشد و سایر استانها بین این دو طیف قرار دارند.

گردید و رژیم ریغامپین و داکسی سیکلین بیشترین رژیم مورد استفاده و در ۳۷/۸ درصد بیماران اجرا شده بود. در ۴ مورد مرگ رخ داد که یک مورد مستقیماً ناشی از آندوکاردیت بروسلا بود. در این مقاله شرح حال مختصری از بیماران جالب که در طی این مدت بستری شده اند هم آورده شده است.

## مقدمه

بروسلوزیس یک بیماری سیستمیک با تظاهرات بالینی بسیار متنوع است، به طوری که Simpson درباره آن گفته: «هیچ بیماری به استثناء سیفیلیس و سل، از نظر تظاهرات بالینی متنوع تر از بروسلوز نیست» (۱) این بیماری مشترک بین انسان و حیوانات اهلی میباشد و عامل بیماری کوکوباسیل گرم منفی داخل سلولی به نام بروسلا است که بعلت ۳ نوع مهم به اسامی "بروسلا بورتوس"، "بروسلا ملی تن سیس" و "بروسلا سونیس" ایجاد می شود. بروسلا کائیس نیز بندرت انسان را مبتلا می کند و عامل بیماری سگ است. بروسلانوتومه در موش و بروسلایوس در گوسفند نیز از گونه های دیگر بروسلاها هستند که موارد انسانی با آنان گزارش نشده است، حیواناتی که به ترتیب در ۳ نوع مهم بروسلا مبتلا می شوند عبارتند از: گاو، گوسفند، بز و شتر و خوک (۲).

سالانه ۵۰۰ هزار بیمار مبتلا به بروسلوز در دنیا گزارش می شود و عده ای از مؤلفین حدس می زنند که در ازای هر مورد ثابت شده بروسلا ۲۶ مورد تشخیص داده نشده وجود دارد که گزارش نمی شود (۵، ۴، ۳).

در بسیاری از کشورهای دنیا بروسلوز رو به کاهش رفته و این موفقیت با کنترل بیماری در حیوانات و بهداشت محصولات لبنی بدست آمده است بهر حال هنوز این بیماری یکی از مشکلات اقتصادی، بهداشتی مطرح در بسیاری از نقاط دنیا از جمله خاورمیانه، اسپانیا، یونان، ترکیه، مکزیک، هند، پرو و غیره می باشد (۶، ۷) و صدمات اقتصادی ناشی از این بیماری در دامها نه تنها منجر به سقط جنین، کاهش وزن و شیر می شود، بلکه تأثیر مهمی در تجارت بین المللی فراورده های دامی دولتها دارد. این بیماری معمولاً از راه تماس مستقیم با حیوان آلوده و یا از راه خوردن شیر و فراورده های شیری غیرپاستوریزه و گوشت

آزمایشات مربوطه، تست رایت و YME و کومبس رایت، کشت خون و مغز استخوان و رژیم های درمانی و میزان مرگ و میر مطالعه گردیدند. کلیه کشتهها در محیط کاستانیدا (Castaneda) انجام شده بود و در غیر این صورت حداقل ۴ هفته نگهداری شده بود کلیه اطلاعات مذکور در فرم مخصوص ثبت شده و سپس مورد بررسی قرار گرفت.

## یافته ها

از مجموع ۵۰۵ بیمار بررسی شده ۳۲۱ نفر (۶۳/۳ درصد) مرد و ۱۸۴ نفر (۳۶/۴ درصد) زن بودند. حداقل سن بیماران ۴ ماه و حداکثر سن آنان ۸۲ سال بود ۱۰ بیمار (۵/۰۵ درصد) زیر یکسال بودند و حداکثر فراوانی در دو دهه دوم و سوم عمر، شامل ۲۱۶ نفر (۴۲/۷ درصد) بود.

از نظر شغلی ۱۷۳ بیمار (۳۴/۲۵ درصد) مشاغلی داشتند که در آن تماس مستقیم با دام داشته که شامل کشاورز و دامدار ۱۶۱ نفر (۳۱/۸۸ درصد) دامپزشک، ۶ نفر (۱/۱۸ درصد) و کارگر کشتارگاه ۳ نفر (۰/۵۶ درصد) و قصاب ۳ نفر (۰/۵۶ درصد) و در بقیه (۶۶/۰۲ درصد) ۳۳۲ نفر تماس مستقیم با حیوان وجود نداشت.

مصرف لبنیات غیرپاستوریزه بخصوص پنیر در ۳۳۷ نفر (۶۶/۷ درصد) وجود داشت در ۷۱ بیمار (۱۴/۰۶ درصد) ابتلا قبلی به بروسلوز و در ۵۶ نفر (۱۱/۰۸ درصد) سابقه خانوادگی بیماری مشاهده شد.

۲۰۵ نفر (۴۰/۵ درصد) ساکن روستا و بقیه ساکن مناطق شهری بودند. ۳۵۰ نفر (۶۹ درصد) از استان تهران و اطراف آن و بقیه از سایر استانها بودند، بیشترین تعداد بعد از استان تهران مربوط به استان قم ۲۳ نفر (۴/۵ درصد) استان قزوین ۲۰ نفر (۳/۹ درصد) استان مرکزی ۱۳ نفر (۲/۵ درصد) و زنجان ۱۰ نفر (۱/۹ درصد) و از سایر استانها مانند سمنان و باختران، خوزستان، آذربایجان، اصفهان، کرمان، گیلان، همدان، بوشهر هر کدام زیر ۱۰ نفر مراجعه داشتند. از نظر تحصیلات ۱۲۷ نفر (۱/۱ درصد) ۲۵ دیپلم و بالاتر و ۲۰۵ نفر (۴۰/۵ درصد) زیر دیپلم و ابتدایی و بقیه ۱۷۳ نفر (۳۴/۹ درصد) بی سواد بودند.

شکایات بالینی و نشانه های بیماران در جدول ۱ خلاصه گردیده است شایعترین شکایت تب (بیش از ۳۷/۸) ۳۲۸ نفر (۶۵ درصد) و سپس به ترتیب تعریق بی اشتهایی، آرتراژی، لرز،

بروسلوزیس در ایران یک بیماری بومی است که اساساً بعزت بروسلا ملی تن سیس ایجاد می شود (۱۶) در مطالعات صباغیان و ندیم و همکاران نشان داده شده است که انتقال در نواحی روستایی از راه مستقیم و غیرمستقیم سبب بیماری می شود و در مناطق شهری مصرف لبنیات غیرپاستوریزه راه اصلی آلودگی است (۱۷).

در انسان بروسلا می تواند بصورت بیماری تب دار بدون علائم اختصاصی تظاهر یابد ولی عفونتهای موضعی هر ارگانی، بخصوص استخوان (۱۸) CNS (۱۹) ریه (۲۰) بیضه، پروستات (۲۱-۴) کبد، طحال، کیسه صفرا، قلب، پوست و غیره (۴) را درگیر می نماید.

نظر به اهمیت این بیماری بومی و تنوع بالینی و مشکلات تشخیصی و درمانی بر آن شدیم که در طی مدت ۱۰ سال موارد بیماران بروسلوز بستری در بیمارستان امام خمینی (ره) را بررسی نماییم و جنبه های مختلف اپیدمیولوژیک، بالینی، ویژگیهای تشخیصی و درمانی آنها مورد مطالعه قرار دهیم تا شاید قدم کوچکی در شناخت بهتر بیماری و تشخیص زودرس، درمان، پیشگیری و کنترل آن برداریم.

## مواد و روشها

در این بررسی که بصورت گزارش موارد (Case series) در توصیفی می باشد، پرونده ۵۰۵ بیمار که تحت عنوان بروسلوزیس در مجتمع بیمارستانی امام خمینی از فروردین سال ۱۳۶۹ لغایت فروردین سال ۱۳۷۸ بستری گردیده بودند مطالعه شده است.

تشخیص بروسلوزیس بر اساس کشت و تستهای سرولوژیک بوده است. کشت خون و مغز استخوان مثبت و آزمایش سروآگلوتیناسیون استاندارد با عیار  $\geq 1/80$  یا آزمایش دو مرکاپتواناتول (۲ ME) با عیار  $\geq 1/40$  یا در صورت وجود علائم بالینی مثبت تلقی می شدند، در مواردی که تست رایت منفی بود، کومبس رایت با عیار  $\geq 1/40$  یا تأیید تشخیص بروسلوزیس بود و بیماران مورد بررسی قرار می گرفتند.

مجموعه بیماران مذکور از لحاظ متغیرهای سن و جنس محل زندگی، شغل، سطح سواد، سابقه بیماری فردی یا خانوادگی، طول مدت بیماری، راه ابتلا، علائم و نشانه ها

۵۸ درصد بود. ۷۰ درصد بیماران با اسپوندیلیت بیش از ۵۰ سال سن داشتند، ساکروایلایت در ۲۰ درصد بیماران و بعد از آن شایعترین مفصل مبتلایان ۱۶ درصد، زانو ۱۳ درصد مچ پا ۲ درصد و آرنج ۱ درصد دیده شد.

متوسط مدت بیماری از زمان شروع تا تشخیص بطور کلی ۶۳ روز بود که با توجه به چهره های گوناگون بالینی، میانگین این زمان در اسپوندیلیت بیشترین (۶۵ روز) و در آندوکاردیت کمترین روز (۲۱ روز) بوده است، در مواردی مانند ساکروایلایت و اپیدیمیوارکیت این زمان تا ۷۳۰ روز نیز می رسیده است و نشانه ازمان بیشتر بیماری در این موارد (اسپوندیریت، ارکیت، ساکروایلایت، آرتريت) می باشد (جدول ۳). علایم آزمایشگاهی غیراختصاصی به صورت لکوسیتوز (بیش از ۱۰ هزار) در ۷۰ مورد (۱۳/۸ درصد)، لکونی (کمتر از ۴۰۰۰ در میلیتر مکعب) ۲۱۴ (۴۲ درصد) و بقیه فرمول طبیعی داشتند ۲۲۱ نفر (۴۴/۲ درصد). کم خونی (هموگلوبین کمتر از ۱۲ گرم در لیتر) در ۲۷۵ نفر (۵۴/۴ درصد)، ترومبوسیتونی (کمتر از ۱۰۰ هزار) در ۱۱۱ نفر (۲۱/۹ درصد) و پان سیتونی در ۷۰ نفر (۱۳/۸ درصد) مشاهده شد. بیشترین موارد کم خونی در آندوکاردیت و بروسلوزیس بدون کانون بوده است. حداقل سرعت رسوب گلبولهای فرمز ۲۵ میلیتر در ساعت و حداکثر آن ۱۳۵ میلیتر و متوسط آن ۴۴ میلیتر در ساعت بوده است.

جدول ۲- فراوانی چهره های بالینی و متوسط سن در ۵۰۵ بیمار مبتلا به بروسلوزیس بستری در مجتمع بیمارستانی امام خمینی(ره)

چهره بالینی	فراوانی	درصد	متوسط سن	انحراف معیار
آرتريت محیطی	۱۵۲	۳۰/۰۹	۳۱/۲۲	۲۰/۲۴
بروسلوز بدون کانون	۱۰۹	۲۱/۵	۳۳/۹۱	۲۰/۴۱
ساکروایلایت	۱۰۱	۲۰	۳۵/۲۹	۱۹/۸۵
درگیری ارگانهای متعدد	۶۲	۱۲/۲۷	۳۸/۱۴	۲۰/۸۲
اپیدیمیوارکیت	۴۲	۸/۲۰	۴۴/۲۲	۱۸/۴۱
نوروبروسلوزیس	۲۱	۴/۱۵	۴۲/۹۲	۲۱/۸
اسپوندیلیت	۱۲	۲/۳۷	۵۴/۸	۱۶/۱۱
آندوکاردیت	۶	۱/۱۸	۴۸/۷۵	۲۳/۱۱

سردرد، میالژی، کمردرد، می باشد (فراوانی و درصد در جدول ۱ نوشته شده است). بزرگی کبد ۱۲۴ نفر (۴۲ درصد) و بزرگی طحال ۱۷۱ نفر (۳۴ درصد) بود نشانه های مهم دیگر به ترتیب شیوع آرتريت (مفاصل محیطی)، ساکروایلایت، لنفادنوپاتی و اپیدیمیوارکیت، می باشد.

چهره های مختلف بالینی بروسلوزیس در بیماران مورد مطالعه تعیین گردید و سپس بر اساس سن و طول مدت بیماری بطور جداگانه مشخص گردیده است که در جداول ۲ و ۳ مشاهده می گردد. شایعترین اشکال بالینی به ترتیب عبارت بودند از: آرتريت مفاصل محیطی، ساکروایلایت، بروسلوزیس بدون کانون خاص، بروسلوز با درگیری ارگانهای متعدد، اپیدیمیوارکیت، نوروبروسلوزیس، اسپوندیلیت و آندوکاردیت.

جدول ۱- فراوانی علایم و نشانه های بالینی در ۵۰۵ بیمار مبتلا به بروسلوز بستری در مجتمع بیمارستانی امام خمینی(ره)

شکایات و نشانه های بالینی	تعداد	درصد
تب بیش از ۳۷/۸°	۳۲۸	۶۵
تعریق	۳۰۸	۶۱
بی اشتها	۲۸۶	۵۶/۵
آرتراژی	۲۷۷	۵۵
لرز	۲۵۲	۴۹/۹
سردرد	۱۸۴	۳۶/۵
میالژی	۱۲۳	۲۴/۵
کمردرد	۱۱۸	۲۳
سرفه	۴۵	۸/۹
استفراغ	۴۳	۸/۵
اسهال	۳۰	۵/۹
بزرگی کبد	۲۱۴	۴۲
بزرگی طحال	۱۷۱	۳۴
آرتريت مفاصل محیطی	۱۵۲	۳۰
ساکروایلایت	۱۰۱	۲۰
لنف آدنوپاتی	۵۰	۵/۹
* اپیدیمیوارکیت	۴۲	۱۳

\* فقط در مردان بوده است.

درگیری مفاصل محیطی بیشتر در زیر ۳۵ سال (۵۴/۱ درصد) و ابتلای ساکروایلایت در محدوده ۵۵-۱۵ سال حدود

در ۳۳۲ نفر (۶۵/۷ درصد) تست دو مرکاپتواتانول انجام شده بود که در همه موارد  $\geq 1/40$  بود و بالاترین آن  $1/2560$  گزارش شده بود که این تیتراژ در ۱۹ بیمار (۳/۷ درصد) مشاهده شد.

حداقل زمان بستری بیماران ۳ روز و حداکثر آن ۶۰ روز بوده است ۳۷ درصد بین ۱۰-۳۰ روز، ۴۱ درصد بین ۲۰-۱۰۰ روز، ۱۴ درصد بین ۳۰-۲۰۰ روز، ۵ درصد بین ۴۰-۳۰۰ روز و ۱ درصد بین ۵۰-۴۰۰ روز و ۲ درصد و ۵۰-۶۰ روز بستری بودند.

جدول ۴- فراوانی و درصد کشت خون مثبت در تظاهرات بالینی مختلف ۵۰۵ بیمار مبتلا به بروسلوزیس بستری در مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)

چهره بالینی	فراوانی کشت مثبت	درصد
آرتریت محیطی	۲۹	۱۹/۰۶
ساکروایلیت	۱۸	۱۷/۸
اسپوندیلیت	۵	۴/۱
اپیدیموارکت	۶	۱۴/۲۸
آندوکاردیت	۴	۶/۶
نوروبروسلوزیس	۷	۳/۳
بروسلوزیس بدون کانون	۲۸	۳۴/۸
درگیری چند ارگان	۲۴	۲۸/۷
جمع	۱۳۱	۴۸/۵

درمانهای انجام شده بصورت رژیمهای مختلف صورت گرفته بود (جدول ۵) رژیم درمانی شماره ۳ (ریفامپین + داکسی سیکلین) در ۳۷/۸ درصد موارد و بیش از بقیه رژیمها بکار برده شده بود.

همه بیماران آندوکاردیتی رژیم شماره ۱ (جتتامایسین + داکسی سیکلین + ریفامپین) دریافت نموده بودند.

در ۴ مورد مرگ اتفاق افتاد که در ۱ مورد آمبولی هموراژیک مغزی ناشی از آندوکاردیت بروسلائی و مورد دیگر خونریزی گوارشی و ۲ مورد دیگر بعلت آنسفالوپاتی کبدی و نارسایی کلیه بودند و تنها در مورد اول علت مرگ مستقیماً بروسلوزیس بود. ۶ خانم حامله بستری و تحت درمان قرار گرفته مرخص شدند، این خانمها سقط و زایمان زودرس نداشتند.

جدول ۳- متوسط و تغییرات طول مدت بیماری (شروع علائم تا تشخیص) در تظاهرات گوناگون بالینی ۵۰۵ بیمار مبتلا به بروسلوزیس بستری در مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)

چهره بالینی	مدت	میانگین	کمترین	بیشترین	انحراف معیار
آرتریت محیطی	۴۸	۷	۵۴۶	۷۸/۷۰	
ساکروایلیت	۸۸	۲۱	۷۳۰	۱۰۷/۲۲	
اسپوندیلیت	۱۶۵	۴۲	۵۴۶	۲۱۳/۵	
اپیدیموارکت	۴۳	۲۰	۷۲۰	۱۲۲/۴۳	
آندوکاردیت	۲۱	۷	۴۲	۱۳/۴۴	
نوروبروسلوزیس	۳۲	۳	۱۶۸	۴۰/۷۳	
بروسلوز بدون کانون	۶۴	۱۴	۴۵۶	۸۲/۸۶	

بطور کلی در ۲۰۴ نفر (۴۰/۳ درصد) بروسلا از راه کشت بدست آمد. کشت خون در ۲۴۵ بیمار (۴۸/۵ درصد) انجام شده بود که در ۱۳۱ نفر (۵۳ درصد) مثبت گزارش شد، در جدول ۴ به تفکیک چهره های بالینی آورده شده است، بیشترین فراوانی کشت خون مثبت مربوط به آندوکاردیت (۶۶ درصد) و کمترین آن در اپیدیمیت (۱۴/۲۸ درصد) بود. کشت مغز استخوان در ۱۲۱ نفر (۲۳ درصد) انجام شده بود که در ۷۳ مورد (۶۱ درصد) مثبت بود. هرچه بیماری بطرف ازمان می رود میزان کشت مثبت خون کمتر می شود بطوری که در موارد کمتر از ۳ ماه کشت خون در ۵۶ درصد و در بیش از ۳ ماه تا حدود یکسال در

۳۰/۷ درصد و در بیش از یکسال در ۲۰ درصد مثبت بود، ولی در نتایج کشت مغز استخوان تغییر چندانی در مراحل حاد (کمتر از ۳ ماه) ۶۰/۸ درصد، تحت حاد (۱۲-۳ ماه) ۴۲/۵ درصد و مزمن (بیش از ۱۲ ماه) ۶۰ درصد مشاهده نشد. تست رایت در همه بیماران انجام شده که با تیتراژ  $1/160$  در ۴۴۹ نفر (۸۹ درصد) و با تیتراژ  $1/80$  در ۴۸۴ (۹۶ درصد) نفر مثبت بود بالاترین تیتراژ انجام شده  $1/5120$  بود تیتراژ بالاتر از  $1/640$  در ۲۰۰ مورد (۳۹/۶ درصد) مشاهده گردید.

تیتراژ  $1/80$  و یا بالاتر در ۳۶ درصد بیماران با بروسلوز بدون کانون لوکالیزه، و ۵۱ درصد در اسپوندیلیت و ۴۳ درصد در اپیدیموارکت وجود داشت.

تست کومیس رایت در ۲۹۱ نفر انجام شده بود که در ۵۷/۱ درصد تیتراژ  $1/80$  و در ۱۳ درصد تیتراژ آن  $1/40$  بود.

۲۴،۲۳،۲۲،۳). این فرونی شاید تا حدی به مشاغل خاص آقایان در ارتباط با بیماری مربوط باشد. بررسی سن بیماران نشان داد که تنها حدود ۵ درصد بیماران زیر یکسال بودند و بیشترین فراوانی در دهه دوم و سوم (۴۲/۷ درصد) بود. بروسلا اورتوس در بچه ها شایع نیست ولی نوع ملی تن سیس در بچه ها شیوع بیشتری دارد (۷). در صورت ابتلا در بچه ها می تواند بیماری شدید باشد.

در بررسی از کویت در سال ۱۹۸۹ که ۶ سال بطور انجامید ۱۱۰۰ کودک با بروسلا مطالعه شدند که متوسط سن آنها ۶/۸ سال بود و در ۴۵ درصد کشت مثبت بروسلا ملی تن سیس داشتند و در ۳ نوزاد مبتلا به بروسلا ملی تن سیس بیوتیپ ۱ مادر آنان در طی حاملگی بیمار بوده اند (۷).

مصرف لبنیات آلوده بخصوص پنیر یک راه مهم انتقال بروسلاست (۲۶،۲۴،۲۳،۲۲).

در پنیر بدون نمک ارگانسیم تا حدود ۲/۵ تا ۳ ماه زنده می ماند، در کره حتی در صورت یخ زدن حدود ۴ ماه برای از بین رفتن بروسلا وقت لازم است، در بستنی تا یک ماه بروسلا زنده می ماند. در بیماران ما ۶۶/۷ درصد سابقه مصرف لبنیات محلی غیر پاستوریزه داشتند، در مطالعه ای از اسپانیا و کویت ۵۰ تا ۷۷ درصد مصرف لبنیات غیر مطمئن وجود داشت (۲۳،۲۴،۲۲) که البته در این عده سابقه تماس با حیوان نیز وجود داشت در مطالعه دیگری از ایران ۷۱ درصد سابقه تماس با حیوان و مصرف لبنیات غیر پاستوریزه داشتند (۲۵).

۴۰/۵ درصد بیماران ساکن روستا بودند که مشابه مطالعه اسپانیاست (۲۴) با توجه به اینکه اکثر بیماران شهرتشین بودند نقش مصرف لبنیات غیر پاستوریزه اهمیت می یابد.

مهمترین شکایت بالینی در ۵۰۵ بیمار به ترتیب تب، تعریق، لرز، بی اشتها و درد مفاصل بوده است که گرچه در مطالعات مختلف انجام شده (۲۲،۲۳،۲۴،۲۵،۲۶) این ترتیب حفظ شده است ولی شیوع فراوانی آن بیشتر بوده است. مثلا تب در اکثر مطالعات ۹۳ تا ۹۷ درصد وجود داشته است در حالیکه در بررسی ما ۶۵ درصد بیماران تب داشته اند.

(۲۳،۲۴،۲۸،۲۲) در یک مطالعه که ۱۸ بیمار نوروبروسلوزیس را گزارش نموده است ۶۶ درصد تب داشته اند (۲۷) و در بررسی که دکتر ثمر انجام داده است تب در ۹۱/۵ درصد بیماران وجود داشته است (۲۵). علت این تفاوت

جدول ۵ - فراوانی رژیم های درمانی مورد استفاده در ۵۰۵ بیمار مبتلا به بروسلوزیس بستری در مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)

رژیم های درمانی	فراوانی درصد
۱- چنتاسامین+داکسی سیکلین+ریفامپین	۲۰
۲- چنتاماسین+کوتریموکسازول+ریفامپین	۶۰
۳- ریفامپین+داکسی سیکلین	۱۹۱
۴- کوتریموکسازول+ریفامپین	۹۶
۵-۶- تراسیکلین یا داکسی سیکلین+استرپتوماسین	۲۴
۷- کوتریموکسازول+داکسی سیکلین+ریفامپین	۷۴
۸- داکسی سیکلین+کوتریموکسازول+چنتاماسین	۲۰

## بحث

بروسلوزیس انسانی اساساً بیماری با نشانهات گوناگون بالینی است و همین تنوع باعث می شود که در بسیاری از موارد، ما پزشکان به فکر آن نبوده و برای مدت ها تشخیص آن در پرده ابهام بماند و برخوردهای نامناسبی از قبیل جراحی و درمانهای غیر اختصاصی و داروهای آرامش بخش و نظیر آن در مورد بیمار بشود.

از طرفی راههای انتقال متنوع و دوام ارگانسیم در طبیعت و استمرار آن در حیوانات باعث می شود که در پیشگیری و کنترل آن نیز با موانع مواجه شویم، مطالعات نشان داده است که این باکتری در آب از ۱ روز تا ۲ ماه و در خاک مرطوب تا ۲/۵ ماه و در کود از چندین روز تا ۲/۵ سال زنده بماند و این دوام ارگانسیم در طبیعت به استمرار چرخه زندگی آن در حیوان کمک نموده و در رابطه با انسان آنرا بعنوان بیماری شغلی در نظر می آورد (۲ - ف). در بررسی حاضر ۱۷۳ بیمار (۳۴/۲۵) مشاغلی داشته که ارتباط مستقیم با دام داشتند و ۹۲ درصد این گروه کشاورز و دامدار بودند البته در این گروه راه انتقال نه تنها تماس با حیوان و طبیعت و محیط آمده است بلکه خوردن لبنیات غیرپاستوریزه نیز اهمیت ویژه دارد. در مطالعه ای از کویت ۲۲ درصد بیماران تماس شغلی داشتند (۲۲) و در مطالعه دیگری از ایران ۱۵ درصد کشاورز بودند (۱۲).

در مطالعه ما ۶۳/۵ درصد بیماران مرد بودند، در اکثریت مطالعات، فراوانی بیشتری در جنس مذکر مشاهده می شود ( )



درگیری ساکروایلیاک ۵۸ درصد در محدوده ۱۵-۵۵ سال بوده است. در مطالعه مانتور از کویت نیز شایعترین مفصل ساکروایلیاک بوده است (با شیوع ۲۴ درصد) که با مطالعه ما از لحاظ شیوع (۲۰ درصد) همخوانی دارد. در اکثر بررسیها ساکروایلیاک شایع ترین بوده است. در بچه ها شایعترین مفاصل درگیر زانو و ران هستند (۳۰).

آرتریت بروسلائی با دو مکانیسم واکنشی و یا عفونی اتفاق می افتد که در فرم عفونی کشت مایع مفصل مثبت می شود (۳۱) آرتریت بروسلائی ممکن است با تب روماتیسمال، لوپوس، و منوآرتریت بروسلائی با سل و آرتریت چرکی در افتراق قرار گیرد (۲۲) در بیماران ما دو دختر ۳ و ۱۰ ساله با آرتریت ران راست و تب حدود ۳۸° مراجعه داشته اند که در مایع مفصل و خون آنها بروسلا ملی تن سیس رشد نموده بروسلا در ۵۰ درصد موارد از کشت مایع مفصل جدا می شود (۲۸) در بررسی مایع مفصل تعداد گلبولهای سفید از ۴۰۰۰ تا ۴۰۰۰۰ در میلیمتر مکعب معتبر است و تا ۶۰٪ آن چند هسته ای می باشد. در بعضی مطالعات افزایش تک هسته ای ها دیده شده است (۲۲) در یک بررسی از ۱۳ مورد ۱۲ نفر رایت مثبت در مایع مفصل داشته اند (۲۲). اسپوندیلیت بروسلائی در مطالعه ما در ۲/۳ درصد مشاهده گردید که در ۴۱ درصد آنها کشت خون مثبت گردید. معمولاً ضایعه از صفحه انتهایی فوقانی جسم مهره شروع می شود که ناحیه پرخونی است و سپس کل مهره و دیسک را گرفتار می سازد و به مهره مجاور گسترش می یابد آبسه پاراورتبرال و تظاهرات مشابه مال دیویوت در اسپوندیلیت بروسلائی مشاهده می شود. در بیماران ما در ۷۰ درصد موارد سن بالاتر از ۵۰ سال بود که در بررسی اخیر از کویت نیز تأکید شده است (۳۲).

در بیماران بررسی شده یک مورد دختر خانم ۱۹ ساله چاق با سابقه ضربه و تصادف از حدود ۴ سال پیش بعلت کمردرد شدید مراجعه نمود که بعد از انجام (Magnetic Resonance Imaging) MRI آبسه پاراورتبرال دوطرفه و درگیری مهره های دوم و سوم کمری مشخص شد. علاوه بر درمان طبی بعلت عوارض عصبی و فلج که متعاقباً پیش آمد جراحی ترمیمی مهره ها نیز انجام شد مورد دیگر بیمار ۵۵ ساله ای بعلت درد گردن و کوادری پلزی بود که با تشخیص دیسک لامینکتومی شده ولی بهبودی نمی یابد و در مراجعه

روشن نیست شاید مسأله حاد بودن بیماری نقش داشته باشد که در بررسی ما کمتر از نیمی از موارد بصورت تحت حاد بوده اند و در مطالعات دیگر بین ۶۰ تا ۷۰ درصد موارد حاد بوده اند (۲۲، ۲۵).

علائم بالینی در بروسلوزیس غیراختصاصی و شبیه سایر بیماریهای تب دار است دوره کمون بیماری از ۳ هفته تا ماهها می تواند متغیر باشد. شایعترین علائم تب، لرز، تعریق، سردرد، درد عضلات، بی اشتهایی، درد مفاصل و پشت، کاهش وزن، بیوست، گلودرد و سرفه خشک است. در معاینات بالینی هم نکات قابل توجهی وجود ندارد و بیماران معمولاً خوب بنظر می رسند بهر حال در بعضی موارد سخت و شدید شده و رنگ پریدگی، لنف آدنوپاتی بزرگی کبد و طحال، تورم مفصل، تورم بیضه، بنورات جلدی، منتزیت، سوفل قلبی و یا پنومونی بروز می نماید.

بزرگی کبد و طحال در این بررسی به ترتیب در ۴۲ و ۳۴ درصد مشاهده گردید. بزرگی کبد بیش از مطالعات منیر مادکور (۲۵ درصد و ۳۲ درصد) بود در مطالعه مانتور از کویت هپاتواسپلنومگالی ۴۱ درصد ذکر شده است و در بررسی مونگواز اسپانیا ۲۸ و ۱۷ درصد گزارش شده است (۲۲، ۲۴، ۲۸). و در مطالعه آریزا از بارسلونا اسپانیا ۴۷ و ۴۰ درصد بوده است و دکتر ثمر هپاتومگالی را ۱۸/۳ درصد و اسپلنومگالی را ۴۳/۳ درصد گزارش نموده است (۲۵) می توان از کل بررسی ها شیوع هپاتواسپلنومگالی را از ۲۰ تا ۴۰ درصد متغیر دانست که احتمالاً بستگی به مرحله و شدت بیماری دارد. یک مورد آبسه طحال در یک مرد ۲۳ ساله که با درمان طبی بهبودی یافته است از برزیل گزارش شده است (۵۴). درگیری مفاصل محیطی و ساکروایلیاک در ۵۰ درصد بیماران و آرترالژی در ۵۵ درصد گزارش شده است. گرفتاری مفاصل و استخوان بر اساس مطالعات مختلف از ۱۱ تا ۵۶ درصد متغیر بوده است (۲۲، ۲۹، ۱۸). آرترالژی و درد پشت در بررسی مادکور ۸۶ درصد بوده، در مطالعه ما مجموعه کمردرد و آرترالژی ۷۸ درصد و تقریباً مشابه است.

در ۳۰-۴۰ درصد بیماران پلی آرتریت غیر فرینه واکنشی دیده می شود که بیشتر مفاصل زانو، ران و شانه و ساکروایلیاک و استرنوکلاویکولار درگیر بوده اند (۲۸) در بررسی ما ساکروایلیت شایعتر و سپس ران و زانو بوده است و درگیری مفاصل محیطی بیشتر در سنین زیر ۳۵ سال (۵۴/۱ درصد) و

آنسفالومیلیت و میلیت ناشی از تهاجم مستقیم بروسلا دیده می شود و احتمالاً مکانیسم های ایمونولوژیک، ضایعات دمیلیزان در مغز و طناب نخاعی ایجاد می کند (۲۷). میلوپاتی که راههای مغزی - نخاعی بجز راههای حسی مربوطه را مبتلا می سازد و بیشتر نشانه یک سندرم خالص نورون محرکه فوقانی است اتفاق می افتد، رادیوکولوپاتی بروسلایی مشخصاً پاها را بیشتر از دستها گرفتار می کند (۲۷).

در اکثر موارد پاسخ به درمان در نوروپروسلوزیس بسیار خوب است و عوارض کمتر بر جای می ماند ولی تأخیر درمانی می تواند سبب دمیلیزاسیون، خونریزی انفارکشن و عوارض جبران ناپذیر شود. بهر حال پولی رادیوکولوپاتی معمولاً عارضه نمی گذارد. نکته مهم این است که در درمان باید چند دارو با نفوذ خوب در مغز مثل ریفامپین، کوتریموکسازول و داکسی سیکلین داد. و مدت درمان هم حدود ۳ تا ۴ ماه باشد، مصرف کورتیکواستروئید بنظر می رسد تا حدی از عوارض جلوگیری کند (۲۷،۳۸).

در بیماران این مطالعه نوروپروسلوزیس در ۴/۱۵ درصد مشاهده شد. در یک دختر ۱۳ ساله همی پارزی و مننژیت با درمان طبی بهبودی کامل یافت و در مورد دیگر همی پارزی چپ و فلج عصب صورتی مرکزی چپ و زوج ۶، ادم پایی دوطرفه نیز بهبودی کامل بدنال درمان دربر داشت. در یک مرد ۶۷ ساله که بعلت اختلال حواس و عدم شناسایی مکان و اطرافیان بررسی گردید و تب مختصر و طحال قابل لمس تنها یافته های بالینی وی بود، LP و CT مغز وی کاملاً طبیعی بود، کشت خون وی و مغز استخوان از نظر بروسلا مثبت گزارش شد و رایب وی ۱/۶۴۰ بود. آنسفالیت بیمار با درمان طبی بهبودی کامل یافت. یک مورد آبسه مغز در بیماران مشاهده شد که در کشت نمونه آبسه بروسلا رشد نمود و این پدیده بسیار نادر است و در تعداد محدودی گزارش شده است (۳۸).

آندوکاردیت در (۱/۱۸ درصد) ۶ مورد دیده شد که در ۴ نفر درجه آنورت مبتلا شده بود و میانگین شروع علائم در آنان تا تشخیص ۲۱ روز بوده است، در یک مورد پسری ۱۳ ساله آمبولی و خونریزی وسیع مغزی ناشی از آندوکاردیت پیدا نمود که منجر به مرگ وی شد. در بقیه موارد عمل جراحی و درمان طی توأم انجام شد.

بعدی تب و افزایش جذب غیرطبیعی در اسکن مهره های سوم و چهارم گردنی دیده می شود در عمل مجدد وی نسوخ نکروزه مشاهده می شود که کشت آنها از نظر بروسلا مثبت می شود، وی با درمان طبی بهبودی می یابد. بیمار دیگر خانم ۷۰ ساله با درد شدید پشت و تب بستری می شود و توده بزرگی نزدیک مهره های یازدهم و دوازدهم پشتی با تشخیص آبسه خارج دورا در CT اسکن وی دیده می شود، کشت خون بیمار بروسلا ملی تن سیس گزارش می شود. شایعترین مهره های درگیر در بروسلا ناحیه کمر سپس پشت و بعد گردن می باشد.

نکته جالب اینکه در بروسلوز بجز مهره ها درگیری استخوانی نادر است (۲۸) در بیماران ما یک مورد کودک ۷ ساله با استنیت بند اول انگشت پنجم و خوردگی استخوان پاریتال دوطرف و کشت مثبت بروسلا در مغز استخوان و رایب ۱/۶۴۰ می باشد.

بیمار دیگر استنیت سمفیز پویس (عانه) و آدنوپاتی ناف ریه و استئوفیت بزرگ یک طرفه در مهره سوم کمری با رایب ۱/۶۴۰ می باشد. از مشخصات اسپوندیلیت های بروسلایی تشکیل استئوفیت های بزرگ (Parrot beak) به نام منقار طوطی است MRI روش انتخابی و حساسترین راه در تشخیص ضایعات مهره ای بروسلوز است (۳۳،۲۸). در بیماران بررسی شده متوسط شروع علائم تا تشخیص در اسپوندیلیت ۱۶۵ روز بوده است و مسأله ازمان بیشتر بیماری را نشان می دهد.

نوروپروسلوزیس در کمتر از ۵ درصد بیماران بروسلایی دیده می شود (۳۴،۲۷). و تظاهرات بسیار متنوعی شامل عوارض مننگوواسکولار، اختلالات پارانشیمی و نوروپاتی محیطی، رادیوکولوپاتی، تومور کاذب مغزی و گیلن باره می دهد (۳۴،۲۶).

مننژیت شایعترین فرم نوروپروسلوزیس است که تغییرات آن بصورت مننژیت متونوکلتری می باشد و تشخیص با سرولوژی مثبت در مایع نخاع داده می شود. در ۵۰-۶۰ درصد موارد کشت منفی است (۳۵). سفتی گردن در کمتر از ۲۱ موارد دیده می شود (۲۶). مواردی آدنوزین دی آمیناز تا حتی ۳۶ واحد در مایع نخاع افزایش داشته است (۳۶). ترومبوز عروق مغزی و انفارکتوس مغزی ممکن است رخ دهد. در یک مورد ترومبوسینوس ساریتال در یک خانم ۲۳ ساله از عربستان گزارش گردید (۳۷).



گرانولومی و آبسه مشاهده می شود (۴۳، ۴۴). آبسه بندرت اتفاق می افتد و خطر عقیمی ناچیز است (۳). یکی از بیماران ما کودک ۲۱ ماهه ای با تب و بثورات جلدی ماکولوپاپولر و تورم بیضه بود که در خون محیطی ۹۰ درصد لنف آتی پیک داشت و کشت خون وی از نظر بروسلا مثبت بود. به این کودک شیر گاو غیرپاستوریزه بودند.

علایم آزمایشگاهی بصورت آنمی و لکوپنی در بروسلوز شایع است در بیماران بررسی شده لکوپنی (کمتر از ۴۰۰۰ گلبول سفید در میلی متر مکعب) در ۴۲ درصد و آنمی در ۵۴/۴ درصد دیده شد که مشابه سایر مطالعات بود (۴۵).

ترومبوسیتوپنی در مطالعه حاضر در ۲۱/۹ درصد مشاهده شد ولی در سایر بررسیها ۱۸ درصد گزارش شده است و بندرت ترومبوسیتوپنی منجر به تظاهرات خونریزی دهنده و مرگ شده است (۴۵). پان سیتوپنی ملایم در ۷۰ درصد مورد (۱۳/۸ درصد) بیماران مشاهده شد در یک مورد لکوسیتهای بیمار تا حدود ۷۰۰ در میلی متر مکعب و تعداد پلاکتها به حدود ۵۰ هزار رسیده بود. در مورد دیگر پسر ۱۵ ساله ای بعلت خونریزی پوست و مخاط ناشی از ترومبوسیتوپنی با تشخیص لوسمی بستری می شود که با راییت ۱/۱۲۸۰ و کشت مثبت خون تشخیص بروسلوز ثابت می شود. بیمار دیگر خانم ۷۳ ساله ای با تب و پان سیتوپنی، پورپورا، طحال فابل لمس و کشت مثبت بروسلا ملی تن سیس با درمان بهبودی کامل می یابد.

بانگ و همکاران پسر ۱۷ ساله ای را معرفی کرده اند که بعلت تب و سردرد، پتشی و پورپورا مراجعه کرده و کاهش وزن ۲۰ کیلوگرم را از حدود ۵ ماه پیش ذکر می کرده است بیمار خونریزی در لثه ها - زبان ملتحمه داشته و پلاکت های وی تا حدود ۳۰۰۰ سلول در دسی لیتر رسیده بوده است. در کشت خون وی بروسلا ملی تن سیس رشد می کند و درمان داکسی سیکلین کوتریموکسازول و جنتامایسین برای وی شروع می شود و پلاسمای تازه بخ زده و پلاکت و دگزامتازون هم دریافت می کند ولی بیمار به طرف کوما و مرگ می رود در اتوپسی تغییرات خونریزی وسیع در مغز و سایر نقاط بدن مشاهده می شود (۴۵).

مکانیسم ترومبوسیتوپنی در بروسلوز مشخص نیست، احتمال هیپراسپلنیزم، انعقاد منتشر عروقی (DIC) سرکوب مغز

آندوکاردیت گرچه نادر است ولی مهمترین علت مرگ در بروسلوزیس است، در اتوپسی ۴۴ بیمار بروسلوزی ۸۰ درصد (۳۵ مورد) آندوکاردیت علت مرگ بود (۴۰) شایعترین علت مرگ نارسایی قلب بوده است (۸۶ درصد) شایعترین دریچه درگیر آنورت است (۷۷ درصد) و در نتیجه آبسه میوکارد و آبسه ریشه آنورت و آنوریم شایعتر است (۴۳ درصد). بیماری زمینه ای دریچه ای در ۶۲ درصد موارد وجود داشت، متوسط شیوع علایم بیماری تا تشخیص ۲/۶ ماه و حاکی از سیر نسبتاً حاد آن است، در ۵۶ درصد موارد وژتاسیون و ۲۶ درصد تخریب دریچه وجود داشت. کشت مثبت وژتاسیون در ۶۲ درصد و در خون در ۸۲ درصد مثبت بود. در بیماران مادر ۶۶ درصد کشت خون مثبت بود. بروسلاملی تن سیس شایعترین علت آندوکاردیت بروسلائی است، یک مورد بروسلا کابنس سبب آندوکاردیت شده است که بیمار بعلت تب و سافل قلبی و کاهش وزن و وژتاسیون دریچه آنورت با تشخیص آندوکاردیت تحت درمان آنتی بیوتیک فراز می گیرد ولی دچار نارسایی قلب می شود و تحت عمل جراحی قرار می گیرد. در پاتولوژی دریچه میکرو آبسه مشاهده می شود و سرولوژی وی از نظر بروسلا مثبت شده و بیمار تحت درمان سیپروفلوکساسین در ریغامپین و داکسی سیکلین قرار می گیرد (۴۱).

بروسلوزیس از موارد آندوکاردیت کشت خون منفی است، در ۲۸ بیمار ثابت شده آندوکاردیت در ۳۷ نفر جراحی انجام شده که در ۳۴ نفر (۸۷ درصد) تعویض دریچه صورت گرفته بود مدت درمان بطور متوسط ۳/۵ تا ۱۳ ماه گزارش شده است. بهر حال بنظر می رسد درمان طبی تا ۳ ماه بعد از عمل جراحی کافی باشد و بهتر است رژیم درمانی حاوی داروهای باکتریسید مثل کوتریموکسازول و ریغامپین هم باشد (۳) میوکاردیت، پریکاردیت و ترومبوفلیت بندرت گزارش شده است (۲۸-۴۲).

اپیدیمیوارکیت در ۸/۳ درصد بیماران مشاهده شد که در مقایسه با سایر مطالعات از (۱ درصد تا ۳ درصد) (حتی ۲۰ درصد) مشاهده شده است (۲۳، ۲۴، ۴۲، ۲۲). ارکیت می تواند یک طرفه یا دو طرفه باشد و در تشخیص افتراقی سل و سایر ضایعات گرانولوماتوز بیضه قرار گیرد (۴۳). در درگیری ادراری، تناسلی بروسلوز میکروارگانیزم در ۵۰ درصد موارد از کشت ادرار بدست می آید (۲۸) و در بررسی آسیب شناسی تجمع لنفوسیت و پلاسموسیت و آتروفی لوله های سمینفر و ضایعات

استخوان، هموفاگوسیتوزیس و مکانیسم های ایمنولوژیک تخریب پلاکت ها را مطرح می نمایند(۴۵).

تظاهرات گوارشی در بروسلوز شایع ولی ملایم است و از ۳۰ تا ۸۷ درصد متغیر می باشد (۴۶) در بررسی حاضر بی اشتهایی در ۵۶/۵ درصد بزرگی کبد در ۴۲ درصد و استفراغ در ۸/۵ درصد و اسهال در ۵/۹ درصد بوده است که در بررسی ۷۵۷ بیمار توسط Ablini آمار تقریباً مشابه می باشد. اسهال حاد، خونریزی از دستگاه گوارشی، ابلتیت، کولیت، کله سیسیت پریتونیک، پانکراتیت حاد، آبسه کبد بعلت بروسلا ملی تن سیس (۴۶) و تظاهر مشابه بیماری کرون با درصدهای مختلف مشاهده شده است (۴۷).

در بیوپسی کبد بیماران بروسلائی (بروسلا ملی تن سیس) درجات مختلفی از هیاتیت راکتیو، گرانولوم، هیاتیت فعال مزمن، انفیلتراسیون چربی، سیروزیس مشاهده شده است (۴۶،۴۷). افزایش آنزیمهای کبدی و آلکالن فسفاتاز در ۶۰ درصد بیمارانی که کبد بزرگ داشته و بیوپسی شده اند گزارش شده است، زردی در ۷/۵ درصد مشاهده شده است، بروسلوز ممکن است دردهای شکمی ایجاد کند و در مواردی شکم حاد ایجاد کند که با آپاندیسیت اشتباه شود(۴۶).

تشخیص بروسلوزیس بر اساس شواهد اپیدمیولوژیک، علایم بالینی تیترا بالا رونده و با قابل اهمیت سرولوژیک داده می شود. کشت ممکن است منفی و یا مثبت باشد. آزمایش استاندارد لوله ای (رایت) در تشخیص بروسلوز بیشترین استفاده را دارد و آنتی بادیهای از نوع IgG و IgM را آگلوتینه می نماید و در مواردی به علت وجود آنتی کرهای بلوکان از نوع IgG و IgA بطور کاذب منفی می شود که در این صورت از تست کومبس رایت و یا آزمایش رایت در رفت های بالاتر می توان استفاده نمود. در اواخر هفته اول با IgM و سپس IgG ایجاد می شود و با فروکش کردن بیماری هر دو آنتی بادی پایین می آید و تقریباً IgG قابل بافت نمی باشد، ولی مقادیر کم IgM باعث مثبت ماندن تست رایت می شود. در صورت عود بیماری و یا عدم بهبودی، IgG مثبت می شود که نشانه فعال بودن بیماری است. با کمک تست دو مرکاپتواتانول می توان در تست رایت ایمنوگلوبولینهای از نوع IgM را حذف نمود و در نتیجه آگلوتیناسیونی که اتفاق می افتد مربوط به IgG می باشد، در اوایل بیماری که تنها IgM وجود دارد

تست رایت مثبت ولی دو مرکاپتواتانول ممکن است منفی بوده باشد که نشانه عفونت جدید و اخیر است. تست الیزا آنتی بادیهای مختلف IgM و IgG و IgA را تعیین می کند و حساسیت و ویژگی بالایی دارد.

از آزمایشانی دیگر که به منظور غربالگری استفاده می شود ژزینگال است که بصورت آگلوتیناسیون انجام می شود و نتیجه مثبت و یا منفی می دهد این آزمایش حساس ترین روش و نزدیک به الیزا می باشد و واکنش متقاطع با تولارمی و وبا (برخلاف تست رایت) ندارد(۴).

در بررسی حاضر در صورتی که تیترا ۱/۱۶۰ مثبت در نظر گرفته شود ۵۴ نفر از بیماران از نظر بروسلوز منفی تلقی می شدند در حالیکه بروسلوز در این افراد از طرق دیگر به اثبات رسید، پس می توان استنباط نمود که در صورتی که یافته های بالینی و اپیدمیولوژی بر بروسلوز منطبق باشد تیترا ۱/۸۰ را با ارزش تلقی نماییم بخصوص در کسی که زندگی روستایی نداشته و تماس مکرر با عامل بیماری را پیدا نکرده است. در مطالعه ای که توسط مونگو از اسپانیا انجام شد از مجموع ۳۳۰ بیمار ۵۸ نفر تیترا ۱/۸۰ یا کمتر (تا حدود ۱/۲۰) داشتند که شامل ۱۷/۵ درصد بیماران می باشد، در بررسی وی در ۹۰ درصد بیماران بروسلا ملی تن سیس عامل بیماری بوده است. این مطالعه نیز مؤید اهمیت سرولوژی با تیتراهای پایین تر است و توجه به این حقیقت که با منفی بودن سرولوژی بروسلوزیس را کنار نگذاشته بررسی باکتریولوژیک انجام دهیم(۲۴).

تست الیزا در بیماران ما انجام نشده است. در مطالعه ای توسط Ariza و همکاران تستهای سرولوژیک در سیر بالینی بیماران بررسی شده است و در بسیاری از موارد که در ابتدا تیترا بالا بوده و یا در مواردی که عفونت موضعی وجود داشته است علیرغم بهبودی بالینی تیترا سرولوژی بالا باقیمانده است و تست الیزا برای ارزیابی بهتر از آزمایش رایت و دو مرکاپتواتانول بوده است(۲۳) و در مطالعه دیگری ۱۰ درصد بیماران تست رایت منفی و یا تیترا پایین داشته اند ولی تست الیزا مثبت بوده است و بخصوص در موارد تحت حاد و مزمن تست الیزا، روش مؤثری برای تشخیص بوده است(۲۳،۶).

جداسازی بروسلا از خون بسته به مرحله و روش کشت از ۱۵ تا ۸۰ درصد گزارش شده است و نکته مهم این است که

در سال ۱۹۸۶ سازمان بهداشت جهانی رژیم داکسی سیکلین ۱۰۰ میلی گرم ۲ بار در روز و ریفامپین را رژیم انتخابی توصیه نمود (۵۳). بهر حال بنظر می رسد که ترکیب استرپتومایسین به همراه داکسی سیکلین برای موارد اسپوندیلیت رژیم مؤثرتری باشد (۵۴،۵۵). استرپتومایسین در افراد مسن عوارض تعادلی و شنوایی ایجاد می کند و مقدار آن ۰/۵ تا ۰/۷۵ میلی گرم عضلانی توصیه شده است (بالتر از ۴۵ سال). جنتامایسین در محیط آزمایشگاه فعالتز از استرپتومایسین بوده است، کوتریموکسازول به همراه ریفامپین رژیم مناسب در بچه ها و خانمهای حامله است (از سه ماهگی تا ۸ ماهگی) و مقدار آن در بالغین ۲ قرص هر ۸ ساعت است.

کینولون ها به تنهایی گرچه نفوذ خوب داخلی سلولی دارد ولی عود و شکست درمانی آن بالا است نسل سوم سفالوسپورین در آزمایشگاه اثر خوبی داشته ولی عود آن بالا بوده است (۵۶).

پس از ۴ تا ۱۴ روز از درمان تب بیمار قطع می شود و علائم همراه نیز از بین می رود، ولی اندازه کبد و طحال ۲-۴ هفته بعد به حالت طبیعی بر می گردد.

در کسی که نارسایی کلیه دارد داکسی سیکلین به همراه ریفامپین رژیم مناسبی است و در موارد آندوکاردیت و مننژیت و اسپوندیلیت دوره های طولانی تر درمان حتی تا ۶-۵ ماه بسته به شرایط بیمار توصیه می شود و مجموعه سه داروی باکتریسید توصیه می گردد. پی گیری درمان تا ۲ سال (هر سه تا ۶ ماه) با بررسی بالینی و سرولوژیک و باکتریولوژیک توصیه می شود (۲۸).

در بیماران حامله ما هیچ موردی از سقط نبوده است در حالیکه در بررسی دکتر ذوقی و همکاران در خانمی ۲ بار سقط و کشت مثبت بروسلا از محصول سقط وجود داشته است (۱۲). و از طرفی مرگ داخل رحمی و سقط جنین در سایر گزارشات وجود دارد (۱۳). چهار مورد مرگ در بیماران ما (۵۰۵ مورد) رخ داده است که تنها یک مورد بعلت آندوکاردیت بروسلائی بوده است.

محیط کشت ۶ تا ۸ هفته نگهداری شود، محیط جامد و مایع Castaneda شانس مثبت شدن کشت را بیشتر می کند و بهتر است چند نوبت کشت انجام شود کشت مغز استخوان، نسوج کبد و غدد لنفاوی کارایی تشخیصی را بیشتر می کند. نمونه ادرار، مایع مفصل در صورت درگیری ارگانهای مربوطه تا ۵۰ درصد می تواند مثبت شود. در بیماران ما کشت خون در نیمی از افراد انجام شده که در ۵۳ درصد مثبت گزارش شده است و بیشترین موارد کشت مثبت در آندوکاردیت و کمترین آن در آیدیدیموارکیت (۱۴ درصد) بوده است.

کشت مغز استخوان در درصد بیشتری از بیماران مثبت می شود (۴۸).

امروزه با بکارگیری Bactec سرعت و امکان مثبت شدن نمونه بیشتر شده است (۴۹) روش PCR (واکنش زنجیره ای پلی مرز) نیز بخصوص در درگیری مننژ که تعداد میکروارگانیسم کمتر است امید بخش خواهد بود (۵۰،۵۱).

هشت رژیم درمانی در بیماران بکار رفته است. اکثر بیماران ریفامپین و داکسی سیکلین دریافت نمودند در مطالعه ای از عربستان تفاوت آماری بین ۷۳ مورد که رژیم درمانی متفاوت دریافت کردند دیده نشد. اساس درمان بروسلوزیس ترکیب درمانی و مدت کافی حداقل ۲ تا ۳ ماه می باشد. با یک دارو و مدت ناکافی، شکست درمانی و عود بیماری شایع است. آنتی بیوتیکهای متعددی از قبیل نتراسیکلین، کوتریموکسازول استرپتومایسین و سایر آمینوگلیکوزیدها، ریفامپین، کینولون ها، نسل سوم سفالوسپورین ها روی بروسلا مؤثر است و مجموعه ترکیبات مختلف هم بکار گرفته شده است. مثلا رژیم داکسی سیکلین و ریفامپین که روش مصرف راحتی دارد و از طرف بیماران بهتر تحمل می شود ۸/۴ درصد عود داشته است و در رژیم داکسی سیکلین و استرپتومایسین میزان عود ۴/۵ درصد بوده است (۷) نکته قابل توجه اینکه ریفامپین سطح داکسی سیکلین را در خون کم می نماید و شاید به همین علت عود بیشتر بوده است مقدار توصیه شده برای ریفامپین به طور روزانه، ۹۰۰-۶۰۰ میلی گرم می باشد.

استرپتومایسین به همراه نتراسیکلین مؤثرترین رژیم درمانی بوده است (۵۲).

## منابع

1. Simpson W.M Tice's practice of Medicine Hagerstown MD WF prior 1940.
2. Edward J Young. "Brucella species". Mandell Douglas and Bennett's principles and practice of inf Dis Fifth Edition 2000, 2380-2393.
3. F. Jacobs D. Abramowicz. "Brucella Endocarditis the Role of combined Medical and surgical treatment", *Rev of infec. Dis.* Vol 12 Num 5. Sep. Oct. 1990.
4. Havasl. Problems and new development in treatment of acute and chronic brucellosis in man. *Acta Trop* 1980. 37; 281-6.
5. Wiseri. Brucellosis in united states present and Future *JAMA* 1980-244; 2318-22.
6. M.O Gad. EL. Rab AM Kambel. Evaluation of Brucella Enzyme Immunoassay test (Elisa) in comparison with Bacteriological culture and Agglutination. *Journal of infection* 1998. 36: 197-201.
7. Wendell H. Hall. Modern chemotherapy for Brucellosis in Human. *Rev of Infec. Dis* Vol 12. Num 6 Nov-Dec. 1990:87-89.
8. Sadler WW. Present evidence on the role of Meta in the epidemiology of Human brucellosis . *Am. J. Public Health* 1960; 50. 540-544.
9. Joshua lederberg. "Biological warfare and Bioterrorism." Mendell Douglas and Bennett's principles and practice of Infec Dis. Fifth edition, 2000; 3235-3238.
10. Gilbert GI, Beaton, CP. An Epidemiological survey on human brucellosis in Three victorian abattairs. *Medical Journal of Australian* - 482.
11. Olle-Goig JE: An outbreak of Brucella melitensis infection by air brone transmission among laboratory workers *Am J Pub Htlh*, 1987; 3: 335-8.
- 12- E, Zowghi A.H, Hedayeti Brucella infection causing Abortion in Human Beings *Arch. inst Rasi* (1996) 46-47.
13. Makhseed, M. Harouny-A. Araj G. Moussa. MA obstetric and gynecologic implications of Brucellosis in kuwwaite. *J. perinatal* 1998. May Jun 18(3) 196-9.
14. Thalhammer. F. "Unusual route of Transmission of Brucella. abortus". *clinical Infec Dis* 1998. Mar 26(3), 763-4.
15. Hall. WH. "Brucellosis in Bacterial infection of Human epidemiology and control. (eds Evans, AS and feldman H.A) New York Plenum 1982:156-59.
16. The report of ministry of Health treatment and Medical education in Iran 1994:22-23.
17. Sabbaghian, H. and Nadim, A Epidemiology of human brucellosis in Isfahan Iran. *Journal of Hygiene Great Britain* 1991; 73: 221.
18. MOUSA. ARM. Muhtaseb SA Imudallal DS. Osteoarticular complication of Brucellosis, a study of 169 case *Rev of infec Dis* 1987; 9: 531-43.
19. Fin CHan RW, Sahsal. Jount. R. J. Protean manifestation of nervous system brucellosis case histories of a wide variety of clinical forms *JAMA* 1963. 184: 269-75.
20. Harvey. WA. Pulmonary Brucellosis *Ann Intern. Med* 1948; 28: 768-81.
21. Aygen. B. Sumerkan B. Doganay. M Prostatitis and hepatitis due to brucella melitensis a care Report *J. infect* 1998. Jan; 36(1). 111-112.
22. Monther I. Khateeb, George F. Araj, Brucella arthritis, a study of 96 cases in kuwait *Ann saudi Med.* 1990:45-48.
23. J. Ariza. T. Pellicer R. Pallares. Specific Antibody profile in human Brucellosis. *Clinical infec Dis*, 1992. 14: 131-40.
24. J. M. Montejo J. Alberola Open Randomized therapeutic trial of six antimicrobial regimens in treatment of human Brucellosis *clinical Infec Dis* 1993; 16-671-6.
25. G. Samar. P. vahdani A survey on human brucellosis in Iran *Arch. Inst. Razi* (1996) 46-47.
26. Khan MY. Brucellosis Observation, on 100 patients *Ann saudi Med* 1986; 6(SUpl) 19-23.
27. Donald, E.Mclean Nevill Russel, Neurobrucellosis clinical and therapeutic features *clinical Infec. Dis*:45-48.
28. M. Monir. Madkour, Brucellosis Harrison's principles of Internal Medicine 14th edition 1998 chap 162. 969-971.
29. Alarcon G. S. Bocanegra T.S. Goruzzoe Espinoza L.R.: The arthritis of Brucellosis, a prospective one hundred year after Bruce's discovery *J Rheumatology* 1987; 14: 1083-5.
30. M. Bubani. D.Sharda. I Helin. Brucella arthritis in children *Infection*. 1986; 14: 233-6.

31. Gotuzzo. E. Alaron. GS. Articular involvement in human brucellosis, a Retrospective analysis of 304 cases semin Arthritis Rheum 1982. 12: 245-55.
32. Solra et al. Brucellar spondylitis. Clinical infec Dis 1999; 29:1440-49.
33. Aldeeb. SM. Yaqub. BA sharf HS. Phadke. JG. Neurobrucellosis, clinical characteristics diagnosis and outcome Neurology, 1989; 39: 498-501.
34. Akdeniz. H. Irmak. H, Central nervous system brucellosis presentation, diagnosis and treatment. J. Infect. 1998 May 36(3), 297-301.
35. Bouza. E. Garcia - Dela Torre M. Parra F Brucella Meningitis Rev Infec Dis 1987. 9. 810-22.
36. Saraivada cunha "Neurobrucellosis" Another cause of increased Adenosine Daminase Activity in cerebrospinal Fluid" Journal of Infec Dis 1990: 161: 156-157.
37. Radwar Zaidan, Cerebral venus Thrombosis A new manifestation of Neurobrucellosis. Clinical Infec Dis 1999; 28: 399-400.
38. Tunkel AR. Wispel wey B. scheld. WM Bucterial meningitis, recent Advances in pathophysiology and treatment. Ann intern Med 1990; 12: 610-23.
39. Mario venditt, Acase of Brain abscess due to brucella melitensis, clinical inf Dic 1994. 1997-78.
40. Peery. TM. Belter. LF. Brucellosis and heart diseases in fetal Brucellosis: a review of literature and repon of new cases Am J Pathology 1960: 36: 673-95.
41. Wang Ying Brucella cains Endocarditis care report. Clinical Infec Dis 1999, 29. 1593-94.
- 42 Edward J Young. Brucella species, Mandell Douglas and Bennett's principles and practice of Infec Dis fifth edition 2000, 2386-2393 (Chap = 215).
43. Salmeron I. Ramirez. Granulomatous epideymoorchitis Sonographic features and clinical outcome in brucellosis. J. Orol . 1998. June 159(6); 1954-57.
44. E Michael, Reisman Landon. A. Brucella orchitis a rare cause of testicular enlargement. The journal of urology, 1990. 143. April 821-823.
45. Edward D young. Am Tarry Thrombocytopenic purpura Associated with Brucellosis Report of 2 cases and literature Review. Clinical Infec Dis. 2000, 31, 404-9.
46. J. Ablin, MD. D. Mevorach. Brucellosis and the Gastrointestinal Tract. J. Clinic Gastroenterolo. 1997. 24(1) 25-9.
47. Jesus. G. Vallege Hepatosplenic Abscesses due to brucella Melitensis Report of a case involving a child and Review of the literature clinical infec. Dis 1996. 22: 485-89.
48. Gotuzzo E, Carrillo et al. An evaluation of diagnostic methods for brucellosis: The value of bone marrow culture J. infect Dis 1986; 153: 122-125.
49. Yaqupsky P. peled N. press J. et al. canparison of Bactec 9240 Peds plus medium and isolate on 105 microbial tube for detection of Brucella melitensis from blood culture J. Clin Microbiol 1997: 35, 1382-384.
50. Matar FM. Khreissir IA. Abdonnor AM Rapid laboratory confirmation of human brucellosis by PCR analysis of a target sequence on the 31 kilodalton Brucella antigen DNA, J. Clin Microbiol. 1996: 34; 477. 478.
51. Navarro. E Fernandez, PCR assay for diagnosis of human brucellosis J. Clin Microbiol 1999, May: 35(5) 1654-55.
52. A cocella G Bertrand A et al Comparison of three different regimens in the Treatment of acute Brucellosis: A multination study J. Anti. Microb Agents chemother 1984; 23: 433-39.
- 53 Jolnt FAO/WHO Expert committee on Brucellosis (Sixth report) Geneva world Health organization 1986:45-56.
54. Arizad. Gudrolf et al. Treatment of human brucellosis with doxycyclin plus streptomycin. Ann intern Med 1992: 87. 138-141.
55. Luzzi GA. Brindle R. et al Brucellosis Imponted and labratory acquined cases and overview of treatment trial, trans. R. Soc Trop Med Hyg 1993. 87, 138-141.
56. Ruth lang, Ron Dagan failure of ceftriaxone in treatment of acute brucellosis clini. Infec. Dis 1992; 14: 506-9.